



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

# ВЕСТНИК

## Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый  
научно-практический журнал

### Vitebsk Medical Journal

Peer-reviewed scientific-practical journal

**2023**  
**Том 22**  
**№3**  
**(май-июнь)**



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

Министерство здравоохранения Республики Беларусь  
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

# ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

**Том 22            №3 (май-июнь)            2023**

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»

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

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,  
свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.

Журнал является членом Cross Ref и Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ).

Материалы журнала доступны по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0).



© Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, 2023

---

**Главный редактор:**

Анатолий Тадеушевич Щастный – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университета», г. Витебск, Республика Беларусь.

**Зам. главного редактора:**

Наталья Юрьевна Коневалова – д.б.н., профессор, проректор по учебной работе учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университета», г. Витебск, Республика Беларусь.

**Редакционная коллегия:**

В.П. Адашкевич – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
С.С. Алексанин – д.м.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;  
Ю.В. Алексеев – к.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;  
В.Я. Бекиш – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
Ю.Ю. Бяловский – д.м.н., профессор, г. Рязань, Российская Федерация;  
Т.Д. Власов – д.м.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;  
Л.Р. Выхристенко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
И.И. Генералов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
В.С. Глушанко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
И.В. Городецкая – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
О.Б. Жданова – д.б.н., профессор, г. Киров, Российская Федерация;  
А.И. Жебентяев – д.ф.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
И.В. Жильцов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
О.В. Ищенко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
И.Ю. Карпук – д.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;  
А.А. Кирпиченко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
Н.И. Киселева – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
С.В. Клочкова – д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;  
В.И. Козловский – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
М.Р. Конорев – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
М.А. Криштопова – к.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;  
Н.Г. Луд – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
А.Н. Львов – д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;  
О.В. Лысенко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
А.В. Марочков – д.м.н., профессор, г. Могилев, Республика Беларусь;  
О.Д. Мяделец – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
И.А. Наркевич – д.ф.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;  
Д.Б. Никитюк – академик РАН, д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;  
С.С. Осочук – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
С.И. Пиманов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
В.П. Подпалов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
А.С. Портянко – д.м.н., доцент, г. Минск, Республика Беларусь;  
З.К. Рахимов – к.м.н., доцент, г. Бухара, Республика Узбекистан;  
С.П. Рубникович – член-корр. НАН, д.м.н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь;  
В.М. Семенов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
Д.П. Сиврев – д.м.н., профессор, г. Стара Загора, Болгария;  
В.А. Снежицкий – член-корр. НАН, д.м.н., профессор, г. Гродно, Республика Беларусь;  
И.А. Сучков – д.м.н., доцент, г. Рязань, Российская Федерация;  
А.Д. Таганович – д.м.н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь;  
А.К. Усович – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
О.М. Хишова – д.ф.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
А.Л. Церковский – к.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;  
А.В. Шульмин – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
Г.И. Юпатов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь.

**Редакция:** И.А. Бебешко (ответственный секретарь, компьютерная верстка), Л.В. Есипова (секретарь), Р.В. Кадушко, к.филол.н., доцент (переводчик и корректор английского языка), И.Д. Ксениди (программист), И.Н. Лапусева (библиограф), И.А. Флоряну, к.филол.н., доцент (литературный редактор и корректор русского языка).

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

Ministry of Public Health of the Republic of Belarus  
Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

# Vitebsk Medical Journal

(Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo  
Universiteta)

**Vol. 22            No. 3 (May-June)            2023**

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”

**Address:** 210009, Vitebsk, Frunze ave., 27, phone: (0212) 33-90-95,  
<http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: [vestnik.vsmu@tut.by](mailto:vestnik.vsmu@tut.by)

The journal is registered in the Ministry of Information of the Republic of Belarus,  
Certificate of registration No 108, dated 22.04.2009.

The journal is a member of CrossRef and Association of Science Editors and Publishers.

All the materials of the “Vitebsk Medical Journal” are available under  
Creative Commons “Attribution” 4.0 license.



**Editor-in-Chief:**

Anatoliy T. Shchastniy – Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Republic of Belarus.

**Deputy Editor-in-Chief**

Natalya Yu. Konevalova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Vice-rector for academic affairs of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Republic of Belarus.

**Editorial Board:**

V.P. Adaskevich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
S.S. Aleksanin – Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russian Federation);  
Yu.V. Alekseyenko – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
V.Ya. Bekish – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
Yu.Yu. Byalovsky – Dr. Sci. (Med.), Professor (Ryazan, Russian Federation);  
T.D. Vlasov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russian Federation);  
L.R. Vykhrystsenka – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
I.I. Generalov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
V.S. Glushanko – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
I.V. Gorodetskaya – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
O.B. Zhdanova – Dr. Sci. (Biology), Professor (Kirov, Russian Federation);  
A.I. Zhebentyaev – Dr. Sci. (Pharm.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
I.Yu. Zhyltsou – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
O.V. Ishchenko – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
I.Yu. Karpuk – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
A.A. Kirpichenka – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
N.I. Kiseleva – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
S.V. Klochkova – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);  
V.I. Kozlovskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
M.R. Konorev – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
M.A. Krishtopova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
N.G. Lud – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
A.N. Lvov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);  
O.V. Lysenko – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
A.V. Marochkov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Mogilev, Republic of Belarus);  
O.D. Myadelets – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
I.A. Narkevich – Dr. Sci. (Pharm.), Professor (Saint Petersburg, Russian Federation);  
D.B. Nikityuk – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);  
S.S. Osochuk – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
S.I. Pimanov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
V.P. Podpalov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
A.S. Portyanko – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Minsk, Republic of Belarus);  
Z.K. Rakhimov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Bukhara, Republic of Uzbekistan);  
S.P. Rubnikovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus);  
V.M. Semenov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
D.P. Sivrev – Dr. Sci. (Med.), Professor (Stara Zagora, Bulgaria);  
V.A. Snezhitskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor (Grodno, Republic of Belarus);  
I.A. Suchkov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Ryazan, Russian Federation);  
A.D. Tahanovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus);  
A.K. Usovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
O.M. Khishova – Dr. Sci. (Pharm.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
A.L. Tserkovsky – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
A.V. Shulmin – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
G.I. Yupatov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus).

**Editorial office:** I.A. Bebeshko (executive secretary, computer layout), L.V. Esipova (secretary), R.V. Kadushko, Cand. Sci. (Philology), Associate Professor (translator and English language proofreader), I.D. Ksenidi (programmer), I.N. Lapuseva (bibliographer), I.A. Floryanu, Cand. Sci. (Philology), Associate Professor (literary editor and Russian language proofreader).

## Содержание

### Обзор

**И.В. Городецкая, Е.В. Ковалёва**  
Особенности структуры эмпатии и устойчивости  
медицинских работников к стрессу

**В.М. Бондаренко, С.И. Пиманов,  
Е.В. Макаренко, Е.Ф. Бондаренко**  
Метаболически здоровое ожирение:  
эпидемиология, критерии и патогенетические  
механизмы

**П.Э. Ванькович, О.П. Кезля**  
Современные этиопатогенетические и  
клинические аспекты лечения сегментарных  
и многооскольчатых переломов костей голени  
(обзор)

### Физиология

**Н.Е. Максимович, Е.И. Бонь, Е.М. Дорошенко,  
В.Ю. Смирнов, Ю.Е. Разводовский,  
Д.Г. Хилькевич, А.М. Портоненко**  
Нарушения пула аминокислот головного мозга  
у крыс с частичной церебральной ишемией

**А.-М.В. Ерофеева**  
Изменения параметров походки крыс  
с периферической нейропатической болью  
при трансплантации мезенхимальных  
стволовых клеток и фармакологической блокаде  
каннабиноидных рецепторов II типа

### Анестезиология и реаниматология

**Е.В. Никитина, Г.В. Илюкевич**  
Клинико-лабораторная оценка синдрома  
системного воспалительного ответа у пациентов  
с острым тяжелым панкреатитом

### Кардиохирургия

**И.Г. Тишкевич, А.В. Марочков, В.А. Ливинская,  
А.А. Марочков, М.С. Курашов**  
Динамика содержания С-реактивного белка  
и железа сыворотки крови у пациентов при  
кардиохирургических операциях

### Онкология

**Е.А. Сулова, Н.А. Артемова, Л.В. Мирilenko**  
Зависимость эффективности сочетанной лучевой  
терапии рака шейки матки от размеров опухоли

## Contents

### Review

**9 I.V. Gorodetskaya, E.V. Kovaleva**  
Features of the structure of empathy and resistance  
of medical workers to stress

**19 V.M. Bondarenko, S.I. Pimanov, E.V. Makarenko,  
E.F. Bondarenko**  
Metabolically healthy obesity: epidemiology, criteria  
and pathogenetic mechanisms

**29 P.E. Vankovich, O.P. Kezlya**  
Modern etiopathogenetic and clinical aspects of  
treatment for segmental and multi-comminuted  
fractures of the lower leg bones (review)

### Physiology

**38 N.Ye. Maksimovich, L.I. Bon, E.M. Doroshenko,  
V.Yu. Smirnov, Yu.Ye. Razvodovsky,  
D.G. Khilkevich, A.M. Portonenko**  
Abnormalities of the brain amino acid pool in rats  
with partial cerebral ischemia

**45 A.-M.V. Yerofeyeva**  
Changes in gait parameters of rats with peripheral  
neuropathic pain in mesenchymal stem cell  
transplantation and pharmacological blockade  
of cannabinoid receptors of type 2

### Anesthesiology and resuscitation

**55 K.V. Nikitsina, G.V. Ilukevich**  
Clinical and laboratory assessment of systemic  
inflammatory response syndrome in patients with  
acute severe pancreatitis

### Cardiosurgery

**63 I.G. Tishkevich, A.V. Marochkov, V.A. Livinskaya,  
A.A. Marochkov, M.S. Kurashov**  
The dynamics of serum C-reactive protein and  
iron concentration in patients during cardiosurgical  
operations

### Oncology

**71 E.A. Suslova, N.A. Artemova, L.V. Mirilenko**  
The efficacy dependence of combined radiotherapy  
for cervical cancer on tumor size

**Клиническая иммунология, аллергология**

**Е.В. Сидоренко**

Определение прогностической длительности ремиссии бронхиальной астмы после аллергенспецифической иммунотерапии

**79**

**Clinical immunology, allergology**

**A.V. Sidarenka**

Determination of prognostic duration of bronchial asthma remission after allergen-specific immunotherapy

**Трансплантология и искусственные органы**

**А.Т. Щастный, А.С. Осочук, С.С. Осочук, А.Ф. Марцинкевич**

Изменения спектра жирных кислот липопротеинов очень низкой плотности пациентов с хронической почечной недостаточностью и в ранние сроки после пересадки почки

**86**

**Transplantology and artificial organs**

**A.T. Shchastniy, A.S. Osochuk, S.S. Osochuk, A.F. Martsinkevich**

Changes of fatty acids spectrum of very low density lipoproteins in patients with chronic renal failure and in the early terms after kidney transplantation

**Стоматология**

**З.К. Рахимов, А.А. Кабанова, С.А. Кабанова**

Влияние тактики лечения пациентов с переломами нижней челюсти на показатели резистентности полости рта

**97**

**Dentistry**

**Z.K. Rakhimov, A.A. Kabanova, S.A. Kabanova**

The influence of treatment tactics of the patients with mandibular fractures on the indices of oral cavity resistance

**Общественное здоровье и здравоохранение**

**Д.В. Чердниченко**

Наличие корпоративной культуры в учреждениях здравоохранения – необходимое условие современного лечебно-диагностического процесса

**103**

**Public health and health service**

**D.V. Cherednichenko**

The presence of a corporate culture in healthcare institutions as a necessary condition for the modern medical and diagnostic process

**Новости**

**109**

**News**

**Правила для авторов**

**112**

**Instructions for authors**

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.3.09>

## Особенности структуры эмпатии и устойчивости медицинских работников к стрессу

И.В. Городецкая, Е.В. Ковалёва

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

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №3. – С. 09-18.

## Features of the structure of empathy and resistance of medical workers to stress

I.V. Gorodetskaya, E.V. Kovaleva

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

Vestnik VGMU. 2023;22(3):09-18.

---

### Резюме.

В результате проведенного нами исследования, основанного на анализе данных как отечественных, так и зарубежных исследователей, установлено, что эмпатические способности и стрессоустойчивость медиков имеют гендерные и национальные особенности, зависят от специальности, а для студентов – ещё и от наличия дисциплин по навыкам коммуникации в учебных планах учреждений образования.

Девушки-студентки имеют более выраженные эмпатические способности по сравнению с юношами. В процессе обучения в медицинском университете наблюдается некоторое снижение эмпатических способностей.

Между уровнем эмпатии врачей и клиническими результатами ведения пациентов существует прямая связь, указывающая на то, что эмпатические навыки являются важным фактором, определяющим профессиональную компетентность врача и результаты лечения.

Выраженность эмпатии зависит от профиля врачебной деятельности, при этом не существует некоего нормативного уровня. Эмпатические установки у специалистов хирургического профиля несколько ниже, чем у врачей-терапевтов. Врачи, проявляющие большую заинтересованность и сочувствие к пациентам, получают от них больше информации о состоянии здоровья, психологических и социальных проблемах. Это повышает качество врачебной помощи и определяет большую удовлетворенность пациентов оказанными медицинскими услугами, что, в свою очередь, улучшает результаты лечения, сокращает сроки выздоровления пациентов за счет оптимизации процесса выздоровления.

Общий уровень профессионального стресса работников здравоохранения и молодых специалистов в среднем является высоким. Его величина зависит от профильной специализации медицинского работника и содержательного контекста его профессионального труда.

Проведенный анализ доказывает необходимость совершенствования эмпатических способностей будущих врачей и повышения их стрессоустойчивости в процессе обучения в медицинском университете.

*Ключевые слова:* эмпатия, стрессоустойчивость, медицинские работники.

### Abstract.

As a result of our study, based on the analysis of the data received by both domestic and foreign researchers, it has been found that the empathic abilities and stress resistance of physicians have gender and national characteristics, depend on the specialty, and for students – also on the presence of disciplines in communication skills in the curricula of educational institutions.

Female students have more pronounced empathic abilities compared to boys. In the process of studying at a medical university, a slight decrease is observed in empathic abilities.

---



There is a direct relationship between the level of empathy of physicians and clinical outcomes of patient management, which indicates that empathic skills are an important factor in determining the professional competence of a physician and the outcomes of treatment.

The severity of empathy depends on the profile of medical practice, at the same time there is no normative level. The empathic attitudes of surgical specialists are somewhat lower than those of general practitioners.

Doctors who display more interest and empathy towards patients receive more information from them about their health status, psychological and social problems. This improves the quality of medical care and determines greater satisfaction of patients with the medical services provided, which, in its turn, improves the results of treatment, reduces the time for patients to recover by optimizing the whole recovery process.

The overall level of occupational stress among health workers and young professionals is high on an average. Its value depends on the specialization profile of a medical worker and the meaningful context of his/her professional work.

The conducted analysis proves the need to improve the empathic abilities of future doctors and increase their stress resistance in the process of studying at a medical university.

*Key words: empathy, stress resistance, medical workers.*

## Введение

Деятельность по сохранению и укреплению здоровья человека имеет ряд специфических особенностей. Её успешная реализация определяется не только профессиональными навыками, но и умением применять их в практике за счет развития определенных качеств личности медицинского работника. Такими важными свойствами являются эмпатия и стрессоустойчивость.

Эмпатия (от греч. *empathia* – «сопереживание») – это способность проникать во внутренний мир других людей, воображаемое перенесение себя в их мысли, чувства и действия, умение сопереживать и сочувствовать [1].

Термин был введен в 1903 году Э. Титченером, который понимал под ним процесс вчувствования. В настоящее время данное понятие имеет множество трактовок, вследствие чего не существует однозначного подхода к его пониманию. В медицине под эмпатическими способностями большинство исследователей понимают умение эффективно коммуницировать с пациентами, активно слушать и выражать требуемый уровень заботы и сочувствия [2]. Высокая эмпатийность врача помогает лучше прочувствовать и понять состояние пациента, выстроить более продуктивную модель общения «врач-пациент» [3, 4].

Стрессоустойчивость – это интегративное свойство личности, характеризующееся таким взаимодействием эмоциональных, волевых, интеллектуальных и мотивационных компонентов психической деятельности, которое в сложной эмотивной обстановке обеспечивает способность руководить своими эмоциями, сохранять высокую работоспособность, адекватное функционирование и определенную направленность своих действий [5].

Деятельность медицинских работников неотделима от многочисленных стрессовых ситуаций, связана с тяжелым интеллектуальным трудом, выраженными эмоциональными нагрузками, напряженностью труда, что может приводить к развитию профессионального стресса и повышает риск эмоционального выгорания.

Цель настоящего обзора – провести анализ особенности структуры эмпатии и оценить чувствительность работников системы здравоохранения и будущих врачей к стрессу.

## Особенности эмпатии студентов-медиков и медицинских работников

### Уровень эмпатических способностей будущих врачей, гендер и национальность

Для оценки сформированности эмпатии у студентов наиболее часто применяется студенческая версия шкалы эмпатии врачей Джефферсона (ДШЭ), включающая 20 положений, которые респондент оценивает по 7-балльной шкале (от 1 – абсолютно не согласен до 7 – полностью согласен) с диапазоном возможной суммы баллов от 20 до 140. Чем больше сумма, тем выше уровень профессиональной эмпатии.

У студентов лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ (опрошено 349 человек) показатель, характеризующий величину эмпатических способностей по указанной шкале, составил  $96,1 \pm 15,7$  баллов, был несколько выше у девушек  $97,6 \pm 16,0$  (у юношей –  $94,8 \pm 15,0$ ). Это свидетельствует о среднем уровне эмпатии респондентов [6].

У студентов медицинского колледжа при университете Шифа Тамир-и-Миллат (Паки-

стан) (475 опрошенных) сумма баллов составила  $92,6 \pm 16,0$ , т.е. была незначительно ниже, но, вместе с тем, соответствовала среднему уровню эмпатии. Девушки также имели более высокий показатель эмпатических способностей по сравнению с юношами [7].

Эти данные совпадают с полученными в результате опроса студентов Китайского медицинского университета (902 человека), в ходе которого было зафиксировано среднее суммарное значение  $109,6 \pm 13,34$  балла (у девушек  $111,53 \pm 10,72$ , у юношей  $106,29 \pm 13,53$ ) [8].

Наибольший показатель по ДШЭ был выявлен у студентов-медиков университета Сан-Паулу (Бразилия) (108 опрошенных) –  $114,95 \pm 12,41$  балла [9] и медицинского колледжа больницы Чагтограмма Маа-О-Шишу (Бангладеш, 426 респондентов) –  $114,63 \pm 10,30$  балла (для девушек немного выше –  $111,99 \pm 12,97$ , чем для юношей –  $106,72 \pm 14,33$ ) [10], наименьший – у обучающихся университета Ондокуз-Майис (Турция) (511 опрошенных): для девушек средний балл составил  $59,87 \pm 3,52$ , для юношей  $58,59 \pm 3,29$  [11].

Следовательно, студенты-медики проявляют средний уровень эмпатии. Девушки несколько более эмпатичны, чем юноши. На эмпатические установки оказывают влияние локальные культурные нормы общения, особенности высшего медицинского образования в разных странах, местные традиции общения врача с пациентом.

#### Изменение показателя эмпатии в процессе подготовки будущих врачей

Зарубежные исследования показывают, что уровень эмпатии студентов медицинских университетов по мере обучения незначительно снижается. Так, при анкетировании студентов Ширазского университета медицинских наук (Иран) (260 студентов 1-7 курсов) с использованием ДШЭ общий показатель эмпатии на уровне фундаментальных наук (младшие курсы) был выше –  $65,5 \pm 0,84$  балла, чем на клиническом уровне (старшие курсы) –  $55,5 \pm 1,78$ . Самое низкое значение эмпатии было отмечено у студентов 7 курса ( $55,51$ ), самое высокое – у студентов 1 курса ( $65,50$ ). Девушки имели более высокий средний балл эмпатии ( $65,53$ ), чем юноши ( $59,02$ ) [12].

Похожие результаты с применением ДШЭ были получены в Фунданьском университете (Китай, 550 респондентов): уровень эмпатических способностей у студентов клинической подготовки (шести- и семикурсники) –  $102,0$  и  $99,5$

– был ниже, чем у студентов предмедицинского обучения (1 и 2 курсы) –  $108,8$  и  $105,0$ , базовой медицины (3 и 4 годы обучения) –  $107,2$  и  $104,7$  – и клинической медицины (пятикурсники) –  $112,7$ . Как отмечают авторы, это скорее всего связано с переходом обучения на клинические базы, где студенты приобретают навыки общения с тяжелыми пациентами и начинают ощущать ответственность за состояние их здоровья [13].

Отечественные авторы также отмечают некоторое снижение уровня эмпатических способностей по мере обучения студентов в медицинском университете: при анкетировании по шкале эмпатии В.В. Бойко у обучающихся 2 курса показатель эмпатии был равен  $19,63$  балла, 4 курса –  $17,45$  балла, 6 курса –  $17,33$  балла [14].

#### Эмпатия и специальность

Ряд исследований указывают на то, что уровень эмпатических способностей отличается у студентов, выбравших различные направления подготовки.

У студентов Фунданьского университета (применяли шкалу ДШЭ), которые не планировали становиться врачами, уровень эмпатии был ниже, чем у тех, кто стремился получить медицинское образование –  $89,1$  и  $104,1$  балла соответственно [15].

Опрос, проведенный в многопрофильных больницах и поликлиниках г. Москвы, показал, что эмпатические навыки у терапевтов (60 человек) более выражены, чем у хирургов (62 человека) и составили по методике В.В. Бойко  $17,97$  и  $14,60$  балла. Была обнаружена разница и в структуре эмпатии, о чём свидетельствовало различие результатов, полученных по разным шкалам: установки, способствующие или препятствующие эмпатии: терапевты –  $3,78$ , хирурги –  $3,18$ ; проникающая способность в эмпатии: терапевты –  $2,95$ , хирурги –  $2,50$ . Это указывает на то, что врачи терапевтического профиля быстро устанавливают эмпатический контакт с различным контингентом пациентов, проявляют заинтересованность к другой личности, предрасположены к созданию атмосферы открытости, доверительности, задушевности. Хирурги менее эмпатичны, чем терапевты [16].

#### Возможность развития эмпатических способностей в процессе обучения

Исследование, проведенное в Австралии на базе ряда медицинских школ (293 студента),

продемонстрировало, что уровень эмпатических способностей повышался после семинарных занятий по навыкам эмпатии: спустя 6 недель занятий средний балл эмпатии (по ДШЭ) возрос со 114 до 121, причём у девушек показатель изменился в большей степени – со 116 до 126, тогда как у юношей в меньшей – со 113 до 120 [17].

#### Эмпатия и качество медицинских услуг

На основании опроса 50 семейных врачей и 473 их пациентов, проведенного в Портланде (штат Орегон) с использованием системы интерактивного анализа Roter (визиты пациентов записывались на аудиозапись и исследовались на предмет коммуникативного поведения и эмоционального тона) и анализа анкеты самоотчетов по пятибалльной психометрической шкале Лайкерта (для изучения мнения врачей о психосоциальных аспектах помощи), установлено, что диалог врача и пациента во время посещения во многом формирует отношение доктора к пациенту. Врачи, применяющие в технике общения позитивный настрой, используют больше эмоций (сочувствия, ободрения) ( $p < 0,05$ ), меньше закрытых вопросов ( $p < 0,01$ ), предоставляют относительно больше психосоциальной и меньше медико-биологической информации, перегруженной специальными терминами ( $p < 0,05$ ), чем их коллеги с менее позитивным отношением. Пациенты врачей, имевших позитивные установки в коммуникации, более активно участвовали в диалоге (т.е. выражали свое мнение, задавали вопросы) [18].

При оказании медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом врачами с высокими показателями эмпатии частота острых метаболических осложнений у пациентов статистически достоверно уменьшалась по сравнению с таковой при лечении врачами с умеренными и низкими показателями эмпатическими способностями: соответственно 4,0; 7,1 и 6,5 (по ДШЭ) на 1000 пациентов [19].

Эти данные подтверждают и результаты другого исследования: пациенты с сахарным диабетом, наблюдающиеся у высокоэмпатичных врачей, достоверно чаще имели более лучшие показатели содержания гликозилированного гемоглобина A1c (56%) и липопротеинов низкой плотности (59%) в крови, чем пациенты врачей с заниженным уровнем эмпатии (40% и 44%) [20].

У пациентов с простудными заболеваниями, высоко оценивших эмпатические и консультативные навыки врача (по опроснику CARE

– Consultation and Relational Empathy), продолжительность простудных заболеваний была короче (в среднем 7,10 дня по сравнению с 8,01 дня), у них наблюдалось менее тяжелое течение болезни и более значительное повышение уровня IL-8 в крови [21]. Следовательно, эмпатические способности врачей влияют и на эффективность клинического ведения пациентов, скорость их выздоровления, что приводит к сокращению сроков временной нетрудоспособности.

Анализ, проведенный в рамках Второго голландского национального исследования общей практики (the Second Dutch National Survey of General Practice, DNSGP-2), в ходе которого в течение одного года записывали на видео визиты к врачам общей практики (142 человека) (для изучения всех контактов доктора); анализировали анкеты, которые заполняли пациенты до и после визитов (для оценки уровня их тревожности с помощью сокращенной версии шкалы тревоги Спилбергера-Ханина STAI (State Trait Anxiety Inventory) и уровня эмпатичности врача). Выявлено, что у пациентов, которые видят эмпатический отклик доктора, отмечается более низкий уровень тревожности. 61% пациентов (337 человек) ещё до визита указали, что предпочитают врача-эмпата, при этом, чем более тревожными были пациенты, тем больше эмпатии они хотели от врача ( $r = 0,11$ ,  $p = 0,02$ ). После визита 95% пациентов (525 человек) сообщили, что они получили эмпатический отклик от своего врача. При этом, чем более тревожными были пациенты, тем больше эмпатии проявлял врач ( $r = 0,12$ ,  $p = 0,009$ ). Пациенты, которых принял более эмпатичный доктор, проявили более низкий уровень тревоги ( $r = 0,10$ ,  $p = 0,03$ ) [22].

#### **Особенности стресса и стрессоустойчивости медицинского персонала и студентов-медиков**

Профессиональный стресс представляет собой психические и соматические реакции человека на стрессовые ситуации в его трудовой деятельности. На развитие стресса влияют как индивидуальные особенности человека, так и факторы его профессиональной деятельности и рабочей среды.

Для изучения уровня профессионального стресса среди среднего медицинского персонала было проведено на основании анализа результатов анкетирования медицинских сестер крупно-

го городского многопрофильного стационара (г. Санкт-Петербург) (115 человек), проведенного по методике Т.Д. Азарных, И.М. Тыртышникова для изучения уровня профессионального стресса, было установлено, что 40,2% опрошенных испытывают стресс ежедневно, 29,8% – 2-3 раза в неделю, 20,1% – 2-3 раза в месяц и только 9,9% вообще не испытывают стресса на работе. У 35,0% медицинских сестер выраженность стресса такова, что требует специальной коррекции. Опрошенные выделили ряд причин развития стресса: отсутствие возможности сделать перерыв в работе (37,1%), неадекватное поведение конфликтующих пациентов (29,9%), их тяжёлое состояние и смерть (10,2%). Большая часть респондентов (80,4%) отметила, что стресс ухудшает выполнение их профессиональных задач, поскольку провоцирует возникновение физической и эмоциональной усталости, апатию, нежелание общаться с людьми, чувство опустошения. 10,3% респондентов признались, что из-за стресса совершают ошибки [23].

Обособленное место среди медицинских работников занимают врачи и фельдшера скорой и неотложной медицинской помощи, которым необходимо принимать срочные решения и быстро назначать и проводить лечение пациентов в острой стадии болезни, часто с ограниченным знанием их истории болезни. Работников этой категории можно отнести к специалистам экстремального профиля деятельности, так как их профессиональный труд ассоциирован с большим количеством стрессогенных факторов: высокой эмоциональной насыщенностью, психофизическим напряжением и физическими нагрузками. Опрос 44 фельдшеров скорой медицинской помощи (Архангельская область) с использованием шкалы организационного стресса Мак-Лина показал наличие у большинства из них высокого уровня организационного стресса (стрессогенное напряжение, связанное с несовершенством организации труда и тяжестью работы), у 33,3% респондентов отмечался умеренный уровень организационного стресса и только у 12,3% опрошенных – низкий. Каждый второй сотрудник (54,4%) был предрасположен к депрессии, тревожным расстройствам, соматовегетативным нарушениям, риску профессионального выгорания и коронарных заболеваний. Наиболее значительные нарушения развивались у фельдшеров со стажем работы до 5 лет, что отражает сложность адаптации к практической деятельности в первые

годы работы. Вследствие этого указанный период является наиболее трудным в профессии фельдшера. При увеличении стажа работы до 10 лет показатель организационного стресса несколько снижался, тем не менее оставаясь высоким [24].

В результате исследования 212 врачей разных специальностей (Московская область) с применением диагностико-превентивной системы «Интегральная диагностика и коррекция стресса» обнаружено, что общий уровень профессионального стресса находился за пределами допустимых норм, был выраженным или высоким и составил: у реаниматологов 55 баллов (высокий уровень), у хирургов 54 (высокий уровень), у терапевтов 53 (выраженный уровень). Были определены общие для всех проанкетированных врачей симптомы и причины профессионального стресса: низкая автономия выполнения задач, появление тревоги, формирование устойчивых комплексов личностных и поведенческих деформаций. Для анестезиологов-реаниматологов наиболее характерны следующие факторы появления стресса: напряженность трудовых нагрузок, широкий спектр задач разного уровня сложности и необходимость тщательного контроля за их осуществлением. Основные проявления профессионального стресса для данной категории медицинских специалистов: ухудшение общего самочувствия, возникновение тревоги и депрессии, а также симптомов эмоционального выгорания. Для врачей хирургического профиля характерна другая комбинация причин стресса: интенсивная трудовая деятельность, недостаточная организация работы, рутинность задач, строгость и чёткость контроля за их осуществлением. Лидирующие симптомы профессионального стресса у хирургов те же, что и у врачей-анестезиологов-реаниматологов. Для врачей терапевтического профиля типичны следующие причины возникновения стресса: неудовлетворительная организация профессиональной деятельности, отсутствие автономии выполнения задач и обратной связи, что приводит к вышперечисленным проявлениям [25].

На основании определения выраженности профессионального стресса по методике Т.Д. Азарных, И.М. Тыртышникова у врачей общей практики учреждений поликлинического типа (г. Самарканд) (228 опрошенных) установлено, что у большинства респондентов (47,8%) отмечен средний уровень стресса, у наименьшего числа (11,0%) – высокий, у 13,6% – ниже среднего, у 27,6% –

выше среднего. Следовательно, у  $\frac{3}{4}$  опрошенных врачей уровень профессионального стресса был средним или выше среднего. Данный факт свидетельствует о том, что профессиональная деятельность врача общей практики является напряженной, что, соответственно, определяет высокую вероятность появления различных нарушений в физиологической и психической сферах [26].

Мониторинг показателей сердечной деятельности детских стоматологов (РФ, 30 человек) выявил увеличение артериального давления, среднего артериального давления, частоты сердечных сокращений во время рабочей недели и отсутствие значимых колебаний артериального давления во время отдыха, свидетельствующие о связи возникновения указанных нарушений с профессиональной деятельностью – стресс-индуцированная артериальная гипертензия или «гипертония рабочего места» [27].

Опрос, проведенный в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ с применением госпитальной шкалы тревоги и депрессии, показал, что у врачей отсутствовали клинические формы невротических состояний, однако часто встречались субклинические формы тревожных состояний: у 33,7% хирургов, у 49,4% врачей диагностического профиля (рентгенологов, эндоскопистов, врачей функциональной диагностики), у 68,3% терапевтов [28].

В результате анкетирования обучающихся первых курсов педиатрического и лечебного факультетов ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» МЗ РФ (66 студентов) по шкале организационного стресса Маклина, адаптированной Н.Е. Водопьяновой, у 82,0% респондентов была выявлена высокая восприимчивость к стрессу, связанная с неудовлетворительным уровнем межличностного общения, неумением адекватно оценивать ситуацию без вреда для собственного здоровья и работоспособности, негибкостью поведения и отсутствием активных форм отдыха и восстановления (физические нагрузки). У 61% студентов был также отмечен низкий или очень низкий уровень адаптации к стрессу [29].

На основании опроса обучающихся 1, 2, 3 и 5 курсов Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова (689 студентов) по методике определения стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса-Раге у большинства респондентов была выявлена

неудовлетворительная резистентность к стрессу: у 36,7% – низкая, у 26,1% – пороговая, и только 37,2% студентов обладали высокой устойчивостью к стрессу [30].

Исследование уровня нервно-психического напряжения обучающихся ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ (42 студента разных годов обучения) по Т.А. Немчину продемонстрировало, что большая часть студентов 1 курса определяет свое состояние как озабоченное, подавленное и тревожное, их нервно-психическое напряжение приравнивается к умеренно выраженному. У большинства студентов 2 курса нервно-психическое напряжение ослабевает, в процессе обучения они уже ощущают себя непринужденно, уверенно и спокойно. Основная часть студентов 6 курса проявляет большую уверенность в себе, в своих профессиональных навыках и компетентности, уровень нервно-психического напряжения у них – слабый. Восприимчивость к стрессу по мере обучения снижается: по данным Бостонского теста, подавляющее большинство первокурсников (93%) подвержены действию стрессовых факторов, что негативно влияет на их жизнедеятельность. Среди студентов 2 курса стрессовые воздействия оказывают влияние только на 27%. Показатели подавляющего числа респондентов-шестикурсников (84%) свидетельствуют о нормальном уровне стресса [31].

#### Влияние пандемии COVID-19 на уровень стресса медицинских работников и будущих врачей

В условиях напряженной эпидемической обстановки, связанной с распространением COVID-19, нагрузка на медицинский персонал всех уровней многократно возросла. Исследование медицинских сестер одной из крупных больниц (г. Новосибирск, 40 человек), проведенное с помощью теста самооценки стрессоустойчивости С. Коухена и Г. Виллиансона, показало, что высокой резистентностью к стрессу обладали только 20% опрошенных, средней – 30%, тогда как низкой – 50% [32].

Молодые специалисты, столкнувшиеся с повышенной нагрузкой на учреждения здравоохранения в условиях пандемии коронавирусной инфекции, также продемонстрировали неудовлетворительную адаптацию к стрессу: по шкале посттравматического стресса врачи-ординаторы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (110 человек 1 и 2 годов ординатуры) набрали

35,10 балла, что вдвое выше среднепопуляционного значения по России, составляющего 15,34 балла. Как отмечают авторы, общий балл, превышающий 33 единицы по данной шкале, свидетельствует о критическом значении показателя и риске манифестации полномасштабного посттравматического стрессового расстройства. Основные причины, приводящие к дистрессу, которые выделили респонденты: «Недостаток сна», «Опасение, что я получу меньше от процесса обучения из-за пандемии», «Необходимость сочетать работу и учебу и рост нагрузки, связанной с работой», «Увеличение доли дистанционных занятий в учебных программах и опасения за качество обучения», «Соппротивление/Нежелание выходить на смену», «Беспокойство/Тревога», «Чувство несправедливости в отношении распределения ресурсов (премии, отпуска и т.д.) и нехватка поддержки общества». Более трети опрошенных пережили дистресс, связанный с собственным заражением COVID-19. 29% респондентов отметили дистресс, вызванный потерей коллег [33].

Исследование выраженности стресса в условиях пандемии COVID-19 по методике PSS-10 (Perceived Stress Scale) у 349 врачей различных областей России выявило среднее значение показателя 21,68 балла, что указывает на пограничный уровень стресса [34].

Студенты ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (24 человека), оказывавшие помощь в красных зонах клиник г. Москвы, по шкале воспринимаемого стресса-10 (условная норма 24,69 балла) набрали 29,46 балла. Опытные врачи набрали 27,42 балла, что приблизительно соответствует значению показателя, набираемому людьми, страдающими от нервов, – 29,17 балла [35].

### Заключение

Выраженность эмпатии студентов-медиков зависит от различных параметров: гендера, национальной принадлежности, обучения навыкам коммуникации. У девушек отмечается большая развитость эмпатических способностей, чем у юношей. В процессе обучения происходит небольшое снижение эмпатического потенциала студентов-медиков.

Эмпатийность врачей оказывает положительное влияние на клинические результаты ведения пациентов. Развитость эмпатических

способностей и их особенности зависят от врачебной специальности, при этом эмпатические установки врачей терапевтического профиля несколько выше, чем у хирургов.

Устойчивость к стрессу у студентов-медиков младших курсов несколько ниже, чем у старшекурсников. Особенности медицинской специальности, объем выполняемой работы, условия, в которых она протекает, оказывают существенное влияние на состояние здоровья как будущих врачей, так и медицинских работников всех уровней. Спектр нарушений захватывает различные системы организма, что определяет значительный экономический ущерб и снижает качество оказания медицинской помощи.

Полученные в результате анализа литературы данные доказывают возможность и необходимость формирования эмпатийности и повышения стрессоустойчивости студентов медицинского университета. Приведенные в статье результаты будут полезны для всех стейкхолдеров образовательного процесса и практикующих врачей.

### Литература

1. Краткий психологический словарь / под общ. ред. А. В. Петровского, М. Г. Ярошевского. 2-е изд., расш., испр. и доп. Ростов-на-Дону : Феникс, 1998. 505 с.
2. Городнова, М. Ю. Эмпатические способности специалиста как важный элемент лечебной среды / М. Ю. Городнова // Рос. семейн. журн. 2013. Т. 18, № 2. С. 20–23.
3. Этические аспекты отношений врача и пациента в современной системе Российского здравоохранения / В. А. Катрунов [и др.] // Бюл. мед. интернет-конф. 2016. Т. 6, № 1. С. 203–204.
4. Rogers, C. R. Empathic: an unappreciated way of being / C. R. Rogers // Counseling Psychologist. 1975. Vol. 5, N 2. P. 2–10.
5. Михеева, А. В. Стрессоустойчивость: к проблеме определения / А. В. Михеева // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Сер. Вопросы образования: языки и специальность. 2010. № 2. С. 82–87.
6. Гацура, С. В. Первый российский опыт использования шкалы эмпатии Джефферсона для оценки коммуникативной компетентности выпускников медицинского вуза / С. В. Гацура, О. А. Гацура, В. Г. Дерюшкин // Инфекц. болезни: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 8, № 3. С. 85–89.
7. Tariq, N. Differences in empathy levels of medical students based on gender, year of medical school and career choice / N. Tariq, A. Tayyab, T. Jaffery // J. Coll. Physicians Surg. Pak. 2018 Apr. Vol. 28, N 4. P. 310–313.
8. Empathy in Chinese medical students: psychometric characteristics and differences by gender and year of medical education / D. Wen [et al.] // BMC Med. Educ. 2013 Sep. Vol. 13, N 1. P. 130.
9. Brazilian version of the Jefferson scale of empathy: psychometric properties and factor analysis / H. B. M. S. Paro [et al.] // BMC Med. Educ. 2012 Aug. Vol. 12, N 1. Art. 73.

10. Empathy in undergraduate medical students of Bangladesh: psychometric analysis and differences by gender, academic year, and specialty preferences / A. Mostafa [et al.] // *ISRN Psychiatry*. 2014 Apr. Vol. 2014. Art. 375439.
11. Artiran Igde, F. Changes in empathy during medical education: an example from Turkey / F. Artiran Igde, M. K. Sahin // *Pak. J. Med. Sci.* 2017 Sep-Oct. Vol. 33, N 5. P. 1177–1181.
12. Khademalhosseini, M. Comparison of empathy score among medical students in both basic and clinical levels / M. Khademalhosseini, Z. Khademalhosseini, F. Mahmoodian // *J. Adv. Med. Educ. Prof.* 2014 Apr. Vol. 2, N 2. P. 88–91.
13. Empathy in Chinese eight-year medical program students: differences by school year, educational stage, and future career preference / D. Li [et al.] // *BMC Med. Educ.* 2018. Vol. 18, N 1. Art. 241.
14. Эмпатические способности студентов УО ВГМУ / В. Н. Шиленок [и др.] // *Инновационные обучающие технологии в медицине : сб. материалов Междунар. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Витебск : ВГМУ, 2017. С. 396–400.*
15. Student empathy levels across 12 medical and health professions: an interventional study / B. Williams [et al.] // *J. Compassionate Health Care*. 2015. Vol. 2, N 1. Art. 4.
16. Богачева, О. Ю. Эмпирическое исследование проблемы влияния эмпатии на деятельность врачей (на примере врачей-терапевтов и врачей-хирургов) / О. Ю. Богачева // *Психология и психотехника*. 2013. № 2. С. 196–202.
17. Van Dulmen, S. Patients' preferences and experiences in handling emotions a study on communication sequences in primary care medical visits / S. van Dulmen, A. van den Brink-Muinen // *Patient Educ. Couns.* 2004 Oct. Vol. 55, N 1. P. 149–152.
18. Levinson, W. Physicians' psychosocial beliefs correlate with their patient communication skills / W. Levinson, D. Roter // *J. Gen. Intern. Med.* 1995 Jul. Vol. 10, N 7. P. 375–379.
19. The relationship between physician empathy and disease complications / S. Del Canale [et al.] // *Acad. Med.* 2012 Sep. Vol. 87, N 9. P. 1243–1249.
20. Physicians' empathy and clinical outcomes for diabetic patients / M. Hojat [et al.] // *Acad. Med.* 2011 Mar. Vol. 86, N 3. P. 359–364.
21. Practitioner empathy and duration of the common cold / D. P. Rackel [et al.] // *Fam. Med.* 2009 Jul-Aug. Vol. 41, N 7. P. 494–501.
22. The actual role of general practice in the dutch health-care system. Results of the second dutch national survey of general practice / F. G. Schellevis [et al.] // *Med. Klin. (Munich)*. 2005 Oct. Vol. 100, N 10. P. 656–661.
23. Петрова, Н. Г. О проблеме стресса среди среднего медицинского персонала / Н. Г. Петрова, С. Г. Погосян, Б. В. Эпельман // *Scientific Heritage*. 2020. № 48-2. С. 43–46.
24. Корехова, М. В. Профессиональный стресс в деятельности фельдшеров скорой медицинской помощи / М. В. Корехова, И. А. Новикова, А. Г. Соловьев // *Медицина труда и пром. экология*. 2019. Т. 59, № 7. С. 417–423.
25. Леонова, А. Б. Синдромы профессионального стресса у врачей разных специализаций / А. Б. Леонова, М. А. Багрий // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 14, Психология*. 2009. № 3. С. 44–53.
26. Мамадиярова, Д. У. Уровни профессионального стресса у врачей общей практики / Д. У. Мамадиярова // *Сб. конф. НИЦ Социосфера*. 2020. № 18. С. 14–17.
27. Прокаева, Е. А. Развитие дистресса у врачей-стоматологов детских во время их профессиональной деятельности / Е. А. Прокаева // *Бюл. мед. интернет-конф.* 2016. Т. 6, № 6. С. 1104.
28. Доника, А. Д. Профессиональный стресс врачей: социальные и медицинские аспекты / А. Д. Доника, А. Ю. Руденко, И. В. Засядкина // *Международ. журн. приклад. и фундам. исслед.* 2011. № 12. С. 113.
29. Погодаева, М. В. Факторы профессионального стресса врачей и возможности повышения адаптивности к ним на этапе обучения в вузе / М. В. Погодаева, Ю. В. Чепурко, О. А. Молокова // *Вестн. Кемер. гос. ун-та*. 2019. Т. 21, № 4. С. 1005–1013.
30. Степень выраженности стресса у студентов медицинского университета / А. М. Раушанова [и др.] // *Наука и здравоохранение*. 2013. № 6. С. 91–93.
31. Захарова, Е. В. Исследование учебного стресса у студентов медицинского университета / Е. В. Захарова // *Молодой ученый*. 2018. № 46. С. 251–252.
32. Стрессоустойчивость и эмоциональное выгорание в условиях эпидемической обстановки / С. В. Пронин [и др.] // *Безопасность человека в экстремальных климато-экологических и социальных условиях : материалы XI междунар. науч.-практ. конф. (Новосибирск, 5-8 мая 2020 г.) / под науч. ред. М. Г. Чухровой. Новосибирск, 2020. С. 142–147.*
33. Психическое здоровье и профессиональное выгорание врачей-ординаторов во время пандемии COVID-19: ситуационные и психологические факторы / А. Б. Холмогорова [и др.] // *Консультатив. психология и психотерапия*. 2021. Т. 29, № 2. С. 9–47.
34. Восприятие стресса различными категориями медицинского персонала во время первой волны пандемии COVID-19 в России / Ю. П. Зинченко [и др.] // *Обществ. здоровье*. 2021. Т. 1, № 1. С. 65–89.
35. Доронина, Т. В. Уровень воспринимаемого стресса и особенности копинг-стратегий медицинских работников в условиях пандемии COVID-19 / Т. В. Доронина, А. Е. Окулова, Е. В. Арцишевская // *Клин. и спец. психология*. 2021. Т. 10, № 3. С. 64–83.

*Поступила 01.03.2023 г.*

*Принята в печать 12.06.2023 г.*

## References

1. Petrovskiy AV, Yaroshevskiy MG, red. *Brief Psychological Dictionary*. 2-e izd, rassh, ispr i dop. Rostov-on-Don, RF: Feniks; 1998. 505 p. (In Russ.)
2. Gorodnova MYu. Empathic abilities of a professional as an important element of the therapeutic environment. *Ros Semein Zhurn.* 2013;18(2):20-3. (In Russ.)
3. Katrunov VA, Fakhrudinova ER, Cheban AG, Kampos AD. Ethical Aspects of the Doctor-Patient Relationship in the Modern Russian Healthcare System. *Byul Med Internet-konf.* 2016;6(1):203-4. (In russ.)
4. Rogers CR. Empathic: an unappreciated way of being. *Counseling Psychologist.* 1975;5(2):2-10. doi: 10.1177/001100007500500202.
5. Mikheeva AV. Stress tolerance: to the problem of definition.

- Vestn Ros Un-ta Druzhby Narodov Ser Voprosy Obrazovaniya: Yazyki Spetsial'nost'. 2010;(2):82-7. (In Russ.)
6. Gatsura SV, Gatsura OA, Deryushkin VG. First Russian Experience in Using the Jefferson Empathy Scale to Assess the Communicative Competence of Medical Graduates. *Infekts Bolezni: Novosti Mneniya Obuchenie*. 2019;8(3):85-9. (In Russ.)
  7. Tariq N, Tayyab A, Jaffery T. Differences in empathy levels of medical students based on gender, year of medical school and career choice. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018 Apr;28(4):310-313. doi: 10.29271/jcpsp.2018.04.310.
  8. Wen D, Ma X, Li H, Liu Z, Xian B, Liu Y. Empathy in Chinese medical students: psychometric characteristics and differences by gender and year of medical education. *BMC Med Educ*. 2013 Sep;13:130. doi: 10.1186/1472-6920-13-130.
  9. Paro HBMS, Daud-Gallotti RM, Tibério IC, Pinto RMC, Martins MA. Brazilian version of the Jefferson scale of empathy: psychometric properties and factor analysis. *BMC Med Educ*. 2012 Aug;12:73. doi: 10.1186/1472-6920-12-73.
  10. Mostafa A, Hoque R, Mostafa M, Rana MM, Mostafa F. Empathy in undergraduate medical students of Bangladesh: psychometric analysis and differences by gender, academic year, and specialty preferences. *ISRN Psychiatry*. 2014 Apr;2014:375439. doi: 10.1155/2014/375439.
  11. Artiran Igde F, Sahin MK. Changes in empathy during medical education: an example from Turkey. *Pak J Med Sci*. 2017 Sep-Oct;33(5):1177-81. doi: 10.12669/pjms.335.13074.
  12. Khademalhosseini M, Khademalhosseini Z, Mahmoodian F. Comparison of empathy score among medical students in both basic and clinical levels. *J Adv Med Educ Prof*. 2014 Apr;2(2):88-91.
  13. Li D, Xu H, Kang M, Ma S. Empathy in Chinese eight-year medical program students: differences by school year, educational stage, and future career preference. *BMC Med Educ*. 2018;18(1):241.
  14. Shilenok VN, Gorodetskaya IV, Smirnova ME, Goretskaya KR. Empathic abilities of students at the UO VSMU. V: *Innovatsionnye obuchayushchie tekhnologii v meditsine: sb materialov Mezhdunar Resp nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem*. Vitebsk, RB: VGMU; 2017. P. 396-400. (In Russ.)
  15. Williams B, Brown T, McKenna L, Palermo C, Morgan P, Nestel D, et al. Student empathy levels across 12 medical and health professions: an interventional study. *J Compassionate Health Care*. 2015;2(1):4.
  16. Bogacheva OYu. Empirical study of the influence of empathy on the work of physicians (on the example of general practitioners and surgeons). *Psikhologiya Psikhotehnika*. 2013;(2):196-202. (In Russ.)
  17. Van Dulmen S, van den Brink-Muinen A. Patients' preferences and experiences in handling emotions a study on communication sequences in primary care medical visits. *Patient Educ Couns*. 2004 Oct;55(1):149-52. doi: 10.1016/s0738-3991(04)00300-3.
  18. Levinson W, Roter D. Physicians' psychosocial beliefs correlate with their patient communication skills. *J Gen Intern Med*. 1995 Jul;10(7):375-9. doi: 10.1007/BF02599834.
  19. Del Canale S, Louis DZ, Maio V, Wang X, Rossi G, Hojat M, et al. The relationship between physician empathy and disease complications. *Acad Med*. 2012 Sep;87(9):1243-9. doi: 10.1097/ACM.0b013e3182628fbf.
  20. Hojat M, Louis DZ, Markham FW, Wender R, Rabinowitz C, Gonnella JS. Physicians' empathy and clinical outcomes for diabetic patients. *Acad Med*. 2011 Mar;86(3):359-64. doi: 10.1097/ACM.0b013e3182086fe1.
  21. Rakel DP, Hoefl TJ, Barrett BP, Chewing BA, Craig BM, Niu M. Practitioner empathy and duration of the common cold. *Fam Med*. 2009 Jul-Aug;41(7):494-501.
  22. Schellevis FG, Westert GP, De Bakker DH. The actual role of general practice in the dutch health-care system. Results of the second dutch national survey of general practice. *Med Klin (Munich)*. 2005 Oct;100(10):656-61. doi: 10.1007/s00063-005-1090-5.
  23. Petrova NG, Pogosyan SG, Epelman BV. On the problem of stress among nursing staff. *Scientific Heritage*. 2020;(48-2):43-6. (In Russ.)
  24. Korekhova MV, Novikova IA, Solovyev AG. Professional Stress in the Activity of Emergency Medical Paramedics. *Meditsina Truda Prom Ekologiya*. 2019;59(7):417-23. (In Russ.)
  25. Leonova AB, Bagriy MA. Syndromes of Occupational Stress in Physicians of Various Specializations. *Vestn Mosk Un-ta Ser 14, Psikhologiya*. 2009;(3):44-53. (In Russ.)
  26. Mamadiyarova DU. Levels of professional stress in general practitioners. *Sb Konf NITs Sotsiosfera*. 2020;(18):14-7. (In Russ.)
  27. Prokaeva EA. Development of distress in pediatric dentists during their professional activities. *Byul Med Internet-konf*. 2016;6(6):1104. (In Russ.)
  28. Donika AD, Rudenko AYU, Zasyadkina IV. Occupational Stress in Physicians: Social and Medical Aspects. *Mezhdunar Zhurn Priklad Fundam Issled*. 2011;(12):113. (In Russ.)
  29. Pogodaeva MV, Chepurko YuV, Molokova OA. Factors of Professional Stress for Physicians and Opportunities to Improve Adaptability to Them at the Stage of Higher Education. *Vestn Kemer Gos Un-ta*. 2019;21(4):1005-13. (In Russ.)
  30. Raushanova AM, Mysaev AO, Turdalieva BS, Zhanturiev BM. Degree of stress in medical university students. *Nauka Zdravookhranenie*. 2013;(6):91-3. (In Russ.)
  31. Zakharova EV. Study of learning stress in medical university students. *Molodoi Uchenyi*. 2018;(46):251-2. (In Russ.)
  32. Pronin SV, Fil TA, Aleksandrova AA, Chukhrov AS. Stress tolerance and emotional burnout in an epidemic setting. V: *Chukhrova MG, red. Bezopasnost' cheloveka v ekstremal'nykh klimato-ekologicheskikh i sotsial'nykh usloviyakh: materialy XI mezhdunar nauch.-prakt konf (Novosibirsk, 5-8 maya 2020 g.)*. Novosibirsk, RF; 2020. P. 142-7. (In Russ.)
  33. Kholmogorova AB, Rakhmanina AA, Suroegina AYU, Mikita OYu, Petrikov SS, Roy AP. Mental Health and Professional Burnout among Resident Physicians during the COVID-19 Pandemic: Situational and Psychological Factors. *Konsul'tativ Psikhologiya Psikhoterapiya*. 2021;29(2):9-47. (In Russ.)
  34. Zinchenko YuP, Salagay OO, Shaygerova LA, Almazova OV, Dolgikh AG, Vakhantseva OV. Perception of Stress by Different Categories of Medical Personnel during the First Wave of the COVID-19 Pandemic in Russia. *Obshchestv Zdorov'e*. 2021;1(1):65-89. (In Russ.). doi:10.21045/2782-1676-2021-1-1-65-89.
  35. Doronina TV, Okulova AE, Artsishevskaya EV. Perceived Stress Levels and Coping Strategies of Health Care Workers in a COVID-19 Pandemic. *Klin Spets Psikhologiya*. 2021;10(3):64-83. (In Russ.)

Submitted 01.03.2023

Accepted 12.06.2023



**Сведения об авторах:**

И.В. Городецкая – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-7388-4244>,  
e-mail: gorodeckaya-iv@mail.ru – Городецкая Ирина Владимировна;

Е.В. Ковалёва – студентка 5 курса лечебного факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

**Information about authors:**

I.V. Gorodetskaya – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Normal Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-7388-4244>,  
e-mail: gorodeckaya-iv@mail.ru – Irina V. Gorodetskaya;

E.V. Kovaleva – the fifth-year medical student, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.3.19>

## **Метаболически здоровое ожирение: эпидемиология, критерии и патогенетические механизмы**

**В.М. Бондаренко<sup>1</sup>, С.И. Пиманов<sup>1</sup>, Е.В. Макаренко<sup>1</sup>, Е.Ф. Бондаренко<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup>Витебская областная клиническая больница, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №3. – С. 19-28.

## **Metabolically healthy obesity: epidemiology, criteria and pathogenetic mechanisms**

**V.M. Bondarenko<sup>1</sup>, S.I. Pimanov<sup>1</sup>, E.V. Makarenko<sup>1</sup>, E.F. Bondarenko<sup>2</sup>**

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

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

Vestnik VGMU. 2023;22(3):19-28.

---

### **Резюме.**

Ожирение представляет собой значимую медицинскую и социальную проблему. Убедительно доказано негативное влияние ожирения на продолжительность жизни и трудоспособность пациентов с избыточной массой тела. Это обусловлено высоким риском возникновения коморбидной патологии, которая включает сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, остеоартрит, подагру и некоторые виды рака. В то же время установлены значительные отличия в индивидуальном риске развития сопутствующих заболеваний, что нельзя объяснить только степенью ожирения. Клинические наблюдения позволили выделить группу субъектов с метаболически здоровым ожирением (МЗО), которые отличаются от метаболически нездоровых пациентов отсутствием кардиометаболических факторов риска и более благоприятным прогнозом. Данные о распространенности МЗО значительно варьируют в связи с отсутствием единых критериев. Проведенный обзор литературы свидетельствует о том, что МЗО чаще встречается у женщин, чем у мужчин, преимущественно у людей более молодого возраста, физически активных, с меньшим содержанием висцеральной жировой ткани.

*Ключевые слова:* метаболически здоровое ожирение, метаболически нездоровое ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, кардиометаболический риск, висцеральная жировая ткань.

### **Abstract.**

Obesity is a significant medical and social problem. The negative impact of obesity on the life expectancy and working capacity of overweight patients has been convincingly proved. This negative impact is due to the high risk of occurrence of comorbid pathology, which includes cardiovascular diseases, type 2 diabetes, osteoarthritis, gout, and some types of cancer. At the same time, considerable differences were found in the individual risk of developing concomitant diseases, which cannot be explained only by the degree of obesity. Clinical observations made it possible to identify a group of subjects with metabolically healthy obesity (MHO), who differ from metabolically unhealthy patients in the absence of cardiometabolic risk factors and a more favorable prognosis. Data on the prevalence of MHO vary significantly due to the lack of uniform criteria. The carried out literature review indicates that MHO is more common in women than in men, mainly in younger people, physically active, with a lower content of visceral adipose tissue.

*Keywords:* metabolically healthy obesity, metabolically unhealthy obesity, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, cardiometabolic risk, visceral adipose tissue.

## Введение

В настоящее время имеются убедительные доказательства тесной ассоциации ожирения с кардиометаболическим риском [1]. Не случайно у пациентов с избыточной массой тела и ожирением наблюдается коморбидная патология, такая как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), инсульт, сахарный диабет (СД) 2 типа, дислипидемия и жировая болезнь печени. Кроме того, установлена связь избыточной массы тела с остеоартритом, болями в спине, астмой, апноэ во сне, депрессией, когнитивными нарушениями и некоторыми типами рака (молочной железы, яичников, предстательной железы, печени, почек и толстой кишки). Ожирение является также серьезной социальной проблемой, так как осложнения сопутствующей патологии приводят к снижению качества и продолжительности жизни, работоспособности пациентов и увеличивают расходы на здравоохранение [2-5].

В популяции людей с ожирением была выявлена подгруппа субъектов без метаболических нарушений и с более низким риском сердечно-сосудистых осложнений. Такой клинический вариант ожирения получил название метаболически здорового [2-5].

Цель обзора – анализ литературных данных, посвященных диагностике, распространенности и патогенезу метаболически здорового ожирения (МЗО).

### Антропометрические методы в диагностике ожирения, клиническое значение индекса массы тела

Наличие ожирения традиционно устанавливается с помощью антропометрических методов. Они являются простыми и недорогими неинвазивными инструментами для диагностики ожирения и оценки риска заболеваемости и смертности. Наиболее часто используются такие методы, как расчет индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии (ОТ) и определение отношения ОТ к окружности бедер. Измерение ОТ позволяет лучше охарактеризовать распределение жира в организме, чем ИМТ, особенно накопление жира в области живота. Однако результаты крупных проспективных исследований показывают, что связь риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти с увеличением ОТ сильнее у людей без ожирения по сравнению с теми, кто имеет

избыточную массу тела. Поэтому измерение ОТ может быть более полезным для идентификации высокого метаболического риска у пациентов с нормальным весом и умеренным ожирением, чем у пациентов с морбидным ожирением [6-9].

Расчет ИМТ является общепринятым клиническим методом, который используется для популяционной оценки избыточного веса и ожирения. Поскольку для определения ИМТ требуется только измерение роста и массы тела, этот показатель является удобным для практического применения [7, 10].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> рассматривается как нормальный, от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> классифицируется как избыточный вес, а ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> или выше указывает на ожирение. ИМТ умеренно коррелирует с рядом прямых показателей содержания жира в организме и ассоциирован с сокращением продолжительности жизни из-за наличия коморбидной патологии у людей с ожирением [5, 11]. На основании большого проспективного исследования с участием 894576 пациентов из Западной Европы и Северной Америки установлено, что у субъектов с ИМТ от 22,5 кг/м<sup>2</sup> до 25,0 кг/м<sup>2</sup> наблюдался самый низкий уровень смертности. Увеличение ИМТ выше этого диапазона, на каждые 5 кг/м<sup>2</sup> ассоциировалось с увеличением смертности от всех причин приблизительно на 30%. При величине ИМТ 30-35 кг/м<sup>2</sup> медиана выживаемости пациентов снижалась на 2-4 года, а при ИМТ, равном 40-45 кг/м<sup>2</sup>, продолжительность жизни сокращалась на 8-10 лет [12]. В то же время, нередко состояние здоровья индивидуумов с избыточной массой тела может быть лучше, чем у тех, кто имеет нормальный или пониженный вес. Такая ситуация получила название «парадокс ожирения» [10].

Величина ИМТ складывается из суммы ЖТ и мышечной массы. Следовательно, несмотря на то, что есть корреляция между ИМТ и количеством жировой ткани (ЖТ), индивидуумы с увеличенной мышечной массой могут иметь высокий ИМТ без ожирения. С другой стороны, у субъектов с саркопенией может быть избыток жира в организме при нормальных показателях ИМТ [7]. По этой причине сложно оценить истинное ожирение с использованием только одного ИМТ [10].

D.O. Okorodudu с соавт. [13] выполнили мета-анализ, объединивший 25 исследований с участием 31968 человек, для оценки диагностиче-

ской эффективности расчета ИМТ как критерия ожирения. В качестве эталонного метода использовали измерение процентного содержания жира в организме. На основании проведенного анализа было сделано заключение, что обычно используемые пороговые значения ИМТ для диагностики ожирения обладают высокой специфичностью, но низкой чувствительностью, т.к. только у половины обследованных с избыточным процентным содержанием жира в организме ИМТ указывал на ожирение. Таким образом, на индивидуальном уровне повышение ИМТ не всегда является диагностическим признаком ожирения и не позволяет прогнозировать состояние здоровья и сопутствующие риски [1].

### Фенотипы ожирения

Пациенты с ожирением не являются однородной группой и существенно отличаются по прогнозу и наличию сопутствующих заболеваний. Значительная часть субъектов с избыточной массой тела (примерно 50%) и ожирением (примерно 30%) не имеют явных признаков метаболических и сердечно-сосудистых осложнений [5].

Описаны два фенотипа ожирения: 1) индивидуумы с ожирением ( $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) и отсутствием кардиометаболических факторов риска, таких как повышение уровня артериального давления (АД) и увеличение содержания липидов и глюкозы в сыворотке крови; и 2) пациенты с ожирением «в группе риска», или метаболически нездоровым ожирением (МНО), характеризующимся  $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$  в сочетании с факторами риска (АГ, гиперлипидемией и гипергликемией) [14].

Более здоровый фенотип у некоторых пациентов с ожирением получил название МЗО [1, 5]. МЗО – разработанная в 1950-х годах французским ученым J. Vague концепция, основанная на клинических наблюдениях, которые показали, что существует подгруппа людей с ожирением без явных кардиометаболических нарушений [4]. МЗО чаще наблюдается у молодых, физически активных людей с низким уровнем накопления эктопического и висцерального жира [1, 5, 15].

Таким образом, существуют различные фенотипы метаболического здоровья в соответствии с ИМТ и наличием кардиометаболического риска, начиная от метаболически здоровых людей с нормальным весом до пациентов с МНО. При этом субъекты с МЗО занимают промежуточное положение [1].

В то же время следует учесть, что субъекты с нормальным ИМТ могут иметь повышенный кардиометаболический риск. Примерно 23% взрослых с отсутствием избыточной массы тела имеют признаки метаболического ожирения. У них присутствует инсулинорезистентность и дислипидемия аналогично тому, что происходит при ожирении. Такая ситуация получила название «метаболическое ожирение с нормальной массой тела (МОНМ)» [16].

### Критерии метаболически здорового ожирения и его распространенность

Общая распространенность МЗО является предметом дискуссий, а некоторыми авторами его существование было даже подвергнуто сомнению [17]. Оценка распространенности МЗО напрямую зависит от критериев, используемых для определения метаболического здоровья и от того, были ли исключены из когорты пациенты с СД 2 типа или ССЗ, а также от пола, возраста, диапазона ИМТ и расовой/этнической принадлежности исследуемой популяции. Различия в этих переменных, вероятно, ответственны за большую вариабельность зарегистрированной распространенности МЗО, которая колеблется в диапазоне от 6% до 60% взрослых людей с ожирением [18].

Несмотря на общепринятое мнение, что  $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$  является необходимым критерием МЗО, в клинических исследованиях используется более 30 различных определений метаболического здоровья [19]. В ряде исследований МЗО классифицируют как наличие 0, 1 или 2 компонентов метаболического синдрома (МС) с учетом ОТ, в то время как МНО определяется по наличию  $\geq 2$  факторов риска. По этой причине многие обследованные, которые стратифицируются как имеющие МЗО, в действительности не являются метаболически здоровыми, а просто имеют меньше кардиометаболических аномалий, чем пациенты с МНО. Вполне вероятно, что использование таких критериев может приводить к завышению результатов по оценке распространенности МЗО. Другие исследователи определяют МЗО с использованием индекса инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR). Распространенность МЗО, определяемая как сохраненная чувствительность к инсулину (по шкале HOMA-IR) и отсутствие каких-либо компонентов МС за исключением величины ОТ, состав-

ляет примерно 7% [18]. Некоторые определения МЗО дополнительно включают благоприятный воспалительный статус, определяемый уровнями С-реактивного белка (СРБ) [20].

Чтобы стандартизировать определение пациентов с МЗО, различными авторами предлагаются варианты диагностических критериев. С. J. Lavie с соавт. [21] было предложено унифицированное определение МЗО у взрослых, основанное на диагнозе ожирения (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) и соответствие всем следующим критериям: уровню триглицеридов (ТГ) сыворотки  $\leq 1,7$  ммоль/л ( $\leq 150$  мг/дл); содержанию холестерина липопротеинов высокой плотности (хЛПВП) в сыворотке крови  $> 1,0$  ммоль/л ( $> 40$  мг/дл) у мужчин или  $> 1,3$  ммоль/л ( $> 50$  мг/дл) у женщин; систолическому АД  $\leq 130$  мм рт.ст., диастолическому АД  $\leq 85$  мм рт.ст. или отсутствие антигипертензивного лечения в качестве альтернативного показателя; уровню глюкозы в крови натощак  $\leq 5,6$  ммоль/л ( $\leq 100$  мг/дл) и отсутствию медикаментозного лечения сахароснижающими средствами.

G. I. Smith с соавт. [18] определили набор критериев для выявления людей с МЗО на основании: (а) отсутствия кардиометаболических заболеваний (СД 2 типа, преддиабета, АГ, дислипидемии, неалкогольной жировой болезни печени, ИБС, хронических заболеваний почек, лечения АГ, дислипидемии или СД); (б) наличия здорового метаболического профиля показателей крови (уровень ТГ натощак  $\leq 95$  мг/дл, содержание хЛПВП  $> 40$  мг/дл у мужчин и  $> 50$  мг/дл у женщин, уровень глюкозы натощак  $\leq 100$  мг/дл и  $\leq 140$  мг/дл через 2 часа после проведения перорального теста толерантности к глюкозе); (в) нормального уровня АД ( $< 130/85$  мм рт.ст.); (г) нормального внутрипеченочного содержания ТГ ( $< 5\%$  объема печени) и (д) сохраненной чувствительности к инсулину.

M. Blüher [4] считает необходимым в дополнение к диагнозу ожирения (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) учитывать следующие критерии: уровень ТГ сыворотки натощак  $\leq 1,7$  ммоль/л ( $\leq 150$  мг/дл); концентрация хЛПВП в сыворотке  $> 1,0$  ммоль/л ( $> 40$  мг/дл) у мужчин или  $> 1,3$  ммоль/л ( $> 50$  мг/дл) у женщин; систолическое АД  $\leq 130$  мм рт.ст. и диастолическое АД  $\leq 85$  мм рт.ст.; уровень глюкозы в крови натощак  $\leq 6,1$  ммоль/л ( $\leq 100$  мг/дл); отсутствие медикаментозного лечения дислипидемии, СД или АГ и отсутствие проявлений ССЗ.

N. Stefan с соавт. [9] предложили использовать шесть параметров: отсутствие абдоминального ожирения (ОТ у мужчин  $\leq 102$  см, у женщин  $\leq 88$  см), отсутствие компонентов метаболическо-

го синдрома (нормальный уровень АД, показателей липидов и глюкозы, а также СРБ), отсутствие инсулинорезистентности (по НОМА-IR) и высокий уровень кардиореспираторной выносливости (cardiorespiratory fitness) по результатам тестов с физической нагрузкой.

Из-за отсутствия общепринятых классификационных критериев для определения МЗО его распространенность широко варьирует по результатам разных исследований [4, 5]. Анализ данных 10 крупных популяционных когортных исследований и биобанков из семи европейских стран с суммарным количеством обследованных 163517 человек позволил выявить значительные различия в распространенности МЗО в Европе (7-28% у женщин и 2-19% у мужчин). МЗО определяли по величине ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, при этом у обследованных отсутствовали любые компоненты МС и предшествующий диагноз ССЗ. МЗО чаще наблюдалось у женщин, а количество метаболически здоровых людей с ожирением снижалось с возрастом у представителей обоих полов [22].

B. Wang с соавт. [23] выполнили метаанализ 31 исследования, в которых изучали распространенность МЗО и МОНМ среди людей старше 18 лет в общей популяции по всему миру. Общая распространенность МЗО и МОНМ составила соответственно 7,27% (95% доверительный интервал (ДИ) 5,92–8,90%) и 19,98% (95% ДИ 16,54–23,94%). Американское население имело самую высокую распространенность МЗО, а европейское население – самую высокую распространенность МОНМ. На распространенность МЗО и МОНМ влияли пол, возраст, регион проживания, размер выборки, курение и употребление алкоголя, но исследования показали высокую гетерогенность результатов.

S. Velho с соавт. [24] оценили распространенность МЗО в соответствии с различными критериями. Популяционная выборка состояла из 2803 женщин и 2557 мужчин. Метаболические нарушения определялись с использованием шести наборов критериев, которые включали различные комбинации следующих показателей: ОТ, уровень АД, содержание в крови общего холестерина, хЛПВП, холестерина липопротеинов низкой плотности (хЛПНП), ТГ, глюкозы и высокочувствительного СРБ. Кроме того, учитывалась история ССЗ, респираторных и метаболических заболеваний. МЗО оценивалось по ИМТ, ОТ или процентному содержанию жира в организме. Анализ проведенных исследований

показал, что среди участников с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> распространенность МЗО колебалась от 3,3% до 32,1% у мужчин и от 11,4% до 43,3% у женщин. При оценке по абдоминальному ожирению распространенность МЗО у мужчин была от 5,7% до 36,7%, а у женщин – от 12,2% до 57,5%. Распространенность МЗО при использовании определения процентного содержания жира в организме составила от 6,4% до 43,1% у мужчин и от 12,0% до 55,5% у женщин. Число пациентов МЗО снижалось по мере увеличения возраста обследованных. Не было обнаружено связи с полом участников, потреблением алкоголя или курением табака. Физическая активность повышала вероятность МЗО у обследованных людей, напротив, семейный анамнез СД 2 типа был связан с его более низкой распространенностью.

В репрезентативной выборке взрослого населения Ирландии в возрасте 50-69 лет распространенность МЗО среди участников с ожирением (по ИМТ) варьировала от 6,8% до 36,6% и была выше среди женщин. Было сделано заключение, что умеренный и высокий уровень физической активности, а также соблюдение диетических рекомендаций повышают вероятность МЗО [1].

В целом МЗО чаще встречается у женщин, чем у мужчин [25], преимущественно у людей более молодого возраста [24-26], с ИМТ менее 35 кг/м<sup>2</sup> и большей частотой в европейской популяции, чем среди выходцев из Африки, Южной Америки и Южной Азии [18, 26].

Хотя согласие по критериям, определяющим МЗО, еще не достигнуто, большинство авторов сходятся во мнении, что МЗО характеризуется тремя клиническими особенностями: сниженным накоплением висцеральной жировой ткани (ВЖТ) и эктопического жира при одинаковом общем ожирении [9, 24], сохраненной чувствительностью к инсулину и более низкой степенью системного воспаления и воспаления ЖТ по сравнению с пациентами с МНО [5, 27].

### **Распределение жировой ткани и ее функциональные показатели при различных фенотипах ожирения**

ИМТ является индикатором общего ожирения. Однако этот показатель не позволяет различить типы ожирения, процентное содержание жира, тип ЖТ и ее локализацию в организме [10]. Было показано, что для выявления субъектов с ожирением, имеющих нарушенную толерант-

ность к глюкозе, более информативным является определение у них процентного содержания жира, чем расчет ИМТ [5, 28].

Общепринято, что центральное распределение жира и нарушение функции ЖТ являются более значимыми показателями метаболических рисков, связанных с ожирением, чем общая жировая масса как таковая [29]. Основными предикторами распределения ЖТ являются возраст, пол и общее количество жира в организме [30].

Не все жировые отложения одинаково опасны для здоровья. Имеет значение различное анатомическое расположение ЖТ (преимущественно висцеральное или подкожное). Увеличение подкожной ЖТ (ПЖТ) может не быть фактором риска кардиометаболических нарушений, тогда как избыточное содержание ВЖТ и эктопическое накопление жира в печени, сердце, мышцах или вокруг них причинно связаны с инсулинорезистентностью, нарушением липидного обмена и возникновением ССЗ [5, 31]. По результатам наблюдения в течение 6,2 года за 1730 участниками подисследования Framingham Heart Study (США), которым выполнялась мультidetекторная компьютерная томография (КТ), установлено, что как объем, так и качественные КТ-показатели ВЖТ и ПЖТ имеют значение для определения метаболического риска. При этом величина ВЖТ была в большей степени ассоциирована с метаболическими нарушениями [5, 32].

О различных свойствах ВЖТ и ПЖТ свидетельствует следующее наблюдение. Хирургическое удаление ВЖТ путем оментэктомии в сочетании с регулируемым бандажированием желудка может нормализовать уровень глюкозы и инсулина, напротив, липосакция ПЖТ не позволяет устранить такие факторы риска ССЗ, как гипергликемия, АГ и дислипидемия [29].

R. von Krüchten с соавт. [33] исследовали связь величины ЖТ с количеством липопротеинов и ТГ в сыворотке крови у 384 участников исследования KORA-MRI без ССЗ (средний возраст 56,2±9,2 года, 41,9% женщины), которым выполнили МРТ-сканирование всего тела. В результате исследования было установлено, что количество общей ЖТ и ВЖТ были обратно связаны с сывороточным уровнем хЛПВП и напрямую – с содержанием хЛПНП. Величина всех жировых депо была ассоциирована с уровнем ТГ крови.

Особенности распределения ЖТ в организме различаются при фенотипах МЗО и МНО [18]. Для людей с МЗО характерно более высокое со-

держание ПЖТ и меньшее количество ВЖТ, а также более низкий уровень накопления жира в печени и скелетных мышцах по сравнению с субъектами, имеющими МНО, при идентичных показателях ИМТ и общего содержания ЖТ [5].

По результатам ультразвукового исследования ранее нами было установлено статистически значимое увеличение околопочечных жировых депо у субъектов с АГ, а у пациентов с ИБС – повышенное содержание околосердечной ВЖТ по сравнению с обследованными из контрольной группы. При этом между группами участников исследования отсутствовали отличия по возрасту, весу, ИМТ и величине ОТ. Следует отметить, что толщина ПЖТ не отличилась у обследованных контрольной группы и пациентов с АГ, а при ИБС была меньше, чем в группе сравнения [34]. У индивидуумов с метаболическим синдромом нами выявлено существенное увеличение количества внутрибрюшной, околопочечной и околосердечной ВЖТ ( $p < 0,001$ ) [35].

Причина, по которой субъекты с МЗО относительно защищены от кардиометаболических нарушений, может заключаться в различных регулирующих функциях ВЖТ и ПЖТ. Имеются веские доказательства того, что накопление жира в подкожных депо является для организма более безопасным, чем увеличение ВЖТ. Разные профили факторов риска метаболических нарушений могут быть сопряжены с отличающимися биологическими свойствами адипоцитов из ПЖТ и ВЖТ. Гипертрофия адипоцитов в ВЖТ, по-видимому, более тесно связана с инсулинорезистентностью, чем гипертрофия адипоцитов в ПЖТ. Эта парадигма помогает объяснить, почему у части индивидуумов с ожирением не развиваются связанные с избыточной массой тела заболевания, в то время как некоторые пациенты с нормальным весом подвержены более высокому риску метаболических нарушений [5]. Результаты нескольких исследований показывают обратную корреляцию между средним или максимальным размером подкожных абдоминальных адипоцитов и чувствительностью к инсулину. Размер адипоцитов больше у людей с МНО, чем у тех, кто метаболически здоров [18].

При положительном энергетическом балансе ограниченная способность ПЖТ к увеличению может способствовать эктопическому накоплению липидов. То, как организм распределяет избыточную энергию, которая появляется в результате чрезмерного потребления калорийной пищи

и снижения физической активности, может определять предрасположенность человека к МЗО или МНО. При МНО развивается дисфункция ЖТ: жировые клетки увеличиваются в размерах, начинается инфильтрация ЖТ иммунными клетками, активируются процессы воспаления. Это состояние ЖТ сопровождается хроническим вялотекущим воспалением, резистентностью к инсулину, дислипидемией и метаболическими нарушениями [1, 36].

Новый научный термин «адипозопатия» (клинически «больной жир») был предложен для описания комплекса изменений, которые характеризуют дисфункцию ЖТ и, вероятно, способствуют появлению кардиометаболического риска. Адипозопатия характеризуется патологическими анатомическими и функциональными нарушениями ЖТ, вызванными положительным энергетическим балансом у генетически предрасположенных лиц, что приводит к неблагоприятным эндокринным и иммунным реакциям, которые могут непосредственно способствовать развитию ССЗ и вызывать или усугублять метаболические нарушения. Адипозопатии способствуют нездоровое питание и малоподвижный образ жизни. При нарушении адипогенеза в ПЖТ в случае профицита калорий существующие жировые клетки гипертрофируются, количество циркулирующих свободных жирных кислот увеличивается, а липиды начинают откладываться в органах, не являющихся ЖТ (в печени, мышцах, поджелудочной железе), что приводит к липотоксичности. Адипозопатические эндокринные и иммунные реакции могут быть патогенными для сердечно-сосудистой и других систем организма [29].

Для каждого индивидуума существует конечный предел, до которого ЖТ может расширяться. При превышении индивидуального порога начинается череда критических событий, приводящих к метаболическим осложнениям и МНО. Гипотеза о дефектном адипогенезе как ключевом элементе метаболических нарушений, связанных с ожирением, также может объяснить существование метаболически нездоровых субъектов с нормальной или сниженной массой тела [5]. Наличие адипозопатии позволяет интерпретировать клинические наблюдения, свидетельствующие о более высокой частоте ССЗ у мужчин в сравнении с женщинами того же возраста и веса. При положительном балансе энергии у мужчин часто жировые отложения увеличиваются за счет более патогенного процесса гипертрофии адипоцитов,

в то время как у женщин обычно развивается менее патогенный процесс – гиперплазия адипоцитов [29].

ВЖТ считается более метаболически активной, чем ПЖТ, и эти депо различаются по секреции адипокинов, цитокинов, ферментов, гормонов, иммунных молекул, белков и других факторов. Нарушения эндокринных и иммунных процессов в ЖТ способствуют метаболическим заболеваниям [29]. Патологические изменения адипогенеза связаны с секрецией интерлейкина-6 в ЖТ и формированием инсулинорезистентности у лиц с ожирением [5].

Перикардиальные, подкожные абдоминальные, околомышечные, периваскулярные, орбитальные и параоссальные жировые отложения также обладают липолитической и воспалительной активностью. Перикардиальная и периваскулярная адипозопатия может оказывать прямое патогенное воздействие на миокард, коронарные артерии и периферические сосуды посредством нарушения регуляции локальной секреции вазоактивных и воспалительных факторов [29].

Возможно, происходящие в иммунных клетках ЖТ изменения являются важной причиной хронического воспаления и резистентности к инсулину, которые связаны с ожирением. Макрофаги являются наиболее распространенными иммунными клетками в ЖТ. Содержание макрофагов, в первую очередь М1-подобных (провоспалительных) макрофагов в ЖТ повышено у людей с ожирением по сравнению с индивидуумами без ожирения. Также сообщалось о большем количестве провоспалительных CD4-положительных Т-лимфоцитов в ЖТ у пациентов с МНО, чем у метаболически здоровых субъектов. Кроме того, количество корноподобных структур (макрофагов, окружающих внеклеточную липидную каплю) увеличено как в подкожной абдоминальной ЖТ, так и во внутрибрюшной ВЖТ при МНО [18].

Предполагается, что формирование МНО можно предсказать, оценив инфильтрацию макрофагами ВЖТ и определив концентрацию адипонектина в сыворотке крови [37]. Адипонектин, наиболее распространенный гормон, секретируемый ЖТ, обратно коррелирует с процентным содержанием жира в организме и напрямую сопряжен с чувствительностью к инсулину как у мужчин, так и у женщин. Концентрация адипонектина в плазме часто выше у людей с МЗО, чем с МНО. Причины более низкой концентрации адипонектина при МНО неясны, но могут быть

связаны с хронической гиперинсулинемией у пациентов с МНО, которая подавляет выработку адипонектина ЖТ [18].

Лица с чувствительным к инсулину МЗО характеризуются более высоким уровнем адипонектина и нейрегулина и более низким уровнем СРБ, програнулина, хемерина, фетуина-А, ретинол-связывающего белка-4 и дипептидилпептидазы-4 по сравнению с пациентами, имеющими ожирение и инсулинорезистентность [4].

Доставка кислорода к ЖТ, вероятно, ниже у пациентов с ожирением, чем у людей с худощавым телосложением, из-за снижения системного содержания кислорода в артериальной крови, уменьшения плотности капилляров и перфузии ЖТ, повышенного количества интерстициальных иммунных клеток, гипертрофии адипоцитов и увеличенного содержания внеклеточного матрикса. Кроме того, у индивидуумов с ожирением повышена экспрессия генов коллагена I, IV, V и VI и имеются гистологические признаки усиленного фиброза ЖТ. Фиброз ЖТ связан с МНО, что было продемонстрировано на моделях грызунов [18].

Увеличение ВЖТ и эктопическое накопление жира в печени и скелетных мышцах являются более важными факторами, определяющими метаболическое здоровье, чем в целом увеличение жировой массы. Было показано, что стеатоз печени предсказывает риск развития СД 2 типа и ССЗ. Накопление эктопического жира и нарушение функции ЖТ могут приводить к системной инсулинорезистентности, липотоксичности и провоспалительному состоянию и, следовательно, явиться причиной перехода от МЗО к МНО [4].

## Заключение

Ожирение представляет собой значимую медицинскую проблему в связи с развитием коморбидных заболеваний у пациентов, страдающих данной патологией, что существенно ухудшает прогноз для жизни и трудоспособности таких людей. В то же время, субъекты с ожирением представляют собой фенотипически неоднородную группу. Значимое влияние на клинические исходы оказывает наличие или отсутствие у человека с ожирением кардиометаболического риска. Клинические наблюдения позволили выделить группу субъектов с метаболически здоровым ожирением, которые, несмотря на увеличение массы тела, не имеют сопутствующих метаболических и сердечно-сосудистых осложнений. Метаболи-



чески здоровое ожирение чаще наблюдается у молодых, физически активных людей с низким уровнем накопления висцерального и эктопического жира. Оценке истинной распространенности МЗО в популяции препятствует отсутствие единых критериев этого фенотипа ожирения. В связи с этим результаты, представленные различными исследователями, заметно варьируют. Существует необходимость согласованного решения по выбору единых критериев для стандартизации определения МЗО.

### Литература

- Phillips, C. M. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications / C. M. Phillips // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2017 Mar. Vol. 1391, N 1. P. 85–100.
- Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement / I. J. Neeland [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Sep. Vol. 7, N 9. P. 715–725.
- Bray, G. A. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation / G. A. Bray, K. K. Kim, J. P. H. Wilding // *Obes. Rev.* 2017 Jul. Vol. 18, N 7. P. 715–723.
- Blüher, M. Metabolically Healthy Obesity / M. Blüher // *Endocr. Rev.* 2020 May. Vol. 41, N 3. Art. bnaa004.
- Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity / C. Iacobini [et al.] // *Metabolism.* 2019 Mar. Vol. 92. P. 51–60.
- Gažarová, M. Obesity diagnosis and mortality risk based on a body shape index (ABSI) and other indices and anthropometric parameters in university students / M. Gažarová, M. Galšneiderová, L. Mečiarová // *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.* 2019. Vol. 70, N 3. P. 267–275.
- Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association / M. A. Cornier [et al.] // *Circulation.* 2011 Nov. Vol. 124, N 18. P. 1996–2019.
- Compatibility of different methods for the measurement of visceral fat in different body mass index strata / D. Berker [et al.] // *Diagn. Interv. Radiol.* 2010 Jun. Vol. 16, N 2. P. 99–105.
- Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications / N. Stefan [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 Oct. Vol. 1, N 2. P. 152–162.
- Goyal, A. Is there a paradox in obesity? / A. Goyal, K. R. Nimmakayala, J. Zonszein // *Cardiol. Rev.* 2014 Jul-Aug. Vol. 22, N 4. P. 163–170.
- Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study / M. Kivimäki [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Apr. Vol. 10, N 4. P. 253–263.
- Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies / G. Whitlock [et al.] // *Lancet.* 2009 Mar. Vol. 373, N 9669. P. 1083–1096.
- Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis / D. O. Okorodudu [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond.).* 2010 May. Vol. 34, N 5. P. 791–799.
- Diet composition and activity level of at risk and metabolically healthy obese American adults / A. L. Hankinson [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* 2013 Mar. Vol. 21, N 3. P. 637–643. doi: 10.1002/oby.20257.
- Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update / M. E. Piché [et al.] // 2018 Jul-Aug. Vol. 61, N 2. P. 103–113.
- The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004) / R. P. Wildman [et al.] // *Arch. Intern. Med.* 2008 Aug. Vol. 168, N 15. P. 1617–1624.
- Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women / R. Caleyachetty [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017 Sep. Vol. 70, N 12. P. 1429–1437.
- Smith, G. I. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies / G. I. Smith, B. Mittendorfer, S. Klein // *J. Clin. Invest.* 2019 Oct. Vol. 129, N 10. P. 3978–3989.
- The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used / J. P. Rey-López [et al.] // *Obes. Rev.* 2014 Oct. Vol. 15, N 10. P. 781–790.
- Karelis, A. D. Inclusion of C-reactive protein in the identification of metabolically healthy but obese (MHO) individuals / A. D. Karelis, R. Rabasa-Lhoret // *Diabetes Metab.* 2008 Apr. Vol. 34, N 2. P. 183–184.
- Healthy Weight and Obesity Prevention: JACC Health Promotion Series / C. J. Lavie [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018 Sep. Vol. 72, N 13. P. 1506–1531.
- The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies / J. V. van Vliet-Ostaptchouk [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* 2014 Feb. Vol. 14. P. 9.
- Prevalence of Metabolically Healthy Obese and Metabolically Obese but Normal Weight in Adults Worldwide: A Meta-Analysis / B. Wang [et al.] // *Horm. Metab. Res.* 2015 Oct. Vol. 47, N 11. P. 839–845.
- Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria / S. Velho [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2010 Oct. Vol. 64, N 10. P. 1043–1051.
- Dietary patterns and physical activity in the metabolically (un) healthy obese: the Dutch Lifelines cohort study / S. N. Slagter [et al.] // *Nutr J.* 2018 Feb. Vol. 17, N 1. P. 18.
- The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: A PRISMA-compliant article / H. Lin [et al.] // *Medicine (Baltimore).* 2017 Nov. Vol. 96, N 47. Art. e8838.
- Metabolically healthy obese individuals present similar chronic inflammation level but less insulin-resistance than obese individuals with metabolic syndrome / A. E. I. Molli [et al.] // *PLoS One.* 2017 Dec. Vol. 12, N 12. Art. e0190528.
- Body adiposity and type 2 diabetes: increased risk with a high body fat percentage even having a normal BMI / J. Gómez-Ambrosi [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* 2011 Jul. Vol. 19, N 7. P. 1439–1444.
- Bays, H. E. Adiposopathy is “sick fat” a cardiovascular disease? / H. E. Bays // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011 Jun. Vol. 57, N 25. P. 2461–2473.
- The genetics of fat distribution / D. Schleinitz [et al.] // *Diabetologia.* 2014 Jul. Vol. 57, N 7. P. 1276–1286.
- Shulman, G. I. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia,

- and cardiometabolic disease / G. I. Shulman // N. Engl. J. Med. 2014 Sep. Vol. 371, N 23. P. 2237–2238.
32. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors / T. M. Abraham [et al.] // Circulation. 2015 Oct. Vol. 132, N 17. P. 1639–1647.
  33. Association between Adipose Tissue Depots and Dyslipidemia: The KORA-MRI Population-Based Study / R. von Krüchten [et al.] // Nutrients. 2022 Feb. Vol. 14, N 4. P. 797.
  34. Бондаренко, В. М. Ультразвуковая диагностика локальных жировых депо у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / В. М. Бондаренко, С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко // Вестн. ВГМУ. 2019. Т. 18, № 5. С. 84–98.
  35. Pimanov, S. Visceral fat in different locations assessed by ultrasound: Correlation with computed tomography and cut-off values in patients with metabolic syndrome / S. Pimanov, V. Bondarenko, E. Makarenko // Clin. Obes. 2020 Dec. Vol. 10, N 6. Art. e12404.
  36. Adipose tissue dysregulation and metabolic consequences in childhood and adolescent obesity: potential impact of dietary fat quality / A. M. McMorrow [et al.] // Proc. Nutr. Soc. 2015 Feb. Vol. 74, N 1. P. 67–82.
  37. Insulin-sensitive obesity / N. Klöting [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2010 Sep. Vol. 299, N 3. P. E506–E515.

*Поступила 21.02.2023 г.  
Принята в печать 12.06.2023 г.*

## References

1. Phillips CM. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. Ann N Y Acad Sci. 2017 Mar;1391(1):85-100. doi: 10.1111/nyas.13230.
2. Neeland IJ, Ross R, Després J-P, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Sep;7(9):715-25. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
3. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. Obes Rev. 2017 Jul;18(7):715-23. doi: 10.1111/obr.12551.
4. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. Endocr Rev. 2020 May;41(3):bnaa004. doi: 10.1210/edrv/bnaa004.
5. Iacobini C, Pugliese G, Fantauzzi CB, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. Metabolism. 2019 Mar;92:51-60. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.009.
6. Gažarová M, Galšneiderová M, Mečiarová L. Obesity diagnosis and mortality risk based on a body shape index (ABSI) and other indices and anthropometric parameters in university students. Rocz Panstw Zakl Hig. 2019;70(3):267-75. doi: 10.32394/rpzh.2019.0077.
7. Cornier M-A, Després J-P, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011 Nov;124(18):1996-2019. doi: 10.1161/CIR.0b013e318233bc6a.
8. Berker D, Koparal S, Işik S, Paşaoğlu L, Aydin Y, Erol K, et al. Compatibility of different methods for the measurement of visceral fat in different body mass index strata. Diagn Interv Radiol. 2010 Jun;16(2):99-105. doi: 10.4261/1305-3825.DIR.2749-09.1.
9. Stefan N, Häring H-U, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013 Oct;1(2):152-62. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70062-7.
10. Goyal A, Nimmakayala KR, Zonszein J. Is there a paradox in obesity? Cardiol Rev. 2014 Jul-Aug;22(4):163-70. doi: 10.1097/CRD.0000000000000004.
11. Kivimäki M, Strandberg T, Pentti J, Nyberg ST, Frank P, Jokela M, et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Apr;10(4):253-63. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00033-X.
12. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009 Mar;373(9669):1083-96. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
13. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. Int J Obes (Lond). 2010 May;34(5):791-9. doi: 10.1038/ijo.2010.5.
14. Hankinson AL, Daviglus ML, Van Horn L, Chan Q, Brown I, Holmes E, et al. Diet composition and activity level of at risk and metabolically healthy obese American adults. Obesity (Silver Spring). 2013 Mar;21(3):637-43. doi: 10.1002/oby.20257.
15. Piché M-E, Poirier P, Lemieux I, Després J-P. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. Prog Cardiovasc Dis. 2018 Jul-Aug;61(2):103-113. doi: 10.1016/j.pcad.2018.06.004.
16. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylic-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). Arch Intern Med. 2008 Aug;168(15):1617-24. doi: 10.1001/archinte.168.15.1617.
17. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, Mohammed N, Gokhale KM, Balachandran K, et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. J Am Coll Cardiol. 2017 Sep;70(12):1429-37. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.763.
18. Smith GL, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. Clin Invest. 2019 Oct;129(10):3978-89. doi: 10.1172/JCI129186.
19. Rey-López JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M, Tess BH. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. Obes Rev. 2014 Oct;15(10):781-90. doi: 10.1111/obr.12198.
20. Karelis AD, Rabasa-Lhoret R. Inclusion of C-reactive protein in the identification of metabolically healthy but obese (MHO) individuals. Diabetes Metab. 2008 Apr;34(2):183-4. doi:

- 10.1016/j.diabet.2007.11.004.
21. Lavie CJ, Laddu D, Arena R, Ortega FB, Alpert MA, Kushner RF. Healthy Weight and Obesity Prevention: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Sep;72(13):1506-31. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1037.
  22. van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio M-L, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord.* 2014 Feb;14:9. doi: 10.1186/1472-6823-14-9.
  23. Wang B, Zhuang R, Luo X, Yin L, Pang C, Feng T, et al. Prevalence of Metabolically Healthy Obese and Metabolically Obese but Normal Weight in Adults Worldwide: A Meta-Analysis. *Horm Metab Res.* 2015 Oct;47(11):839-45. doi: 10.1055/s-0035-1559767.
  24. Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *Eur J Clin Nutr.* 2010 Oct;64(10):1043-51. doi: 10.1038/ejcn.2010.114.
  25. Slagter SN, Corpeleijn E, van der Klauw MM, Sijtsma A, Swart-Busscher LG, Perenboom CWM, et al. Dietary patterns and physical activity in the metabolically (un)healthy obese: the Dutch Lifelines cohort study. *Nutr J.* 2018 Feb;17(1):18. doi: 10.1186/s12937-018-0319-0.
  26. Lin H, Zhang L, Zheng R, Zheng Y. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2017 Nov;96(47):e8838. doi: 10.1097/MD.00000000000008838.
  27. Molli AEI, Steinhardt AP, López AP, González CD, Vilariño J, Frechtel GD, et al. Metabolically healthy obese individuals present similar chronic inflammation level but less insulin-resistance than obese individuals with metabolic syndrome. *PLoS One.* 2017 Dec;12(12):e0190528. doi: 10.1371/journal.pone.0190528.
  28. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Gil MJ, Valentí V, et al. Body adiposity and type 2 diabetes: increased risk with a high body fat percentage even having a normal BMI. *Obesity (Silver Spring).* 2011 Jul;19(7):1439-44. doi: 10.1038/oby.2011.36.
  29. Bays HE. Adiposopathy is "sick fat" a cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jun;57(25):2461-73. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.038.
  30. Schleinitz D, Böttcher Y, Blüher M, Kovacs P. The genetics of fat distribution. *Diabetologia.* 2014 Jul;57(7):1276-86. doi: 10.1007/s00125-014-3214-z.
  31. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med.* 2014 Sep;371(12):1131-41. doi: 10.1056/NEJMra1011035.
  32. Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors. *Circulation.* 2015 Oct;132(17):1639-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015000.
  33. von Krüchten R, Lorbeer R, Müller-Peltzer K, Rospleszcz S, Storz C, Askani E, et al. Association between Adipose Tissue Depots and Dyslipidemia: The KORA-MRI Population-Based Study. *Nutrients.* 2022 Feb;14(4):797. doi: 10.3390/nu14040797.
  34. Bondarenko VM, Pimanov SI, Makarenko EV. Ultrasound diagnosis of local fat depots in patients with arterial hypertension and coronary heart disease. *Vestn VGMU.* 2019;18(5):84-98. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2019.5.84>.
  35. Pimanov S, Bondarenko V, Makarenko E. Visceral fat in different locations assessed by ultrasound: Correlation with computed tomography and cut-off values in patients with metabolic syndrome. *Clin Obes.* 2020 Dec;10(6):e12404. doi: 10.1111/cob.12404.
  36. McMorrow AM, Connaughton RM, Lithander FE, Roche HM. Adipose tissue dysregulation and metabolic consequences in childhood and adolescent obesity: potential impact of dietary fat quality. *Proc Nutr Soc.* 2015 Feb;74(1):67-82. doi: 10.1017/S002966511400158X.
  37. Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010 Sep;299(3):E506-15. doi: 10.1152/ajpendo.00586.2009.

Submitted 21.02.2023

Accepted 12.06.2023

#### Сведения об авторах:

В.М. Бондаренко – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, e-mail: bondarenko\_v@tut.by – Бондаренко Владимир Михайлович;

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

Е.В. Макаренко – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Е.Ф. Бондаренко – врач-анестезиолог-реаниматолог, Витебская областная клиническая больница.

#### Information about authors:

V.M. Bondarenko – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, e-mail: bondarenko\_v@tut.by – Vladimir M. Bondarenko;

S.I. Pimanov – 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;

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

E.F. Bondarenko – anesthesiologist-resuscitator, Vitebsk Regional Clinical Hospital.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.3.29>

## **Современные этиопатогенетические и клинические аспекты лечения сегментарных и многооскольчатых переломов костей голени (обзор)**

**П.Э. Ванькович<sup>1</sup>, О.П. Кезля<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №3. – С. 29-37.

## **Modern etiopathogenetic and clinical aspects of treatment for segmental and multi-comminuted fractures of the lower leg bones (review)**

**P.E. Vankovich<sup>1</sup>, O.P. Kezlya<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(3):29-37.

---

### **Резюме.**

В статье представлен аналитический обзор научной отечественной и зарубежной литературы за последние 20 лет, посвященный этиопатогенетическим и клиническим аспектам хирургического подхода к лечению пациентов с сегментарными и многооскольчатыми переломами костей голени, а также профилактики осложнений, возникающих в результате воздействия высокоэнергетической травмы. Это новая нозологическая единица, которая включает в себя несколько патологических состояний и представляет собой комбинированное повреждение как костного, так и мягкотканного элемента. Систематическое изучение литературных источников показало, что, по мнению большинства авторов, совершенствование методов хирургического лечения пациентов с переломами костей голени позволяет улучшить результаты проводимого лечения, сократить экономические затраты и количество осложнений, а также повысить удовлетворенность пациента исходом операции. Освещены основные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения сегментарных и многооскольчатых переломов костей голени вследствие высокоэнергетической травмы.

*Ключевые слова:* большеберцовая кость, сегментарные и многооскольчатые переломы, высокоэнергетическая травма, компартмент-синдром, голень.

### **Abstract.**

The article presents an analytical review of the scientific domestic and foreign literature over the past 20 years, devoted to the etiopathogenetic and clinical aspects of the surgical approach to the treatment of patients with segmental and multi-comminuted fractures of the lower leg bones, as well as the prevention of complications resulting from exposure to high-energy trauma. This is a new nosological unit, that includes several pathological conditions and represents a combined damage to both bone and soft tissue elements. A systematic study of literature sources has shown that, according to the majority of authors, the betterment of the surgical treatment methods of patients with high-energy trauma can improve the results of the provided treatment, reduce economic costs and the number of complications, as well as increase patient satisfaction with the outcome of the operation. The main aspects of the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of segmental and multi-comminuted fractures of the lower leg bones due to high-energy trauma are discussed.

*Keywords:* shinbone, segmental and multi-comminuted fractures, high-energy trauma, compartment syndrome, lower leg.

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно во всем мире в результате травм и других несчастных случаев (внешних причин) погибает около 5 миллионов человек, что составляет почти 9% от общего числа смертей [1]. Например, по данным ВОЗ, каждый год во всем мире из-за травм погибает более 3,5 миллиона человек, а более 5 миллионов пострадавших навсегда становятся инвалидами [2, 3]. На сегодняшний день травматизм является одной из актуальных проблем современной медицины. В первую очередь это связано с высоким процентом летальности, инвалидизации и постоянным ростом числа травм [4].

В настоящее время среди повреждений опорно-двигательного аппарата переломы костей голени довольно часто встречаются и составляют по данным ряда авторов от 18 до 38% от общего числа переломов всех локализаций [5, 6]. Доля диафизарных переломов костей голени среди переломов длинных трубчатых костей 32-60%, а в общей структуре переломов 14-40%. Сегментарные и многооскольчатые диафизарные переломы большеберцовой кости составляют от 1,2% до 18,5% от общего числа переломов голени [7-9].

### Этиопатогенетические механизмы при переломах костей голени

Переломы большеберцовой кости являются частью множественных или сочетанных повреждений у большинства людей молодого, трудоспособного возраста и являются результатом воздействия высокоэнергетической травмы [2].

Высокоэнергетическая травма – это травма, вызванная воздействием объекта с высокой кинетической энергией, приводящая к обширным повреждениям мягких тканей и костей [10]. В то же время, высокоэнергетическое воздействие может привести к тяжелым переломам с наличием многочисленных дополнительных костных фрагментов (многооскольчатые переломы), которые требуют репозиции и последующего хирургического вмешательства. Существуют прямые и косвенные эффекты повреждающего объекта [11, 12]. Прямой эффект характеризуется выраженной областью некроза мягких тканей в точке приложения. Размер области первичного очага некроза напрямую зависит от приложенной величины энергии, вида повреждающего объекта и

от анатомического строения поврежденного сегмента. При гистологическом исследовании выявлено, что в точке приложения повреждающего объекта ткани повреждаются неравномерно, то есть некроз имеет очаговый характер [13, 14]. Помимо очага некроза возникает обширная область коммоции. Эта область характеризуется трофическими нарушениями тканей с последующим развитием очагов некроза. Будет ли со временем увеличиваться зона некроза и трофические нарушения мягких тканей? Все зависит от ряда факторов: вида и силы травмирующего объекта, времени действия и др. Характерной чертой данного вида травм является образование обширных дефектов мягких тканей, которые подлежат закрытию с помощью различных кожных пластик. Так, по данным зарубежных авторов, дефекты кожи и мягких тканей различного размера возникают у 60-70% больных [15, 16].

Степень фрагментации кости при высокоэнергетической травме зависит от количества энергии, приложенной до возникновения перелома. Скорость приложения нагрузки также играет важную роль. Если приложенная сила превышает предел прочности кости на растяжение, перелом произойдет в пределах миллисекунд. В течение нескольких миллисекунд образуется линия перелома, за которой следует образующийся временный вакуум [3, 17]. После чего происходит «детонация кости». В это время в мягких тканях образуется пульсирующая полость высокого отрицательного давления, эффект которой можно сравнить с эффектом кавитационного воздействия огнестрельной раны. По этим причинам такие больные имеют высокую частоту инфекционных, воспалительных осложнений, которые составляют от 16 до 65% [2, 18]. Необходимо отметить, что частота и тяжесть таких повреждений увеличиваются из года в год, часто они носят множественный и сочетанный характер [3, 6, 19].

Закрытые переломы костей голени сопровождаются следующими видами осложнений: несращением и замедленной консолидацией, ложными суставами. Открытые виды переломов характеризуются следующим образом: краевым некрозом и нагноением послеоперационных ран и развитием остеомиелита. При появлении осложнений нередко требуется продолжительное лекарственное сопровождение, повторные операции и длительная реабилитация, что значительно задерживает функциональное восстановление

поврежденной конечности, тем самым ухудшает прогноз на выздоровление, повышает инвалидизацию больных [9, 12, 20].

Так, по данным некоторых авторов, только 45-56% пациентов с переломами костей голени способны полностью восстановиться и вернуться к трудовой деятельности [21]. Существует множество факторов, влияющих на течение и исход процесса консолидации, заживления переломов и ран. Они подразделяются на немодифицируемые и модифицируемые. К немодифицируемым факторам относятся пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний и повреждений, алкогольная и наркотическая зависимости, механизм травмы. Хорошо известно, что сопутствующая патология увеличивает риск развития осложнений при открытых переломах. К модифицируемым факторам относятся проведение первичной хирургической обработки перелома, сроки установления диагноза, основные медикаментозные и вспомогательные методы лечения, тип фиксатора, влияние на адаптационные системы организма, психологический настрой пациента и родственников, курение, комплаентность пациента. Курение при открытых переломах голени увеличивает риск несращения на 37% [2, 5, 12, 21].

### **Диагностика переломов большеберцовой кости**

Клиническая диагностика переломов большеберцовой кости не вызывает затруднений из-за наличия выраженной боли и деформации сегмента конечности. При клиническом обследовании важно обратить внимание на состоянии мягких тканей, выраженность отека и нарушения периферического кровоснабжения, а также иннервации [22]. При высокоэнергетической травме следует подозревать и исключать другие повреждения. Переломы мыщелков большеберцовой кости, пяточной кости, таза и позвоночника часто сопутствуют повреждениям голени. Первым шагом в инструментальной диагностике является рентгенографическое исследование поврежденного сегмента в 2-х стандартных проекциях. Рентгенограмма позволяет оценить тип перелома, характер смещения отломков, состояние костной ткани в зоне перелома, наличие костных дефектов. Имеющееся при данных повреждениях укорочение сегмента препятствует четкой визуализации отдельных фрагментов перелома из-за их наложения друг на друга, поэтому рентгено-

граммы с вытяжением по оси более информативны [23]. Рентгенологическая диагностика должна включать компьютерную томографию (КТ), которая считается при данных повреждениях средством базовой диагностики и которая позволяет в полном объеме определить особенности перелома, расположение отломков по отношению к костно-мозговому каналу, при необходимости определения объема костного дефекта или характера посттравматической деформации и многоплоскостных смещений. Выполнение КТ с 2D и 3D реконструкцией значительно облегчает предоперационное планирование. КТ-исследование с 3-D реконструкцией стало стандартным средством анализа переломов большеберцовой кости во многих странах мира [11, 19, 24].

### **Консервативные и хирургические методы лечения при переломах большеберцовой кости**

Вопросу лечения диафизарных переломов костей голени посвящена обширная отечественная и зарубежная литература, в которой в основном представлены многочисленные методики лечения и ведения пациентов с переломами костей голени [15, 26].

Залогом успешного консервативного и хирургического лечения переломов большеберцовой кости являются следующие условия [27]:

1. Максимально возможная репозиция всех имеющихся смещений (по длине, ширине, угловых и ротационных);
2. Сохранение остаточного кровообращения зоны перелома;
3. Обеспечение прочной фиксации отломков;
4. Наиболее раннее и полное восстановление дефектов кожных покровов;
5. Предотвращение микроциркуляторных нарушений;
6. Ранние нагрузка и движения в смежных суставах.

Независимо от используемых методов лечения, их целью должно быть сохранение максимальной функциональности травмированной конечности и поддержание качества жизни пациентов, с минимальными дополнительными повреждениями или осложнениями [28, 29].

В лечении переломов костей голени можно проследить несколько исторических периодов. С начала XIX века до середины XX века преобладали консервативные методы лечения – скелет-

ное вытяжение и гипсовые повязки различных модификаций [30].

Традиционные методы лечения, такие как скелетное вытяжение и гипсовая иммобилизация не решают следующие проблемы: отсутствие адекватного ухода за мягкими тканями, анатомической репозиции и отсутствие необходимой стабильности, что приводит к недопустимой частоте возникновения неблагоприятной вальгусно-варусной деформации. Следует отметить, что применение консервативных методов лечения переломов длинных трубчатых костей в 7,4–50% приводит к неудовлетворительным результатам [5, 18, 31].

Метод постоянного вытяжения может быть как самостоятельным методом лечения, так и комбинированным с последующим применением гипсовой повязки или хирургического лечения. В период лечения пациентов на скелетном вытяжении надо убедиться в возможности адекватной репозиции перелома, отсутствии интерпозиции тканей, оценить состояние кожи, мягких тканей поврежденной конечности, оценить общее состояние пациента для определения последующей тактики консервативного либо оперативного лечения [4, 17, 32].

Данный метод обеспечивает надежную консолидацию (сращение) костных фрагментов при анатомически вправленном переломе [33].

Консервативный метод лечения применяют: при косых, оскольчатых, винтообразных и поперечных переломах голени, если в остром периоде устранены угловое, ротационное смещение и укорочение, смещение по ширине не превышает 1 диаметра большеберцовой кости. Допустимы угловые смещения до 5°; при переломах без смещения [2, 34].

Противопоказаниями являются: неустранимость углового, ротационного смещений, укорочения, полное смещение по ширине; интерпозиция мягких тканей; отсутствие контакта с пациентом [35].

Показания для операции при переломах голени следующие: 1) консервативно невосправимые переломы (наличие интерпозиции); 2) двойные переломы большеберцовой кости с большим смещением; 3) опасность нарушения целостности кожи костными отломками, сдавление периферических нервов и кровеносных сосудов; 4) открытые переломы [12, 36].

С течением времени тактика лечения претерпела значительные изменения. Это связано с

распространением новых идей и лечебной концепции АО/ASIF, появлением и повсеместным внедрением пластин и штифтов для интрамедуллярного остеосинтеза [37].

В литературе существует много мнений, доказывающих преимущество одного вида остеосинтеза перед другим. Спор этот беспредметный, поскольку при правильно проведенном остеосинтезе и отсутствии послеоперационных осложнений все методы позволяют восстановить нормальную функцию голени не ранее чем через 4–5 месяцев. Результаты лечения зависят не только от метода остеосинтеза, но и от профессиональных навыков и умения оперирующего врача [22, 34, 38].

Преимущество надо отдавать тому виду остеосинтеза, который, во-первых, является менее травматическим, а также удобным для пациента в послеоперационном периоде; во-вторых, дает возможность оставить пациента в послеоперационном периоде без внешней гипсовой иммобилизации, начать раннюю нагрузку на конечность и обеспечить движения в смежных суставах [1, 10, 39].

Метод накостного остеосинтеза диафизарных переломов большеберцовой кости при высокоэнергетических повреждениях нельзя считать оптимальным, так как он обладает следующими недостатками: травматичность вмешательства, биомеханическая ось нагрузки не совпадает с осью конструкции, высок риск септических осложнений и замедленной консолидации, последующее удаление конструкции требует такого же травматического вмешательства [40].

Частота осложнений при применении накостного остеосинтеза большеберцовой кости пластинами и винтами составляет 18–25% [16, 29, 41]. Гипсовая иммобилизация при данном виде металоостеосинтеза не требуется. Пластина должна фиксироваться по наружной поверхности большеберцовой кости, где имеется выраженный мышечный слой. Металоостеосинтез пластинами может привести к дальнейшему хирургическому повреждению мягких тканей [5]. К преимуществам данного метода относятся: надежная фиксация, межфрагментарная компрессия фрагментов, а к недостаткам – развитие инфекционных осложнений, повреждение надкостницы, мягких тканей, развитие контрактур в смежных суставах, атрофия мышц и фиброзная дегенерация. Качество жизни пациентов во время лечения значительно снижается, а частота госпитализаций в стационар увеличивается [18, 42].

Аппараты внешней фиксации в настоящее время не утратили свою актуальность и традиционно используются при фиксации открытых переломов. За последнее время было предложено множество модификаций, включая спицевые и стержневые аппараты, а также их комбинации [43]. Компрессионно-дистракционный спицевой аппарат, разработанный советским хирургом Г.А. Илизаровым, широко используется, поскольку позволяет постепенно выполнять поэтапную репозицию отломков, обеспечивает и упрощает доступ к ране, способствует ранней вертикализации пациентов. В настоящее время широко используется стержневой аппарат АО с билатеральной наружной фиксацией, разработанный командой швейцарских ученых. Это устройство применяют как метод временной фиксации перелома в стационарных условиях, он не сложен в установке и обеспечивает прочную фиксацию с минимальной травматизацией тканей. Устройство позволяет сохранять репозицию фрагментов перелома до момента окончательной фиксации. Чрескостный металлоостеосинтез также активно применяют для лечения осложнений: замедленной консолидации, образовании ложных суставов, инфекционных осложнений и остеомиелита [14, 22, 37, 44].

Блокирующий интрамедуллярный остеосинтез (БИОС) обеспечивает хорошую стабильность, исключает ротацию при диафизарных переломах трубчатых костей и минимизирует травматичность кости и мягких тканей при остеосинтезе [45]. Так, Parakostidis и др. в рандомизированном контролируемом исследовании отметили, что наибольшая частота возникновения инфекционного осложнения приходится на открытые переломы голени ПТВ типа (классификация Густило-Андерсона) по сравнению с другими типами переломов и не зависит от способа введения малоинвазивного блокирующего интрамедуллярного стержня [20, 46].

При переломах дистальных отделов большеберцовой кости не прямой частичной репозиции и дальнейшей стабилизации можно достичь наложением пластины на малоберцовую кость. Длина и ротация малоберцовой кости должны быть точно восстановлены, иначе большеберцовая кость будет репозирована с отклонениями от нормальной оси [24, 41]. При многооскольчатых переломах обеих костей голени оперативное вмешательство нужно проводить в первую очередь на большеберцовой кости, так как при восстановлении ее анатомиче-

ской целостности малоберцовая кость вправляется и срастается. Хирургическое вправление фрагментов без дополнительной их фиксации в настоящее время недопустимо [5, 25, 47].

Основную роль в лечении пациентов с открытыми переломами большеберцовой кости играет заживление ран мягких тканей, так как это означает устранение рисков инфекционных осложнений. Поэтому в практической работе следует руководствоваться степенью и характером повреждения мягких тканей, анатомическим типом перелома [14, 28, 48].

После вправления, обработки раны и иммобилизации отломков костей тактика лечения включает послойное сшивание поврежденных сухожилий, нервов и мягкотканного элемента. При ранах с небольшой зоной повреждения это делается относительно просто [49]. При ранах со средней зоной повреждения требуется пластика местных тканей через послабляющие разрезы. Лампасные разрезы на голени делают снаружи, выделяют кожно-фасциальный лоскут, далее его перемещают, чтобы закрыть лишенные мягких тканей костные отломки и имеющийся дефект закрывают расщепленным кожным лоскутом. При желании также можно сделать ряд небольших послабляющих разрезов (насечки) по краю в том же порядке, проникая в толщу кожи. Это устраняет натяжение краев ран, предотвращает образование объемных гематом, а также уменьшает образование отека в области перелома [33, 38, 44, 50].

## Заключение

Анализ литературных источников, посвященных актуальным вопросам лечения пациентов с сегментарными и многооскольчатыми переломами костей голени, показывает отсутствие единых подходов к ведению пациентов, а также методов хирургического лечения.

В литературе нет единого мнения в вопросе выбора оптимального метода хирургического лечения пациентов с сегментарными и многооскольчатыми переломами костей голени. До настоящего времени встречается большое количество диагностических ошибок, связанных с неправильной интерпретацией тяжести перелома по клинике и рентгенологической картине. Неправильный выбор метода консервативного лечения, использование внеочагового остеосинтеза без учета характера и особенностей перелома, отсутствие четких показаний и противопоказа-



ний к БИОС, стандартное ведение пациента в послеоперационном периоде приводят в итоге к замедленной консолидации и образованию ложных суставов, посттравматическому остеомиелиту, ограничению трудоспособности и социальной адаптации пациентов.

Таким образом, несмотря на большое количество работ в отечественной и зарубежной литературе по проблеме лечения сегментарных и многооскольчатых переломов голени, вопросам лечения не уделяется должного внимания. В литературе нет единого мнения о наиболее благоприятном методе хирургического лечения пациентов с открытыми и закрытыми переломами большеберцовой кости. Он остается спорным и требует дальнейших исследований.

Дальнейшая разработка и обоснование комплексного подхода к ведению пациентов с сегментарными и многооскольчатыми переломами костей голени до и после хирургического лечения позволят существенно улучшить результат лечения за счёт создания благоприятных условий для ранней реабилитации, а также значительно сократить суммарные экономические затраты государства и снизить общее количество выходов трудоспособного населения на инвалидность.

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости проведения научных исследований в этом направлении и об актуальности данной проблемы.

## Литература

1. Селицкий, А. В. Эффективность применения препарата «Кальций-Д3 Никомед» у больных со сложными сегментарными переломами большеберцовой кости / А. В. Селицкий, О. П. Кезля // Мед. новости. 2011. № 12. С. 66–68.
2. Селицкий, А. В. Современные аспекты лечения сложных сегментарных и многооскольчатых диафизарных переломов большеберцовой кости (обзор литературы) / А. В. Селицкий, О. П. Кезля // Экстр. медицина. 2015. № 4. С. 103–111.
3. Современные возможности и перспективы диагностики сосудистых нарушений при сложных сегментарных и многооскольчатых диафизарных переломах большеберцовой кости / А. В. Селицкий [и др.] // Мед.-биол. проблемы жизнедеятельности. 2016. № 2. С. 109–115.
4. Ситник, А. А. Лечение открытых переломов нижних конечностей в современных условиях / А. А. Ситник, А. В. Белецкий // Мед. новости. 2011. № 7. С. 27–31.
5. Каплан, А. В. Открытые переломы длинных трубчатых костей не осложнённые и осложнённые инфекцией / А. В. Каплан, О. Н. Маркова. Москва : Медицина, 1975. 194 с.
6. Гинзбург, Р. Л. Экспериментальное и клиническое применение кислорода под повышенным давлением в барокамере / Р. Л. Гинзбург, Ю. Г. Шапошников, Б. Я. Рудаков. Москва, 1975. 112 с.
7. Тактика ликвидации дефектов мягких тканей при лечении тяжелых открытых переломов длинных костей с применением перфторана / Г. М. Кавалерский [и др.] // Каф. травматологии и ортопедии. 2013. № 4. С. 14–17.
8. Oxidative stress following traumatic brain injury in rats / D. Awasthi [et al.] // Surg. Neurol. 1997 Jun. Vol. 47, N 6. С. 575–581.
9. Одноэтапная микрохирургическая реконструкция инфицированных крупных дефектов длинных трубчатых костей / Д. Ю. Ладутько [и др.] // Хирургия. Восточ. Европа. 2020. Т. 9, № 1/2. С. 112–127.
10. Селицкий, А. В. Алгоритм лечения сложных сегментарных и многооскольчатых диафизарных переломов костей голени / А. В. Селицкий, О. П. Кезля // Вестн. Нац. акад. Наук Беларуси. Сер. мед. наук. 2020. № 3. С. 287–300.
11. Селицкий, А. В. Ближайшие и отдаленные результаты комплексного лечения пациентов со сложными сегментарными и многооскольчатыми переломами большеберцовой кости / А. В. Селицкий, О. П. Кезля // Мед. журн. 2020. № 4. С. 100–109.
12. Ванькович, П. Э. Использование гипербарической оксигенации в комплексном лечении пациентов с сегментарными и многооскольчатыми диафизарными переломами костей голени / П. Э. Ванькович, О. П. Кезля // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рецензир. ежегод. сб. науч. тр. : в 2 т. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. Минск : ИВЦ Минфина, 2022. Вып. 12, т. 1 : Клиническая медицина. Профилактическая медицина. С. 59–65.
13. Тактика ликвидации дефектов мягких тканей при лечении тяжелых открытых переломов длинных костей с применением перфторана / Г. М. Кавалерский [и др.] // Каф. травматологии и ортопедии. 2013. № 4. С. 14–17.
14. Особенности лечения тяжелой травмы мягких тканей при открытых переломах длинных трубчатых костей с использованием перфторана / Г. М. Кавалерский [и др.] // Каф. травматологии и ортопедии. 2012. № 4. С. 4–7.
15. Tibia shaft fractures: costly burden of nonunion / E. Antonova [et al.] // BMS Musculoskelet. Disord. 2013 Jan. Vol. 14. P. 42.
16. The Comprehensive Classification of Fractures of Long Bones / M. E. Müller [et al.]. Berlin ; Heidelberg ; New York : Springer-Verlag, 1990. 201 p.
17. Soft tissue coverage in open fractures of tibia / J. B. Kamath [et al.] // Indian J. Orthop. 2012 Jul. Vol. 46, N 4. P. 462–469.
18. Buettner, M. F. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of open fractures and crush injuries / M. F. Buettner, D. Wolkenhauer // Emerg. Med. Clin. North Am. 2007 Feb. Vol. 25, N 1. P. 177–188.
19. The relationship between time to surgical debridement and incidence of infection after open high-energy lower extremity trauma / A. N. Pollak [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. 2020 Jan. Vol. 92, N 1. P. 7–15.
20. Tscherne, H. A new classification of soft-tissue damage in open and closed fractures / H. Tscherne, H. Oestern // Unfallheilkunde. 1982 Mar. Vol. 85, N 3. P. 111–115.

21. A meta-analysis of external fixator versus intramedullary nails for open tibial fracture fixation / X. Xu [et al.] // *J. Orthop. Surg. Res.* 2014 Aug. Vol. 9, № 1. P. 75.
22. Верховод, А. Ю. Оценка отдаленных результатов лечения оскольчатых диафизарных переломов костей голени группы «С» / А. Ю. Верховод // *Аспир. вестн. Поволжья.* 2012. Т. 12, № 1/2. С. 178–181.
23. Гемодинамические нарушения при множественной высокоэнергетической травме нижних конечностей и их фармакологическая коррекция / В. Г. Климовицкий [и др.] // *Травма.* 2013. Т. 14, № 6. С. 14–20.
24. Гивойно, Л. В. Проблемы диагностики острого компартмент-синдрома / Л. В. Гивойно, О. П. Кезля // *Экстр. медицина.* 2014. № 4. С. 80–91.
25. Immediate primary skin closure in type-III A and B open fractures: results after a minimum of five years / S. Rajasekaran [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Br.* 2009 Feb. Vol. 91, N 2. P. 217–224.
26. The role of plating in the operative treatment of severe open tibial fractures: a systematic review / P. V. Giannoudis [et al.] // *Int. Orthop.* 2019 Feb. Vol. 33, N 1. P. 19–26.
27. The use of external fixation combined with vacuum sealing drainage to treat open comminuted fractures of tibia in the Wenchuan earthquake / L. Liu [et al.] // *Int. Orthop.* 2012 Jul. Vol. 36, N 7. P. 1441–1447.
28. Treatment of complex tibial plateau fractures using Ilizarov technique / I. Lalić [et al.] // *Acta Clin. Croat.* 2014 Dec. Vol. 53, N 4. P. 437–448.
29. A prospective, randomized trial comparing closed intramedullary nailing with percutaneous plating in the treatment of distal metaphyseal fractures of the tibia / J. J. Guo [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Br.* 2018 Jul. Vol. 92, N 7. P. 984–988.
30. Multiple fractures in the elderly / N. D. Clement [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Br.* 2012 Feb. Vol. 94, N 2. P. 231–236.
31. The results of minimally invasive percutaneous plate osteosynthesis (MIPPO) in distal and diaphyseal tibial fractures / M. A. E. Aksekili [et al.] // *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* 2012. Vol. 46, N 3. P. 161–167.
32. Intramedullary nailing versus plating for extra-articular distal tibial metaphyseal fracture: a systematic review and meta-analysis / X. H. Xue [et al.] // *Injury.* 2014 Apr. Vol. 45, N 4. P. 667–676.
33. Iqbal, H. J. Treatment of distal tibia metaphyseal fractures; plating versus intramedullary nailing: a systematic review of recent evidence / H. J. Iqbal, P. Pidikiti // *Foot Ankle Surg.* 2013 Sep. Vol. 19, N 3. P. 143–147.
34. Intramedullary nailing of the distal tibia illustrated with the Expert(TM) tibia nail / R. El Attal [et al.] // *Oper Orthop. Traumatol.* 2011 Dec. Vol. 23, N 5. P. 397–410.
35. Intramedullary nailing versus minimally invasive plate osteosynthesis for distal extraarticular tibial fractures: a prospective randomized clinical trial / A. Polat [et al.] // *J Orthop Sci.* 2015 Jul. Vol. 20, N 4. P. 695–701.
36. The estimated sensitivity and specificity of compartment pressure monitoring for acute compartment syndrome / M. McQueen [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2013 Apr. Vol. 95, N 5. P. 673–677.
37. Radiographic predictors of compartment syndrome occurring after tibial fracture / C. Allmon [et al.] // *J. Orthop. Trauma.* 2016 Jul. Vol. 30, N 7. P. 387–391.
38. Infection and nonunion after fasciotomy for compartment syndrome associated with tibia fractures: a matched cohort comparison / J. A. Blair [et al.] // *J. Orthop. Trauma.* 2016 Jul. Vol. 30, N 6. P. 392–396.
39. Development of compartment syndrome negatively impacts length of stay and cost after tibia fracture / A. M. Crespo [et al.] // *J. Orthop. Trauma.* 2015 Jul. Vol. 29, N 7. P. 312–315.
40. Acute lower extremity compartment syndrome (ALECS) screening protocol in critically ill trauma patients / R. Kosir [et al.] // *J. Trauma.* 2017 Aug. Vol. 63, N 2. P. 268–275.
41. McQueen, M. M. Acute compartment syndrome. Who is at risk? / M. M. McQueen, P. Gaston, C. M. Court-Brown // *J. Bone Joint Surg. Br.* 2020 Mar. Vol. 82, N 2. P. 200–203.
42. Baseline compartment pressure measurements in isolated lower extremity fractures without clinical compartment syndrome / M. J. Prayson [et al.] // *J. Trauma.* 2006 May. Vol. 60, N 5. P. 1037–1040.
43. Ulmer, T. The clinical diagnosis of compartment syndrome of the lower leg: are clinical findings predictive of the disorder? / T. Ulmer // *J. Orthop. Trauma.* 2002 Sep. Vol. 16, N 8. P. 572–577.
44. Do one-time intracompartmental pressure measurements have a high false-positive rate in diagnosing compartment syndrome? / A. Whitney [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2014 Feb. Vol. 76, N 2. P. 479–483.
45. Variation in diagnosis of compartment syndrome by surgeons treating tibial shaft fractures / R. V. O'Toole [et al.] // *J. Trauma.* 2009 Oct. Vol. 67, N 4. P. 735–741.
46. A randomized pilot trial of «Locked Plate» fixations versus intramedullary nail for extra-articular fractures of the distal tibia / C. Mauffrey [et al.] // *J. Bone Joint. Surg. Br.* 2012 May. Vol. 94, N 5. P. 704–708.
47. Kwok, C. S. Plate versus nail for distal tibial fractures: a systematic review and meta-analysis / C. S. Kwok, P. T. Crossman, C. L. Loizou // *J. Orthop. Trauma.* 2014 Sep. Vol. 28, N 9. P. 542–548.
48. Biomechanical comparison of locked plate osteosynthesis, reamed and unreamed nailing in conventional interlocking technique, and unreamed angle stable nailing in distal tibia fractures / F. W. Hoegel [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012 Oct. Vol. 73, N 4. P. 933–938.
49. Barcak, E. Metaphyseal Distal Tibia Fractures: A Cohort, Single-Surgeon Study Comparing Outcomes of Patients Treated With Minimally Invasive Plating Versus Intramedullary Nailing / E. Barcak, C. A. Collinge // *J. Orthop. Trauma.* 2016 May. Vol. 30, N 5. P. e169–e174.
50. A prospective, randomized trial comparing closed intramedullary nailing with percutaneous plating in the treatment of distal metaphyseal fractures of the tibia / J. J. Guo [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Br.* 2010 Jul. Vol. 92, N 7. P. 984–988.

Поступила 09.03.2023 г.

Принята в печать 12.06.2023 г.

## References

- Selitskiy AV, Kezlya OP. Efficacy of Calcium-D3 Nicomedicine in Patients with Complex Segmental Fractures of the Tibia. *Med Novosti*. 2011;(12):66-8. (In Russ.)
- Selitskiy AV, Kezlya OP. Current aspects of treatment of complex segmental and multiapiphyseal diaphyseal fractures of the tibia (literature review). *Ekstr Meditsina*. 2015;(4):103-11. (In Russ.)
- Selitskiy AV, Kezlya OP, Karpovich DI, Kuryan NL. Current possibilities and prospects of diagnostics of vascular disorders in complex segmental and multi-joint diaphyseal fractures of the tibia. *Med-Biol Problemy Zhiznedeysel'nosti*. 2016;(2):109-15. (In Russ.)
- Sitnik AA, Beletskiy AV. Treatment of open fractures of the lower extremities in modern conditions. *Med Novosti*. 2011;(7):27-31. (In Russ.)
- Kaplan AV, Markova ON. Open fractures of long bones uncomplicated and complicated by infection. Moscow, RF: Meditsina; 1975. 194 p. (In Russ.)
- Ginzburg PL, Shaposhnikov YuG, Rudakov BYa. Experimental and Clinical Application of Oxygen at Elevated Giving in a Barochamber. Moscow, RF; 1975. 112 p. (In Russ.)
- Kavalerskiy GM, Petrov NV, Brovkin SV, Katunyan PI. Tactics for elimination of soft tissue defects in the treatment of severe open fractures of long bones using perfluorane. *Kaf Travmatologii Ortopedii*. 2013;(4):14-7. (In Russ.)
- Awasthi D, Church DF, Torbati D, Carey ME, Pryor WA. Oxidative stress following traumatic brain injury in rats. *Surg Neurol*. 1997 Jun;47(6):575-81. doi: 10.1016/s0090-3019(96)00461-2.
- Ladutko DYu, Podgayskiy VN, Ladutko YuN, Kezlya OP, Pekar AV, Podgayskiy AV, i dr. One-stage microsurgical reconstruction of infected large defects of long tubular bones. *Khirurgiya Vostochno Evropa*. 2020;9(1-2):112-27. (In Russ.)
- Selitskiy AV, Kezlya OP. Treatment algorithm for complex segmental and multi-joint diaphyseal bone fractures. *Ves Nats Akad Navuk Belarusi Ser Med Navuk*. 2020;(3):287-300. (In Russ.)
- Selitskiy AV, Kezlya OP. Near-term and long-term results of complex treatment of patients with complex segmental and multiple comminuted fractures of the tibia. *Med Zhurn*. 2020;(4):100-9. (In Russ.)
- Vankovich PE, Kezlya OP. The use of hyperbaric oxygenation in the complex treatment of patients with segmental and multi-joint diaphyseal fractures of the tibia bones. V: *M-vo zdravookhraneniya Resp Belarus', Bel gos med. un-t; Rubnikovich SP, Filonyuk VA, red. BGMU v avangarde meditsinskoi nauki i praktiki: retsenzir ezhegod sb nauch tr: v 2 t. Minsk, RB: IVTs Minfina; 2022. Vyp 12, t 1: Klinicheskaya meditsina. Profilakticheskaya meditsina. P. 59-65. (In Russ.)*
- Kavalerskiy GM, Petrov NV, Brovkin SV, Katunyan PI. Tactics for elimination of soft tissue defects in the treatment of severe open fractures of long bones using perfluorane. *Kaf Travmatologii Ortopedii*. 2013;(4):14-7. (In Russ.)
- Kavalerskiy GM, Petrov NV, Brovkin SV, Kalashnik AD, Petrova EA, Karev AS, i dr. Peculiarities of treatment of severe soft tissue trauma in open fractures of long tubular bones using perfluorane. *Kaf Travmatologii Ortopedii*. 2012;(4):4-7. (In Russ.)
- Antonova E, Le TK, Burge R, Mershon J. Tibia shaft fractures: costly burden of nonunion. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Jan;14:42. doi: 10.1186/1471-2474-14-42.
- Müller ME, Koch P, Nazarian S, Schatzker J. *The Comprehensive Classification of Fractures of Long Bones*. Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag; 1990. 201 p.
- Kamath J, Shetty MS, Joshua TV, Kumar A, Harshvardhan, Naik DM. Soft tissue coverage in open fractures of tibia. *Indian J Orthop*. 2012 Jul;46(4):462-9. doi: 10.4103/0019-5413.97265.
- Buettner MF, Wolkenhauer D. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of open fractures and crush injuries. *Emerg Med Clin North Am*. 2007 Feb;25(1):177-88. doi: 10.1016/j.emc.2007.01.008.
- Pollak AN, Jones AL, Castillo RC, Bosse MJ, MacKenzie EJ. The relationship between time to surgical debridement and incidence of infection after open high-energy lower extremity trauma. *J Bone Joint Surg Am*. 2010 Jan;92(1):7-15. doi: 10.2106/JBJS.H.00984.
- Tscherne H, Oestern H. A new classification of soft-tissue damage in open and closed fractures. *Unfallheilkunde*. 1982 Mar;85(3):111-5.
- Xu X, Li Xu, Liu L, Wu W. A meta-analysis of external fixator versus intramedullary nails for open tibial fracture fixation. *J Orthop Surg Res*. 2014 Aug;9:75. doi: 10.1186/s13018-014-0075-6.
- Verkhovod AYu. Evaluation of Long-Term Outcome of Treatment of Group "C" Splinous Diaphyseal Fractures of the Tibia. *Aspir Vestn Povolzh'ya*. 2012;12(1-2):178-81. (In Russ.)
- Klimovitskiy VG, Grebenyuk AM, Oksimets VM, Krivenko SN, Evtushenko IS, Galaeva YaYu. Hemodynamic disturbances in multiple high-energy trauma of the lower extremities and their pharmacological correction. *Travma*. 2013;14(6):14-20. (In Russ.)
- Givovno LV, Kezlya OP. Problems of diagnosis of acute compartment syndrome. *Ekstr Meditsina*. 2014;(4):80-91. (In Russ.)
- Rajasekaran S, Dheenadhayalan J, Babu JN, Sundararajan SR, Venkatramani H, Sabapathy SR. Immediate primary skin closure in type-III A and B open fractures: results after a minimum of five years. *J Bone Joint Surg Br*. 2009 Feb;91(2):217-24. doi: 10.1302/0301-620X.91B2.21228.
- Giannoudis PV, Papakostidis C, Kouvidis G, Kanakaris NK. The role of plating in the operative treatment of severe open tibial fractures: a systematic review. *Int Orthop*. 2009 Feb;33(1):19-26. doi: 10.1007/s00264-007-0443-5.
- Liu L, Tan G, Luan F, Tang X, Kang P, Tu C, et al. The use of external fixation combined with vacuum sealing drainage to treat open comminuted fractures of tibia in the Wenchuan earthquake. *Int Orthop*. 2012 Jul;36(7):1441-7. doi: 10.1007/s00264-011-1404-6.
- Lalić I, Daraboš N, Stanković M, Gojković Z, Obradović M, Marić D. Treatment of complex tibial plateau fractures using Ilizarov technique. *Acta Clin Croat*. 2014 Dec;53(4):437-48.
- Guo JJ, Tang N, Yang HL, Tang TS. A prospective, randomized trial comparing closed intramedullary nailing with percutaneous plating in the treatment of distal metaphyseal fractures of the tibia. *J Bone Joint Surg Br*. 2010 Jul;92(7):984-8. doi: 10.1302/0301-620X.92B7.22959.
- Clement ND, Aitken S, Duckworth AD, McQueen MM, Court-Brown CM. Multiple fractures in the elderly. *J Bone Joint Surg Br*. 2012 Feb;94(2):231-6. doi: 10.1302/0301-620X.94B2.27381.
- Aksekili MAE, Celik I, Arslan AK, Kalkan T, Uğurlu M. The results of minimally invasive percutaneous plate osteosynthesis (MIPPO) in distal and diaphyseal tibial fractures. *Acta Orthop*

- Traumatol Turc. 2012;46(3):161-7. doi: 10.3944/aott.2012.2597.
32. Xue XH, Yan SG, Cai XZ, Shi MM, Lin T. Intramedullary nailing versus plating for extraarticular distal tibial metaphyseal fracture: a systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2014 Apr;45(4):667-76. doi: 10.1016/j.injury.2013.10.024.
  33. Iqbal HJ, Pidikiti P. Treatment of distal tibia metaphyseal fractures; plating versus intramedullary nailing: a systematic review of recent evidence. *Foot Ankle Surg*. 2013 Sep;19(3):143-7. doi: 10.1016/j.fas.2013.04.007.
  34. Attal RE, Hansen M, Rosenberger R, Smekal V, Rommens PM, Blauth M. Intramedullary nailing of the distal tibia illustrated with the Expert(TM) tibia nail. *Oper Orthop Traumatol*. 2011 Dec;23(5):397-410. doi: 10.1007/s00064-011-0071-5.
  35. Polat A, Kose O, Canbora K, Yanik S, Guler F. Intramedullary nailing versus minimally invasive plate osteosynthesis for distal extraarticular tibial fractures: a prospective randomized clinical trial. *J Orthop Sci*. 2015 Jul;20(4):695-701. doi: 10.1007/s00776-015-0713-9.
  36. McQueen MM, Duckworth AD, Aitken SA, Court-Brown CM. The estimated sensitivity and specificity of compartment pressure monitoring for acute compartment syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Apr;95(8):673-7. doi: 10.2106/JBJS.K.01731.
  37. Allmon C, Greenwell P, Paryavi E, Dubina A, O'Toole RV. Radiographic predictors of compartment syndrome occurring after tibial fracture. *J Orthop Trauma*. 2016 Jul;30(7):387-91. doi: 10.1097/BOT.0000000000000565.
  38. Blair JA, Stoops TK, Doam MC, Kemper D, Erdogan M, Griffing R, Sagi HC. Infection and nonunion after fasciotomy for compartment syndrome associated with tibia fractures: a matched cohort comparison. *J Orthop Trauma*. 2016 Jul;30(7):392-6. doi: 10.1097/BOT.0000000000000570.
  39. Crespo AM, Manoli A, Konda SR, Egol KA. Development of compartment syndrome negatively impacts length of stay and cost after tibia fracture. *J Orthop Trauma*. 2015 Jul;29(7):312-5. doi: 10.1097/BOT.0000000000000253.
  40. Kosir R, Moore FA, Selby JH, Cocanour CS, Kozar RA, Gonzalez EA, et al. Acute lower extremity compartment syndrome (ALECS) screening protocol in critically ill trauma patients. *J Trauma*. 2007 Aug;63(2):268-75. doi: 10.1097/TA.0b013e318074fe15.
  41. McQueen MM, Gaston P, Court-Brown CM. Acute compartment syndrome. Who is at risk? *J Bone Joint Surg Br*. 2000 Mar;82(2):200-3.
  42. Prayson MJ, Chen JL, Hampers D, Vogt M, Fenwick J, Meredick R. Baseline compartment pressure measurements in isolated lower extremity fractures without clinical compartment syndrome. *J Trauma*. 2006 May;60(5):1037-40. doi: 10.1097/01.ta.0000215444.05928.2f.
  43. Ulmer T. The clinical diagnosis of compartment syndrome of the lower leg: are clinical findings predictive of the disorder? *J Orthop Trauma*. 2002 Sep;16(8):572-7. doi: 10.1097/00005131-200209000-00006.
  44. Whitney A, O'Toole RV, Hui E, Sciadini MF, Pollak AN, Manson TT, et al. Do one-time intracompartmental pressure measurements have a high false-positive rate in diagnosing compartment syndrome? *J Trauma Acute Care Surg*. 2014 Feb;76(2):479-83. doi: 10.1097/TA.0b013e3182aaa63e.
  45. O'Toole RV, Whitney A, Merchant N, Hui E, Higgins J, Kim TT, et al. Variation in diagnosis of compartment syndrome by surgeons treating tibial shaft fractures. *J Trauma*. 2009 Oct;67(4):735-41. doi: 10.1097/TA.0b013e3181a74613.
  46. Mauffrey C, McGuinness K, Parsons N, Achten J, Costa ML. A randomized pilot trial of «Locked Plate» fixations versus intramedullary nail for extraarticular fractures of the distal tibia. *J Bone Joint Surg Br*. 2012 May;94(5):704-8. doi: 10.1302/0301-620X.94B5.28498.
  47. Kwok CS, Crossman PT, Loizou CL. Plate versus nail for distal tibia fractures: a systematic review and metaanalysis. *J Orthop Trauma*. 2014 Sep;28(9):542-8. doi: 10.1097/BOT.0000000000000068.
  48. Hoegel FW, Hoffmann S, Weninger P, Bühren V, Augat P. Biomechanical comparison of locked plate osteosynthesis, reamed and unreamed nailing in conventional interlocking technique, and unreamed angle stable nailing in distal tibia fractures. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012 Oct;73(4):933-8. doi: 10.1097/TA.0b013e318251683f.
  49. Barcak E, Collinge CA. Metaphyseal Distal Tibia Fractures: A Cohort, Single-Surgeon Study Comparing Outcomes of Patients Treated With Minimally Invasive Plating Versus Intramedullary Nailing. *J Orthop Trauma*. 2016 May;30(5):e169-74. doi: 10.1097/BOT.0000000000000530.
  50. Guo JJ, Tang N, Yang HL, Tang TS. A prospective, randomized trial comparing closed intramedullary nailing with percutaneous plating in the treatment of distal metaphyseal fractures of the tibia. *J Bone Joint Surg Br*. 2010 Jul;92(7):984-8. doi: 10.1302/0301-620X.92B7.22959.

Submitted 09.03.2023

Accepted 12.06.2023

#### Сведения об авторах:

П.Э. Ванькович – ассистент кафедры травматологии и ортопедии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

e-mail: vankovichpavel@mail.ru – Ванькович Павел Эдуардович;

О.П. Кезля – д.м.н., профессор, врач-травматолог-ортопед, Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии.

#### Information about authors:

P.E. Vankovich – lecturer of the Chair of Traumatology and Orthopedics, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education;

e-mail: vankovichpavel@mail.ru – Pavel E. Vankovich;

O.P. Kezlya – Doctor of Medical Sciences, professor, traumatologist-orthopedist, Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.3.38>

## **Нарушения пула аминокислот головного мозга у крыс с частичной церебральной ишемией**

**Н.Е. Максимович, Е.И. Бонь, Е.М. Дорошенко, В.Ю. Смирнов, Ю.Е. Разводовский, Д.Г. Хилькевич, А.М. Портоненко**

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №3. – С. 38-44.

## **Abnormalities of the brain amino acid pool in rats with partial cerebral ischemia**

**N.Ye. Maksimovich, L.I. Bon, E.M. Doroshenko, V.Yu. Smirnov, Yu.Ye. Razvodovsky, D.G. Khilkevich, A.M. Portonenko**

Grodno State Medical University, Grodna, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(3):38-44.

---

### **Резюме.**

Цереброваскулярные заболевания широко распространены как в Республике Беларусь, так и во всём мире, при этом в значительной мере изменяется пул головного мозга.

Цель – изучить изменения пула аминокислот головного мозга крыс с частичной церебральной ишемией.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 16 самцах беспородных белых крыс массой 260±20 г. Моделирование ИГМ осуществляли в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг). Частичную ишемию головного мозга (ЧИГМ) моделировали путем перевязки одной общей сонной артерии справа. Забор материала осуществляли через 1 час после операции.

Результаты. Для одночасовой ЧИГМ характерны следующие изменения пула АК: рост глутамата и ГАМК без изменений соотношений возбуждающих и тормозных аминокислот-трансммиттеров, снижение уровня незаменимых АК с увеличением коэффициента «Заменимые/Незаменимые» АК как отражение повышенной утилизации незаменимых АК. Изменения серосодержащих АК отсутствовали, за исключением снижения содержания метионина в теменной доле, что свидетельствует о незначительных нарушениях прооксидантно-оксидантного баланса при данной модели ИГМ. Отмечалось уменьшение содержания аминокислот с разветвленной углеводородной цепью и тенденция к снижению уровня ароматических АК (тирозин, триптофан, фенилаланин) с уменьшением их отношения как отражение более выраженной утилизацией АРУЦ, по сравнению с ароматическими АК.

Заключение. Изменения пула аминокислот в теменной доле и гиппокампе носили аналогичный характер за исключением более значительного снижения уровня метионина в теменной доле как отражение более высокой активности оксидативных процессов в данной области головного мозга.

*Ключевые слова: ишемия, пул аминокислот, крыса, головной мозг.*

### **Abstract.**

Cerebrovascular diseases are widespread both in the Republic of Belarus and throughout the world. In these diseases, the pool of amino acids in the brain largely changes.

Objectives. To study changes in the pool of amino acids (AA) in the brain of rats with partial cerebral ischemia (PCI).

Material and methods. The experiments were performed on 16 male outbred white rats weighing 260±20 g. Cerebral ischemia was modelled under conditions of intravenous thiopental anesthesia (40–50 mg/kg). PCI was modelled by ligation of one common carotid artery on the right. The material was taken 1 hour after the operation.

Results. One-hour PCI is characterized by the following changes in the AA pool: an increase in glutamate and gamma aminobutyric acid (GABA) without the changes in the ratio of excitatory and inhibitory amino acids-transmitters, a

decrease in the level of essential AAs with an increase in the “Essential/Non-essential” ratio, a decrease in the level of aromatic AAs (tyrosine, tryptophan, phenylalanine) and those with a branched hydrocarbon chain. There were no changes in sulfur-containing AAs (except for methionine in the parietal lobe), which indicates slight violations of the prooxidant-oxidant balance.

Conclusions. Changes in the pool of amino acids in the parietal lobe and hippocampus were of the same nature, with the exception of a more pronounced decrease in the level of methionine in the parietal lobe as a reflection of a higher activity of oxidative processes in this area of the brain.

Keywords: ischemia, amino acid pool, rat, brain.

## Введение

Цереброваскулярные заболевания широко распространены как в Республике Беларусь, так и во всём мире, при этом в значительной мере изменяется пул головного мозга. Как показано ранее, при моделировании частичной ишемии головного мозга (ЧИГМ) путем односторонней перевязки общей сонной артерии (ОСА) спустя 1 час выраженные морфологические изменения на микроскопическом и ультраструктурном уровне отсутствовали [1]. Ранее нами было показано [2], что выраженных изменений показателей дыхания митохондриальной фракции и изменений показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса гомогенатов головного мозга, по сравнению с контролем, не наблюдалось, что отражает относительную сохранность ферментативных комплексов цепи переноса электронов при данной модели ишемии [2]. Однако результаты поведенческих тестов указывали на развитие незначительного неврологического дефицита [3], а имеющееся снижение содержания АТФ-синтазы является обоснованием возможной причины его развития [4-6].

## Материал и методы

Эксперименты выполнены на 16 отобранных самцах беспородных белых крыс массой  $260 \pm 20$  г с соблюдением требований Директивы Европейского Парламента и Совета № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, использующихся для научных целей.

Моделирование ИГМ осуществляли в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг).

Частичную ишемию головного мозга (ЧИГМ) моделировали путем перевязки одной общей сонной артерии справа. Контрольную группу составили ложно оперированные крысы аналогичных пола и веса.

Взятие материала осуществляли через 1 час после операции. После извлечения головного мозга осуществляли забор фрагмента теменной коры и гиппокампа с его последующим замораживанием в жидком азоте. Подготовка пробы для исследования включала гомогенизацию в 10-кратном объеме 0,2М хлорной кислоты, центрифугирование в течение 15 мин. при 13000 g при 4°C с последующим отбором супернатанта. Анализ содержания аминокислот в гомогенате проводился методом обращенно-фазной хроматографии с предколонной дериватизацией о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой в Na-боратном буфере на хроматографе Agilent 1100.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью непараметрической статистики STATISTICA 10.0, критерий Манна-Уитни, достоверными различия считались при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При изучении содержания аминокислот (АК) в гомогенатах головного мозга у крыс с одночасовой ЧИГМ выявлено увеличение медианных значений содержания АК с нейромедиаторными свойствами – глутамата на 20% в теменной доле (ТД),  $p < 0,05$  и на 19% – в гиппокампе (Гп),  $p < 0,05$  (табл. 1).

Что касается тормозных медиаторов (ГАМК, глицин, таурин), можно отметить тенденцию к росту их содержания: глицина – на 13% в ТД ( $p > 0,05$ ), таурина – на 13% в ТД ( $p > 0,05$ ) и на 29% – в Гп ( $p > 0,05$ ), ГАМК – на 14% в ТД ( $p > 0,05$ ) и на 41% – в Гп ( $p > 0,05$ ). При этом медианный уровень ГАМК отличался от его значения в контрольной группе примерно так же, как и глутамата, но различия их значений не были статистически значимыми ( $p > 0,05$ ).

При ЧИГМ отмечалось увеличение медианного значения L-аргинина на 38% в ТД ( $p < 0,05$ ) и на 46% – в Гп ( $p < 0,05$ ). Также в ТД отмечено снижение медианного значения содержания ме-

Таблица 1 – Показатели пула аминокислот больших полушарий головного мозга крыс с частичной ишемией головного мозга (ЧИГМ) продолжительностью 1 час, Ме (LQ/UQ)

| Аминокислоты                          | Теменная доля     |                    | Гиппокамп         |                    |
|---------------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
|                                       | Группы животных   |                    | Группы животных   |                    |
|                                       | Контроль          | ЧИГМ 1 час         | Контроль          | ЧИГМ 1 час         |
| Нейротрансмиттеры                     |                   |                    |                   |                    |
| Глицин                                | 176 (161/201)     | 203 (166/232)      | 174 (150/190)     | 181 (152/199)      |
| Глутамат                              | 3137 (3040/3277)  | 3943 (3704/4172) * | 3375 (3146/3574)  | 4191 (3922/4438) * |
| Аспаргат                              | 1653 (1501/1820)  | 1605 (1519/1789)   | 1603 (1351/1768)  | 1736 (1593/2139)   |
| Таурин                                | 1035 (909/1120)   | 1276 (1195/1359)   | 1032 (983/1125)   | 1458 (1156/1529)   |
| ГАМК                                  | 481 (446/534)     | 557(518/743)       | 523(485/665)      | 881 (625/1022)     |
| Эндогенный антагонист NMDA-рецепторов |                   |                    |                   |                    |
| α-аминоадипинат                       | 21,5 (20,2/24)    | 15,2 (13,1/18,7)   | 13 (11,5/14,1)    | 5,32 (4,87/7,26)   |
| Серосодержащие                        |                   |                    |                   |                    |
| Цистеат                               | 1,66 (0,767/2,16) | 1,78 (1,17/2,87)   | 1,03 (0,278/1,69) | 1,73 (0,639/2,23)  |
| Цистатионин                           | 36,7 (30,3/40,2)  | 38,8 (24,7/55,2)   | 37,7 (34,7/40,8)  | 46,5 (29,3/54,7)   |
| Таурин                                | 1035 (909/1120)   | 1276 (1195/1359)   | 1032 (983/1125)   | 1458 (1156/1529)   |
| Метионин                              | 16,7 (15,6/20,3)  | 12,6(11,8/13,5) *  | 19,3 (17,9/23,4)  | 13,8 (12,6/15,6)   |
| Цистеинсульфиновая к-та               | 1,27 (0,757/3,07) | 2,68 (1,66/3,18)   | 2,56 (1,24/4,05)  | 3,52 (2,3/5,21)    |
| Гликогенные                           |                   |                    |                   |                    |
| Аспаргат                              | 1653 (1501/1820)  | 1605 (1519/1789)   | 1603 (1351/1768)  | 1736 (1593/2139)   |
| Аспарагин                             | 92,3 (87,8/98,1)  | 119 (103/138)      | 101 (92,5/105)    | 122 (118/141)      |
| Треонин                               | 330 (282/443)     | 246 (229/261)      | 425 (345/567)     | 285 (259/342)      |
| Серин                                 | 566 (535/580)     | 593 (563/651)      | 516 (496/552)     | 606 (559/634)      |
| Глутамин                              | 1937 (1600/2084)  | 1824 (1749/1938)   | 1981 (1831/2172)  | 1893 (1721/2174)   |
| Глутамат                              | 3137 (3040/3277)  | 3943 (3704/4172) * | 3375 (3146/3574)  | 4191 (3922/4438) * |
| Глицин                                | 176 (161/201)     | 203 (166/232)      | 174 (150/190)     | 181 (152/199)      |
| Аланин                                | 264 (251/276)     | 299 (287/330)      | 318 (297/334)     | 380 (366/420)      |
| Валин                                 | 61,1 (54,8/78,3)  | 42,8 (39,8/48,8) * | 74,9 (70,8/79,1)  | 46,9 (44,6/52,6) * |
| Метионин                              | 16,7 (15,6/20,3)  | 12,6 (11,8/13,5) * | 19,3 (17,9/23,4)  | 13,8 (12,6/15,6)   |
| Гистидин                              | 19,9 (16,2/21,4)  | 18,1 (16,8/21,9)   | 17,7 (16,3/19)    | 17,2 (15,5/20,4)   |
| Аргинин                               | 32,1 (30,5/33,5)  | 52,3 (43,7/55,9) * | 27,8 (21,2/32,4)  | 52,4 (48,7/54) *   |
| Кетогенные                            |                   |                    |                   |                    |
| Лизин                                 | 160 (129/191)     | 73,6 (58,8/85,5)   | 227 (179/259)     | 101 (72,8/166)     |
| Лейцин                                | 56,7 (49,8/67,2)  | 39,5 (36,1/45,5) * | 68,2 (64,8/72)    | 45,9 (40,1/50,1) * |
| Производное гистидина                 |                   |                    |                   |                    |
| 3-метилгистидин                       | 5,57 (4,96/5,9)   | 4,71 (4,58/5,32)   | 4,65 (4,37/5,84)  | 4,72 (4,05/5,33)   |

тионина на 24% (p <0,05). Наблюдалась тенденция к увеличению медианных значений уровней других серосодержащих АК, в наибольшей степени таурина на 29% – в Гп (p>0,05), без его изменения в ТД, и цистеинсульфиновой кислоты на 52% – в ТД (p>0,05) и на 29% – в Гп (p>0,05), без изменения уровней цистеата и цистатионина.

У крыс с ЧИГМ отмечалось уменьшение медианных значений содержания аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ), как АК, включенных в энергетические процессы: валина – на 30% в ТД (p<0,05) и на 37% – в Гп (p<0,05), изолейцина – на 33% в ТД (p<0,05) и

на 36% – в Гп (p<0,05) и лейцина – на 30% в ТД (p<0,05) и на 32% – в Гп (p<0,05). В обоих изучаемых отделах имелась тенденция к снижению отношения АРУЦ к ароматическим АК с 1,43 до 1,06 ТД (p>0,05) и с 1,56 до 1,13 – в Гп (p>0,05) (табл. 2).

Наблюдалось уменьшение медианных значений всех незаменимых АК (метионина на 24% – в ТД (p<0,05), валина – на 30% в ТД (p<0,05) и на 37% – в Гп (p<0,05), изолейцина – на 33% в ТД (p<0,05) и на 36% – в Гп (p<0,05) и лейцина – на 30% в ТД (p<0,05) и на 32% – в Гп (p<0,05), а также отмечалась тенденция к снижению концентрации лизина на 55% – в ТД и Гп (p>0,05)

Таблица 2 – Показатели пула аминокислот (с подразделением их на заменимые, незаменимые, ароматические, АРУЦ (аминокислоты с разветвленной углеводородной цепью и их соотношение) больших полушарий головного мозга крыс с частичной ишемией головного мозга (ЧИГМ) продолжительностью 1 час, Ме (LQ/UQ)

| Заменимые  |                   |                        |                       |                        |
|--|-------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| Глицин   | 176 (161/201)     | 203 (166/232)          | 174 (150/190)         | 181 (152/199)          |
| Аланин   | 264 (251/276)     | 299 (287/330)          | 318 (297/334)         | 380 (366/420)          |
| Глутамин   | 1937 (1600/2084)  | 1824 (1749/1938)       | 1981 (1831/2172)      | 1893 (1721/2174)       |
| Глутамат   | 3137 (3040/3277)  | 3943 (3704/4172) *     | 3375 (3146/3574)      | 4191 (3922/4438) *     |
| Аспаргат   | 1653 (1501/1820)  | 1605 (1519/1789)       | 1603 (1351/1768)      | 1736 (1593/2139)       |
| Аспарагин  | 92,3(87,8/98,1)   | 119 (103/138)          | 101 (92,5/105)        | 122 (118/141)          |
| Серин  | 566 (535/580)     | 593 (563/651)          | 516 (496/552)         | 606 (559/634)          |
| Тирозин  | 46,2(40,1/50,1)   | 50,1 (41,7/52,3)       | 49,3(44,6/50,2)       | 48,9 (42,2/56,6)       |
| Орнитин  | 10,6(8,89/13,4)   | 9,54 (8,33/14,3)       | 11,2(9,78/14,2)       | 14,6 (12,9/16,3)       |
| Незаменимые  |                   |                        |                       |                        |
| Валин  | 61,1(54,8/78,3)   | 42,8(39,8/48,8) *      | 74,9(70,8/79,1)       | 46,9(44,6/52,6) *      |
| Изолейцин  | 29,7(26,2/34,4)   | 19,8(19,5/23,3) *      | 33,2(31,1/35,1)       | 21,2(19,4/23,5) *      |
| Лейцин   | 56,7(49,8/67,2)   | 39,5(36,1/45,5) *      | 68,2 (64,8/72)        | 45,9(40,1/50,1) *      |
| Метионин   | 16,7(15,6/20,3)   | 12,6(11,8/13,5) *      | 19,3(17,9/23,4)       | 13,8 (12,6/15,6)       |
| Лизин  | 160 (129/191)     | 73,6 (58,8/85,5)       | 227 (179/259)         | 101 (72,8/166)         |
| Гистидин   | 19,9(16,2/21,4)   | 18,1 (16,8/21,9)       | 17,7 (16,3/19)        | 17,2 (15,5/20,4)       |
| Треонин  | 330 (282/443)     | 246 (229/261)          | 425 (345/567)         | 285 (259/342)          |
| Триптофан  | 27,7 (24,6/32)    | 22,6 (20,6/25,2)       | 29,8(25,1/31,8)       | 24,7 (22,9/26,3)       |
| Фенилаланин  | 29,4(24,6/33,7)   | 24,4 (22,9/27,5)       | 31,6 (26/39,2)        | 26,8 (25/30,3)         |
| Ароматические  |                   |                        |                       |                        |
| Тирозин  | 46,2(40,1/50,1)   | 50,1 (41,7/52,3)       | 49,3(44,6/50,2)       | 48,9 (42,2/56,6)       |
| Триптофан  | 27,7 (24,6/32)    | 22,6 (20,6/25,2)       | 29,8 (25,1/31,8)      | 24,7 (22,9/26,3)       |
| Фенилаланин  | 29,4(24,6/33,7)   | 24,4 (22,9/27,5)       | 31,6 (26/39,2)        | 26,8 (25/30,3)         |
| Аминокислоты с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ) |                   |                        |                       |                        |
| Валин  | 61,1(54,8/78,3)   | 42,8(39,8/48,8) *      | 74,9(70,8/79,1)       | 46,9(44,6/52,6) *      |
| Изолейцин  | 29,7(26,2/34,4)   | 19,8(19,5/23,3) *      | 33,2(31,1/35,1)       | 21,2(19,4/23,5) *      |
| Лейцин   | 56,7(49,8/67,2)   | 39,5(36,1/45,5) *      | 68,2 (64,8/72)        | 45,9(40,1/50,1) *      |
| Соотношение аминокислот                                  |                   |                        |                       |                        |
| АРУЦ / ААК,<br>(ААК – ароматические<br>аминокислоты)     | 1,43 (1,38/1,56)  | 1,06 (1/1,21)          | 1,56 (1,44/1,74)      | 1,13 (1,03/1,32)       |
| Заменимые/Незаменимые                                    | 10 (9,55/10,9)    | 17,6 (16,8/19,2) *     | 8,36 (7,54/9,76)      | 16,4 (12,8/17,6) *     |
| Гликогенные/Кетогенные                                   | 40,1 (33,4/46,5)  | 82,6 (72,8/83,5) *     | 28 (27/34,9)          | 68,4 (45,5/80,6) *     |
| Сумма АК   | 10033 (8904/1074) | 11008<br>(10904/11858) | 10835<br>(9734/11603) | 12157<br>(11795/12960) |

и треонина – на 32% ( $p > 0,05$ ) в обоих изучаемых отделах головного мозга. Показатель отношения «Заменимые/Незаменимые» АК в группе ЧИГМ возрос с 10,0 до 17,6 в ТД ( $p > 0,05$ ) и с 8,4 до 16,4 – в Гп ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

### Обсуждение

Рост уровня глутамата при сохранении уровней глутамин и ГАМК может быть связан с увеличением глутаминовой активности

и/или трансминирования/восстановительного аминирования в нейронах. При этом изменения уровней АК со свойствами возбуждающих нейромедиаторов (аспартата и глутамата) имели разнонаправленный характер: тенденция к увеличению уровня глутамата и к снижению – аспартата. Снижение содержания аспартата, в отличие от глутамата, может быть объяснено его повышенной утилизацией как гликогенной АК в реакциях окисления с образованием энергии [7].



Изменения уровня гликогенных АК (аспартат, аспарагин, треонин, серин, глутамин, глутамат, глицин, аланин, валин, метионин, гистидин, аргинин) и кетогенных АК (лейцин, лизин) для головного мозга, с точки зрения биохимического исследования, в основном неспецифичны, так как в головном мозге не происходят процессы глюконеогенеза и кетогенеза. Однако следует отметить, что аспартат, глутамат и глицин играют роль нейромедиаторов; метионин является предшественником ряда соединений с антиоксидантными свойствами; аргинин является субстратом NO-синтазы, а лизин – предшественником эндогенного антагониста NMDA-рецепторов  $\alpha$ -аминоадипината [7].

Рост содержания L-аргинина и цитруллина в обеих изучаемых структурах головного мозга указывает на уменьшение утилизации субстрата для NO-синтазы, что может быть причиной имеющегося незначительного неврологического дефицита из-за недостатка NO – одного из медиаторов центральной нервной системы [1], опосредующего регуляцию многих процессов, включая высшую нервную деятельность [8,9].

Снижение медианного значения содержания метионина может отражать его участие в образовании важнейшего компонента антиоксидантной защиты – глутатиона (трипептида  $\gamma$ -глутамилцистеинилглицина). Увеличение медианных значений уровней таурина в Гп (без его изменения в ТД) и цистеинсульфиновой кислоты в ТД и в Гп без изменения уровней цистеата и цистатионина отражает низкую активность оксидативных процессов при данном виде церебральной ишемии [10].

Уменьшение медианных значений содержания аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ), как АК, включенных в энергетические процессы: валина в ТД и в Гп, изолейцина – в ТД и Гп и лейцина в ТД и в Гп – может быть связано с их утилизацией в реакциях трансаминирования. Наряду с изменениями АРУЦ, в изучаемых отделах головного мозга отмечалась тенденция к снижению уровней ароматических АК (тирозин, триптофан, фенилаланин), что может отражать их утилизацию в реакциях синтеза катехоламинов и серотонина либо снижение транспорта в мозг.

Уменьшение содержания метионина в ТД, валина в ТД и в Гп, изолейцина в ТД и в Гп и лейцина в ТД и в Гп, а также снижение концентрации лизина в ТД и Гп и треонина в обоих изучаемых

отделах головного мозга указывает на их возможное включение в метаболические процессы, прежде всего, в качестве альтернативных энергетических субстратов как результат ингибирования процессов утилизации глюкозы [7]. При этом показатель отношения «Заменяемые/Незаменяемые» АК в группе ЧИГМ возрос в ТД и в Гп, что может являться следствием нарушения утилизации заменимых АК в реакциях синтеза белка наряду с повышенной утилизацией незаменимых АК.

Таким образом, для одночасовой ЧИГМ характерны следующие изменения пула АК: рост глутамата и ГАМК без изменений соотношений возбуждающих и тормозных аминокислот-трансммиттеров, снижение содержания незаменимых АК с увеличением коэффициента «Заменяемые/Незаменяемые» АК как отражение повышенной утилизации незаменимых АК. Изменения серо-содержащих АК отсутствовали, за исключением снижения содержания метионина в теменной доле, что свидетельствует о незначительных нарушениях прооксидантно-оксидантного баланса при данной модели ИГМ. Отмечалось уменьшение содержания аминокислот с разветвленной углеводородной цепью и тенденция к снижению уровня ароматических АК (тирозин, триптофан, фенилаланин) с уменьшением их отношения как отражение более выраженной утилизацией АРУЦ, по сравнению с ароматическими АК.

## Заключение

Таким образом, при частичной церебральной ишемии наблюдался следующий ряд изменений: увеличение уровня аминокислоты со свойствами возбуждающего нейромедиатора глутамата, увеличение уровня метионина, участвующего в антиоксидантной защите, возрастание аргинина, участвующего в образовании NO. В теменной доле и гиппокампе изменения пула аминокислот носили равнонаправленный характер, за исключением снижения уровня метионина в теменной доле как отражение более высокой активности оксидативных процессов в данной области головного мозга. Дальнейшие исследования изменений пула аминокислот при ЧИГМ послужат фундаментальной основой для разработки методов диагностики и коррекции цереброваскулярной патологии.

*Источник финансирования. Государственная научно-техническая программа, подпрограмма «Трансляционная медицина».*

*Source of financing. State Scientific and Technical Program, subprogram "Translational Medicine".*

## Литература

1. Характеристика нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса у крыс с ишемией головного мозга / Е. И. Бонь [и др.] // Ульян. мед.-биол. журн. 2022. № 3. С. 97–105.
2. Дыхание митохондрий нейронов головного мозга крыс при церебральной ишемии различной степени тяжести / Е. И. Бонь [и др.] // Ульян. мед.-биол. журн. 2022. № 2. С. 128–138.
3. Neurotransmitter amino acids in the CNS. I. Regional changes in amino acid levels in rat brain during ischemia and reperfusion / M. Erecińska [et al.] // Brain Res. 1984 Jun. Vol. 304, N 1. P. 9–22.
4. Severity of Oxidative Stress in Stepwise Cerebral Ischemia / E. I. Bon [et al.] // Advance Med. Clin. Res. 2022. Vol. 2, N 1. P. 1–3.
5. Disorders of Energy Metabolism in Neurons of the Cerebral Cortex During Cerebral Ischemia / E. I. Bon [et al.] // Biomed. J. Sci. Technical. Res. 2021. Vol. 40, N 1. P. 31932–31937.
6. Experimental Cerebral Ischemia Causes Disturbances in Mitochondrial Respiration of Neurons / E. I. Bon [et al.] // Biomed. J. Sci. Technical. Res. 2021 Dec. Vol. 40, N 4. P. 32387–32392.
7. Relationship between extracellular neurotransmitter amino acids and energy metabolism during cerebral ischemia in rats monitored by microdialysis and in vivo magnetic resonance spectroscopy / H. Shimizu [et al.] // Brain Res. 1993 Mar. Vol. 605, N 1. P. 33–42.
8. Содержание аминокислот и их производных в коре головного мозга крыс при его частичной ишемии / Ю. Е. Разводовский [и др.] // Вестн. Смол. гос. мед. акад. 2019. Т. 18, № 1. P. 5–9.
9. Максимович, Н. Е. Головной мозг крысы и его реакция на ишемию / Н. Е. Максимович, Е. И. Бонь, С. М. Зиматкин. Гродно : ГрГМУ, 2021. 240 с.
10. Влияние блокады синтеза монооксида азота метиловым эфиром N-нитро-L-аргинина (L-NAME) на содержание свободных аминокислот и биогенных аминов в коре головного мозга крыс при субтотальной ишемии головного мозга / Ю. Е. Разводовский [и др.] // Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. 2019. Т. 16, № 3. С. 291–297.
11. Slivka, A. P. High-dose methylprednisolone treatment in experimental focal cerebral ischemia / A. P. Slivka, E. J. Murphy // Exp. Neurol. 2001 Jan. Vol. 167, N 1. P. 166–172.

*Поступила 09.03.2023 г.*

*Принята в печать 12.06.2023 г.*

## References

1. Bon EI, Maksimovich NE, Dremza IK, Nosovich MA, Khrapovitskaya KA. Characterization of pro-oxidant-antioxidant balance disorders in rats with cerebral ischemia. *Ulyan Med-Biol Zhurn.* 2022;(3):97-105. doi: 10.34014/2227-1848-2022-3-97-105. (In Russ.)
2. Bon EI, Maksimovich NE, Dremza IK, Nosovich MA, Khrapovitskaya KA. Respiration of mitochondria of rat brain neurons during cerebral ischemia of different severity. *Ulyan Med-Biol Zhurn.* 2022;(2):128-38. doi: 10.34014/2227-1848-2022-2-128-138. (In Russ.)
3. Erecińska M, Nelson D, Wilson DF, Silver IA. Neurotransmitter amino acids in the CNS. I. Regional changes in amino acid levels in rat brain during ischemia and reperfusion. *Brain Res.* 1984 Jun;304(1):9-22. doi: 10.1016/0006-8993(84)90857-6.
4. Bon EI, Maksimovich NYe, Dremza IK, Kokhan NV, Burak IN. Severity of Oxidative Stress in Stepwise Cerebral Ischemia. *Advance Med Clin Res.* 2022;2(1):1-3.
5. Bon EI, Maksimovich NYe, Karnyushko SM, Zimatkin SM, Lychkovskaya MA. Disorders of Energy Metabolism in Neurons of the Cerebral Cortex During Cerebral Ischemia. *Biomed J Sci Technical Res.* 2021;40(1):31932-7. doi: 10.26717/BJSTR.2021.40.006402.
6. Bon EI, Maksimovich NYe, Dremza IK, Lychkovskaya MA. Experimental Cerebral Ischemia Causes Disturbances in Mitochondrial Respiration of Neurons. *Biomed J Sci Technical Res.* 2021 Dec;40(4):32387-92. doi: 10.26717/BJSTR.2021.40.006472.
7. Shimizu H, Graham SH, Chang LH, Mintorovitch J, James TL, Faden AI, et al. Relationship between extracellular neurotransmitter amino acids and energy metabolism during cerebral ischemia in rats monitored by microdialysis and in vivo magnetic resonance spectroscopy. *Brain Res.* 1993 Mar;605(1):33-42. doi: 10.1016/0006-8993(93)91353-t.
8. Razvodovskiy YuE, Troyan EI, Doroshenko EM, Smirnov VYu, Pereverzev VA, Maksimovich NE. Content of amino acids and their derivatives in rat cerebral cortex during partial ischemia. *Vestn Smol Gos Med Akad.* 2019;18(1):5-9. (In Russ.)
9. Maksimovich NE, Bon EI, Zimatkin SM. The rat brain and its response to ischemia. *Grodno, RB: GrGMU; 2021.* 240 p. (In Russ.)
10. Razvodovskiy YuE, Smirnov VYu, Doroshenko EM, Maksimovich NE, Semeneya IN. Effect of blockade of nitrogen monoxide synthesis by N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) on free amino acids and biogenic amines content in rat cerebral cortex during subtotal cerebral ischemia. *Ves Nats Akad Navuk Belarusi Ser Med Navuk.* 2019;16(3):291-7. (In Russ.)
11. Slivka AP, Murphy EJ. High-dose methylprednisolone treatment in experimental focal cerebral ischemia. *Exp Neurol.* 2001 Jan;167(1):166-72. doi: 10.1006/exnr.2000.7532.

*Submitted 09.03.2023*

*Accepted 12.06.2023*

**Сведения об авторах:**

Н.Е. Максимович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии имени Д.А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-3181-9513>;

Е.И. Бонь – к.б.н., доцент кафедры патологической физиологии имени Д.А.Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-7189-0838>,

e-mail: [asphodela@list.ru](mailto:asphodela@list.ru) – Елизавета Игоревна Бонь;

Е.М. Дорошенко – к.б.н., доцент кафедры биологической химии, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-9939-8749>;

В.Ю. Смирнов – к.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, Гродненский государственный медицинский университет;

Ю.Е. Разводовский – к.б.н., научный сотрудник Института биохимии НАН;

Д.Г. Хилькевич – студентка 3 курса педиатрического факультета, Гродненский государственный медицинский университет;

А.М. Поргоненко – студентка 3 курса педиатрического факультета, Гродненский государственный медицинский университет.

**Information about authors:**

N.Ye. Maksimovich – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-3181-9513>;

L.I. Bon – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-7189-0838>;

e-mail: [asphodela@list.ru](mailto:asphodela@list.ru) – Lizaveta I. Bon;

E.M. Doroshenko – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Biological Chemistry, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-9939-8749>;

V.Yu. Smirnov – Candidate of Biological Sciences, senior researcher of the research laboratory, Grodno State Medical University;

Yu.Ye. Razvodovsky – Candidate of Biological Sciences, research officer of the Institute of Biochemistry, Belarusian National Academy of Sciences;

D.G. Khilkevich – the third-year pediatric student, Grodno State Medical University;

A.M. Portonenko – the third-year pediatric student, Grodno State Medical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.3.45>

## **Изменения параметров походки крыс с периферической нейропатической болью при трансплантации мезенхимальных стволовых клеток и фармакологической блокаде каннабиноидных рецепторов II типа**

**А.-М.В. Ерофеева**

Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №3. – С. 45-54.

## **Changes in gait parameters of rats with peripheral neuropathic pain in mesenchymal stem cell transplantation and pharmacological blockade of cannabinoid receptors of type 2**

**A.-M.V. Yerofeyeva**

Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(3):45-54.

---

### **Резюме.**

Цель – оценить эффект фармакологической блокады каннабиноидных рецепторов CB<sub>2</sub> на параметры походки экспериментальных животных при моделировании периферической нейропатической боли и трансплантации мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ).

Материал и методы. У 40 крыс-самцов Wistar осуществили моделирование периферической нейропатии (НП) путем иссечения участка седалищного нерва левой задней лапы. На 7-е сутки исследования проведена трансплантация МСК ЖТ ( $1 \times 10^6$  клеток/кг массы тела крысы) в область повреждения седалищного нерва без дополнительных воздействий и после введения антагониста CB<sub>2</sub> рецептора AM630 (100 мкг/кг массы тела крысы), а также трансплантация преинкубированных с AM630 МСК ЖТ. В течение 90 суток исследовали параметры походки экспериментальных животных с помощью системы детального анализа походки CatWalk XT (Noldus, Нидерланды). Результаты. Трансплантация МСК ЖТ в область перерезки седалищного нерва крыс ускоряла восстановление динамических параметров походки и отменяла развитие нарушений статических параметров походки. Введение AM630 в область перерезки седалищного нерва перед трансплантацией МСК ЖТ способствовало развитию нарушений параметров походки (длительности фазы опоры травмированной лапы, рабочего цикла лапы, площади отпечатка лапы, максимальной и средней интенсивности отпечатка лапы, функционального седалищного индекса). Трансплантация МСК, инкубированных с AM630, не оказывала существенного влияния на скорость восстановления статических и динамических параметров походки, но приводила к более позднему восстановлению функционального седалищного индекса.

Заключение. Сохранение нарушений походки экспериментальных животных после блокады CB<sub>2</sub>-рецепторов как на мембранах МСК, так и в зоне повреждения периферического нерва, указывает на подавление антиноцицептивного и репаративного действия МСК. CB<sub>2</sub>-рецепторы в мягких тканях области повреждения нерва в большей степени участвуют и влияют на реализацию данных эффектов стволовых клеток.

*Ключевые слова:* мезенхимальные стволовые клетки, нейропатическая боль, седалищный нерв, каннабиноидные рецепторы, анализ походки, catwalk.

### **Abstract.**

Objectives. To evaluate the effect of pharmacological blockade of cannabinoid CB<sub>2</sub> receptors on the gait parameters of experimental animals with peripheral neuropathic pain and transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSCs).

**Material and methods.** In 40 male Wistar rats, modelling of peripheral neuropathy (NP) was performed by excising a section of the sciatic nerve of the left hind paw. On the 7th day of the study, the transplantation of ADMSCs ( $1 \times 10^6$  cells/kg of rat body weight) into the area of sciatic nerve injury was done without any additional interventions and after administration of the CB<sub>2</sub> receptor antagonist AM630 (100 µg/kg of rat body weight), as well as the transplantation of ADMSCs pretreated with AM630. For 90 days, the gait parameters of experimental animals were being studied using the CatWalk XT detailed gait analysis system (Noldus, Netherlands).

**Results.** Transplantation of ADMSCs into the area of rat's sciatic nerve transection accelerated the recovery of the dynamic gait parameters and abolished the development of disturbances in the static gait parameters. The administration of AM630 into the area of sciatic nerve transection before the transplantation of ADMSCs contributed to the development of gait disturbances (stand duration of the injured hind paw, duty cycle of the injured hind paw, paw print area, maximum and mean paw print intensity, functional sciatic index) and was accompanied by a pronounced lesion of distal segment of the sciatic nerve with an increase in the level of proliferation of Schwann cells. Transplantation of ADMSCs pretreated with AM630 had no significant effect on the rate of recovery of static and dynamic gait parameters, but led to a later recovery of the functional sciatic index.

**Conclusions.** Persistence of gait disturbances in experimental animals after CB<sub>2</sub> receptors blockade both on MSC's membranes and in the area of peripheral nerve damage indicates suppression of the antinociceptive and reparative action of MSCs. CB<sub>2</sub> receptors in the soft tissues of the area of nerve damage are more involved and influence the implementation of these effects of stem cells.

**Keywords:** mesenchymal stem cells, neuropathic pain, sciatic nerve, cannabinoid receptors, gait analysis, catwalk.

## Введение

Хроническая периферическая нейропатическая боль представляет собой группу болевых синдромов, связанных с повреждением или дисфункцией периферических звеньев соматосенсорной нервной системы [1]. По разным оценкам, нейропатическая боль охватывает 7-20% жителей Европы [2] и 30-50% населения планеты [3]. Применяемые в настоящее время фармакологические методы лечения нейропатической боли эффективны [4], но действуют лишь временно, ввиду чего необходима разработка новых способов и подходов к улучшению качества жизни данной категории пациентов. Использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК) для терапии повреждений периферических нервов представляется перспективным, их антиноцицептивный эффект при локальной трансплантации показан в различных экспериментальных моделях [5-8]. Способность МСК устранять вызванные повреждением седалищного нерва нарушения двигательной активности также продемонстрирована в недавних исследованиях [7-8]. Вместе с тем, механизмы данных эффектов не до конца ясны. Каннабиноидные рецепторы II типа (CB<sub>2</sub>) участвуют в опосредовании терапевтических эффектов МСК, что было показано в исследованиях *in vitro* [9-11]. Исследование влияния блокады

данных рецепторов на эффективность МСК в отношении восстановления параметров походки экспериментальных животных с периферической нейропатией позволит углубить понимание роли CB<sub>2</sub>-рецепторов в реализации эффектов, вызываемых МСК при локальном введении в область повреждения нерва.

Цель данной работы – оценить эффект фармакологической блокады каннабиноидных рецепторов CB<sub>2</sub> на параметры походки экспериментальных животных при моделировании периферической нейропатической боли и трансплантации мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ).

## Материал и методы

Исследование проведено на 40 половозрелых крысах-самцах Wistar с исходной массой 180-200 г. Животных содержали в виварии Института физиологии НАН Беларуси со свободным доступом к воде и пище и циклом день/ночь 12/12 ч. Методом рандомизации животных разделили на следующие группы:

1) крысы с моделью периферической нейропатии без лечения – группа НП без лечения (n=10);

2) крысы с моделью НП и трансплантацией аллогенных МСК ЖТ в область повреждения се-

далищного нерва – группа НП+МСК ЖТ (n=10);

3) крысы с моделью НП и трансплантацией МСК ЖТ при фармакологической блокаде СВ<sub>2</sub> рецепторов в мягких тканях области повреждения седалищного нерва – группа НП+АМ630+МСК ЖТ (n=10);

4) крысы с моделью НП и трансплантацией МСК ЖТ, которым осуществили фармакологическую блокаду СВ<sub>2</sub> рецепторов при предварительном инкубировании с селективным антагонистом – группа НП+пре-АМ630 МСК ЖТ (n=10).

Все манипуляции с животными проведены с соблюдением принципов биоэтики, изложенных в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Протокол исследования одобрен Комиссией по биоэтике при Институте физиологии НАН Беларуси (протокол № 1 от 02.02.2023 г.).

Периферическую нейропатическую боль (НП) моделировали методом иссечения участка седалищного нерва размером 5 мм на уровне верхней трети бедра левой задней конечности [7]. На 7-е сутки экспериментов экспериментальным группам проводили трансплантацию аллогенных МСК ЖТ в количестве  $1 \times 10^6$  клеток/кг массы тела крысы. До начала исследования МСК ЖТ выделили из жировой ткани интактных здоровых крыс. Культивирование МСК ЖТ проводили на базе Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси по ранее описанной методике [12]. Методом проточной цитофлуориметрии проведена проверка фенотипа МСК ЖТ на наличие мезенхимальных маркеров CD29, CD44 и CD90, а также отсутствие гемопоэтического маркера CD45. Доля жизнеспособных клеток составляла не менее 90%. Перед трансплантацией готовили суспензию МСК ЖТ в фосфатно-солевом (PBS) буфере (pH=7,2; Sigma-Aldrich, Германия). Суспензию клеток вводили в область повреждения нерва за 4 инъекции по периметру места хирургического вмешательства.

При фармакологической блокаде СВ<sub>2</sub> рецепторов на МСК ЖТ за 24 ч до трансплантации клетки инкубировали с селективным антагонистом СВ<sub>2</sub> рецепторов АМ630 (Sigma-Aldrich, Германия) в концентрации 2 мкМ. В мягких тканях области повреждения седалищного нерва фармакологическую блокаду СВ<sub>2</sub> рецепторов осуществляли путем локального внутримышечного введения АМ630 в дозе 100 мкг/кг массы тела крысы за 15 мин до трансплантации МСК

ЖТ. Антагонист АМ630 разводили в растворе, состоящем из PBS-буфера (pH=7,4) и 0,2% ДМСО. На 0, 7, 14, 21, 28, 60 и 90-е сутки исследования у экспериментальных животных проводили детальный анализ походки с использованием аппаратно-программного комплекса CatWalk XT версии 10.6 (Noldus, Голландия). Установка позволяет проводить качественную и количественную оценку параметров походки во время непринужденного передвижения животного по специальному коридору (рис. 1). Коридор состоит из тоннеля со стеклянным полом с зеленой LED-подсветкой мест контакта лап с поверхностью и красной LED-подсветкой, расположенной в верхней части коридора, для контура животного. Интенсивность зеленого света в месте контакта лап с поверхностью стекла фиксировали высокоскоростной видеокамерой, расположенной под коридором.

С помощью программного обеспечения установки осуществляли классификацию отпечатков лап и подсчет значений параметров походки. Предварительно животных адаптировали к прибору без записи пробежек для исключения артефактов. Видеорегистрацию пробежек на данном приборе осуществляли в темном вентилируемом помещении при низком уровне шума. Пробежки



Рисунок 1 – Система анализа походки CatWalk XT: 1 – коридор; 2 – стеклянный пол с зеленой LED подсветкой; 3 – потолок с красной LED подсветкой; 4 – видеокамера. Белыми стрелками показано направление движения экспериментального животного

Таблица 1 – Характеристика исследуемых параметров походки с помощью системы анализа походки CatWalk XT

| Динамические параметры                |   |
|---------------------------------------|---|
| <i>Stand time</i>                     | Длительность фазы опоры лапы на поверхность   |
| <i>Swing time</i>                     | Длительность фазы переноса лапы в воздухе   |
| <i>Duty cycle</i>                     | Рабочий цикл лапы, отношение длительности фазы опоры лапы к длительности полного цикла шага |
| Статические параметры                 |   |
| <i>Print length</i>                   | Длина отпечатка   |
| <i>Print width</i>                    | Ширина отпечатка  |
| <i>Print area</i>                     | Площадь отпечатка   |
| <i>Max contact area</i>               | Площадь отпечатка при максимальном контакте лапы с поверхностью                             |
| <i>Max intensity</i>                  | Максимальная интенсивность отпечатка лапы   |
| <i>Mean intensity</i>                 | Средняя интенсивность отпечатка лапы  |
| <i>Sciatic functional index (SFI)</i> | Функциональный седалищный индекс (ФСИ)  |

каждого животного регистрировали по 3 раза с максимальным уровнем варибельности шага 60% и временем пробежки не более 5,00 с. Среди параметров походки были отобраны ключевые динамические параметры, отражающие степень тонических болевых ощущений, в частности аллодинии, а также косвенно демонстрируют функциональное состояние седалищного нерва [13, 14]. Характеристика исследуемых параметров походки представлена в таблице 1.

Исследуемые параметры, кроме функционального седалищного индекса (ФСИ), рассчитывали для травмированной ипсилатеральной конечности в процентах от контралатеральной задней конечности. Пересчёт использовали для исключения влияния скорости пробежек и массы тела животных на показатели параметров походки.

Статистическую обработку данных выполняли в программе STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Данные параметров походки проверяли на нормальность распределения критерием Шапиро-Уилка. Отличия в данных показателях оценивали с помощью дисперсионного анализа повторных измерений с последующими апостериорными сравнениями методом наименьшей значимой разницы. Вывод о статистической значимости отличий делали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

**Динамические параметры походки.** В случае группы НП без лечения нарушения динамических параметров походки отмечены с 7-х суток эксперимента. Наблюдали сокращение длительности фазы опоры ипсилатеральной конечности

до 91,0% ( $p < 0,001$ ); рабочего цикла – до 95,4% ( $p < 0,001$ ), при этом статистически значимых отличий в длительности фазы переноса не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). К 21-м суткам исследования наступало адаптационное восстановление вышеописанных параметров (рис. 2а, б).

В группе НП+МСК ЖТ на 7-е сутки исследования, как и в случае с группой НП без лечения, отмечено снижение длительности фазы опоры ипсилатеральной конечности до 91,4% ( $p < 0,005$  к 0-м суткам), рабочего цикла – до 95,2% ( $p < 0,05$  к 0-м суткам) (рис. 2а, б), длительность фазы переноса статистически значимо не изменялась на протяжении исследования (рис. 2в). После введения МК ЖТ в дозе  $1 \times 10^6$  клеток/кг в область перерезки седалищного нерва к 14-м суткам наблюдали восстановление длительности фазы опоры (до 98,4%) и рабочего цикла (до 101,9%) (рис. 2а, б), далее не отмечено изменений данных параметров на протяжении исследования.

В группе НП+АМ630+МСК ЖТ на 7-е сутки исследования отмечено сокращение длительности фазы опоры ипсилатеральной конечности (до 91,1%,  $p < 0,005$  к 0-м суткам) и ее рабочего цикла (до 96,1%,  $p < 0,05$  к 0-м суткам). Аналогично вышеописанным группам, статистически значимых изменений длительности фазы переноса ипсилатеральной конечности не отмечено (рис. 2в). После введения МСК ЖТ на фоне фармакологической блокады  $SV_2$ -рецепторов в области перерезки седалищного нерва к 14-м суткам исследования длительность фазы опоры составляла 93,1% от контралатеральной конечности ( $p < 0,005$  к 0-м суткам), на 21-е сутки – 94,6%, на 28-е сутки – 92,9% ( $p < 0,01$  к 0-м суткам) (рис. 2а). Восстановление



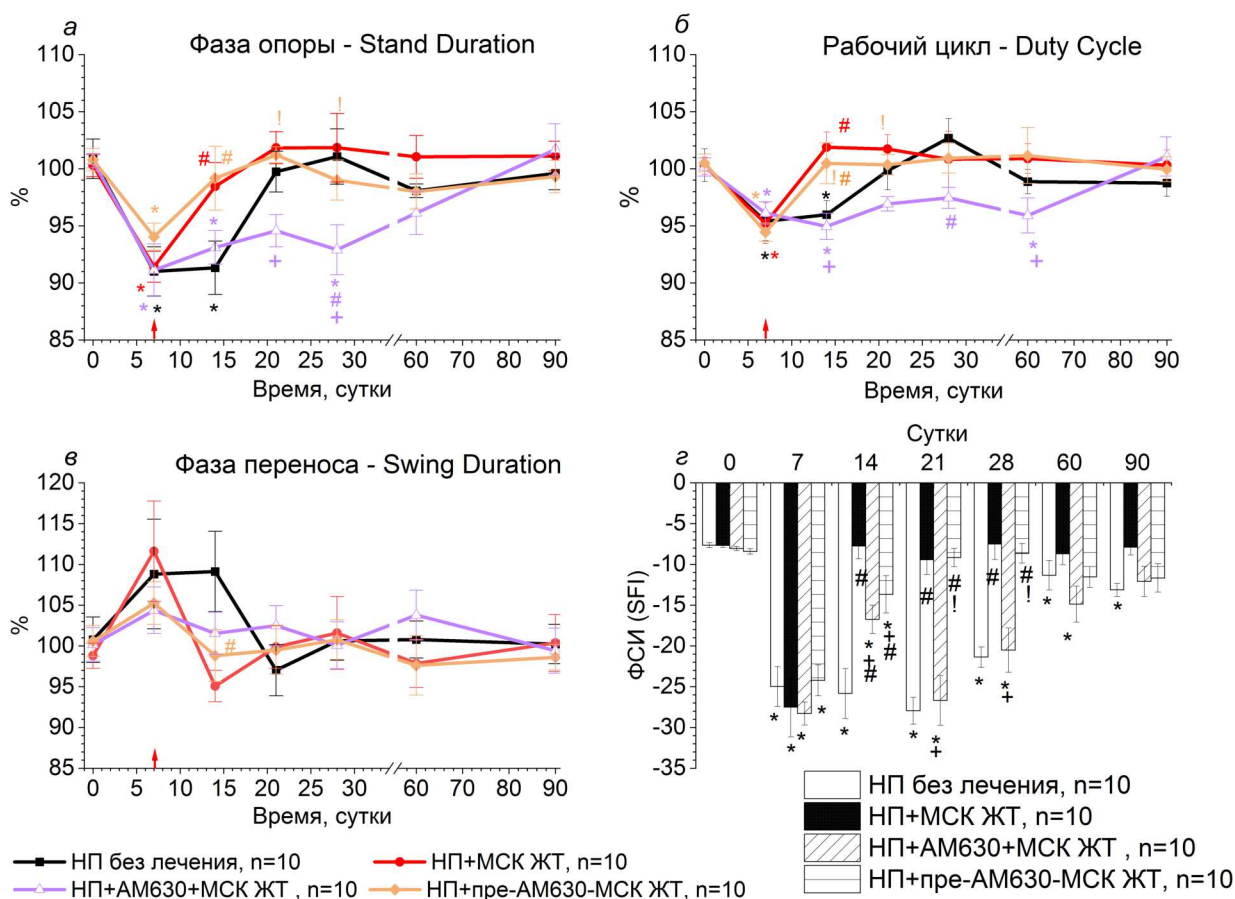


Рисунок 2 – Изменения динамических параметров походки (а, б, в), а также функционального седалищного индекса (г) у крыс после моделирования нейропатии, аллогенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани и фармакологической блокады СВ2 рецепторов антагонистом АМ630.

Стрелкой обозначено время трансплантации; \* –  $p < 0,05$  к значениям до моделирования НП;

# –  $p < 0,05$  к группе НП без лечения; + –  $p < 0,05$  к НП+МСК ЖТ; ! –  $p < 0,05$  к группе НП+АМ630+МСК ЖТ

данного показателя фиксировали с 60-х суток исследования. Рабочий цикл травмированной лапы к 14-м суткам исследования был снижен относительно контралатеральной конечности до 94,9% ( $p < 0,05$  к 0-м суткам), к 28-м суткам – до 97,5%, к 60-м суткам – до 95,9% ( $p < 0,05$  к 0-м суткам) (рис. 2б). Данный показатель вернулся к исходному уровню на 90-е сутки исследования. По сравнению с группой НП без лечения, на 28-е сутки эксперимента отмечено снижение длительности фазы опоры (на 8,1%,  $p < 0,005$ ), а также рабочего цикла ипсилатеральной конечности (на 5,1%,  $p < 0,01$ ). По сравнению с группой НП+МСК, длительность фазы опоры ипсилатеральной лапы была ниже на 21-е сутки (на 7,1%,  $p < 0,05$ ) и на 28-е сутки исследования (на 8,8%,  $p < 0,002$ ), рабочий цикл – на 14-е сутки (на 6,8%,  $p < 0,005$ ) и 60-е сутки исследования (на 4,9%,  $p < 0,02$ ).

В случае введения пре-АМ630-МСК ЖТ на 7-е сутки исследования наблюдали снижение длительности фазы опоры до 94,0% ( $p < 0,02$  к 0-м суткам), рабочего цикла – до 94,4% ( $p < 0,02$  к 0-м суткам), без статистически значимых изменений длительности фазы переноса (рис. 2а-в). Введение преинкубированных с АМ630 МСК ЖТ приводило к восстановлению данных показателей к 14-м суткам до 99,2% ( $p > 0,05$  к 0-м суткам,  $p < 0,05$  к группе НП без лечения) и 100,5% ( $p > 0,05$  к 0-м суткам,  $p < 0,05$  к группе НП без лечения) соответственно. В дальнейшем динамические параметры не отличались статистически значимо от группы НП+МСК ЖТ.

**Функциональный седалищный индекс.** Наиболее выраженные снижение ФСИ наблюдали в группе НП без лечения на 7-е сутки исследования: данный показатель снизился в 2,3 (на 229,9%)



раза (с  $-7,65 \pm 0,30$  до  $-24,99 \pm 2,45$ ,  $p < 0,001$  к 0-м суткам, рис. 2г). Тенденция к восстановлению данного показателя наблюдалась лишь с 60-х суток исследования, однако к 90-м суткам ФСИ в данной группе составил  $-13,13 \pm 0,79$ , восстановления до исходного уровня не отмечено ( $p < 0,01$ ) (рис. 2г).

В группе НП+МСК ЖТ на 7-е сутки исследования ФСИ снизился с  $-7,67 \pm 0,25$  до  $-27,51 \pm 3,66$  ( $p < 0,001$  по сравнению с 0-ми сутками). После трансплантации МСК ЖТ к 14-м суткам исследования наблюдали восстановление ФСИ до  $-7,75 \pm 1,57$ . Далее на протяжении исследования не наблюдали статистически значимых изменений ФСИ от значений на 0-е сутки.

При введении АМ630 за 15 мин до трансплантации МСК ЖТ на 7-е сутки исследования наблюдали снижение ФСИ до  $-28,29 \pm 1,42$  ( $p < 0,001$  по сравнению с 0-ми сутками). К 14-м

суткам исследования отмечено частичное восстановление ФСИ (до  $-16,75 \pm 1,74$ ,  $p < 0,002$  к 0-м суткам,  $p < 0,05$  к НП без лечения). С 21-х суток исследования показатель снова снизился до уровня группы НП без лечения (до  $-26,69 \pm 3,05$ ,  $p < 0,001$  к 0-м суткам,  $p > 0,05$  к НП без лечения). ФСИ в данной группе вернулся к исходному уровню лишь к 90-м суткам исследования (до  $12,10 \pm 1,85$ ), но при этом не отличался статистически значимо от НП без лечения. По сравнению с группой НП+МСК, ФСИ в данной группе был статистически значимо снижен на 14-е сутки ( $p < 0,001$ ), 21-е сутки ( $p < 0,001$ ) и 28-е сутки эксперимента ( $p < 0,001$ ).

В группе НП+пре-АМ630 МСК ЖТ снижение ФСИ к 7-м суткам исследования составило  $-24,21 \pm 1,90$  ( $p < 0,001$  к 0-м суткам). После трансплантации преинкубированных с АМ630 МСК ЖТ к 14-м суткам исследования ФСИ достиг  $-13,67 \pm 2,28$  ( $p < 0,02$  к 0-м суткам,  $p < 0,001$

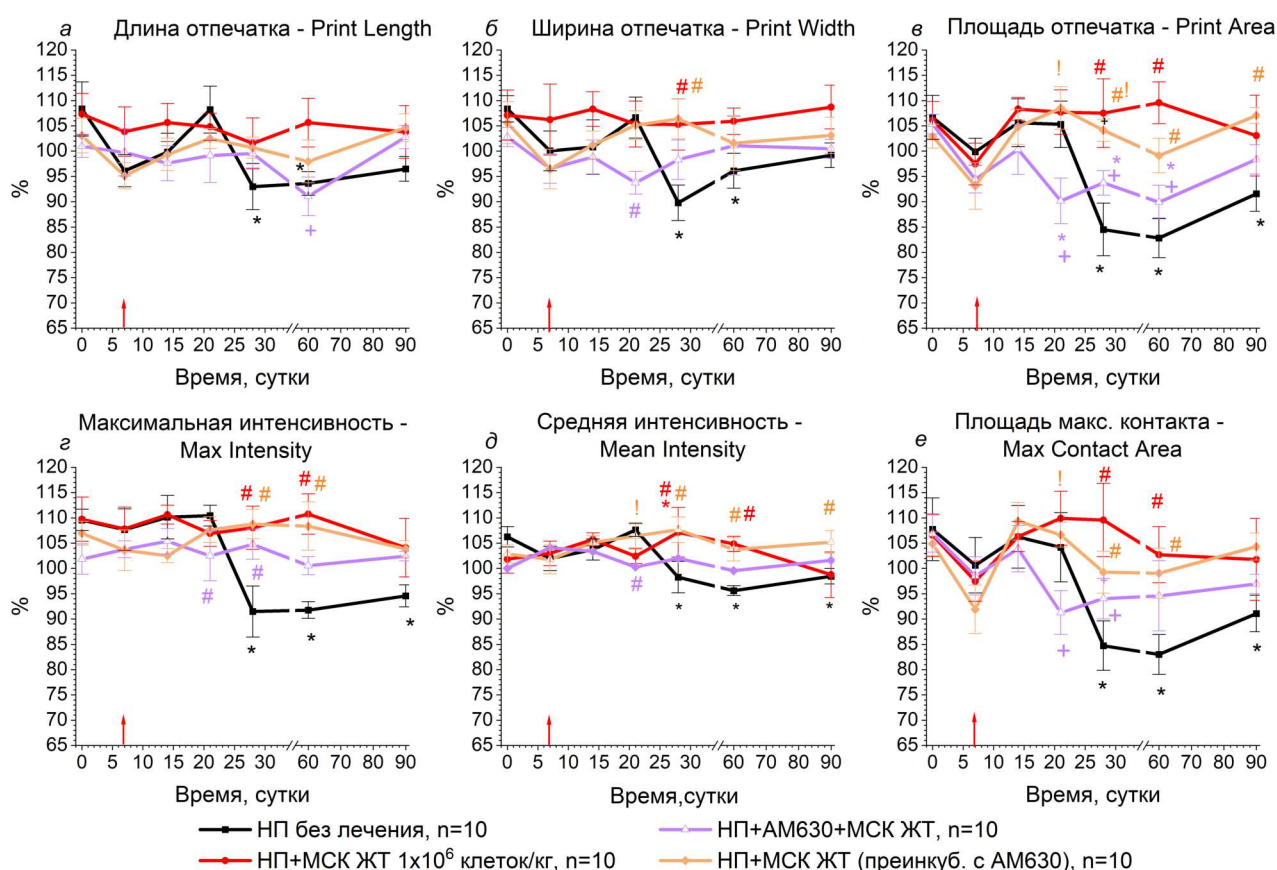


Рисунок 3 – Изменения статических параметров походки: длины и ширины отпечатка (а, б), площади отпечатка (в, е), а также параметров интенсивности (г, д) у крыс после моделирования нейропатии, трансплантации мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани на фоне фармакологической блокады СВ2 рецепторов антагонистом АМ630. Стрелкой обозначено время трансплантации; \* –  $p < 0,05$  к значениям до моделирования НП; # –  $p < 0,05$  к группе НП без лечения; + –  $p < 0,05$  к НП+МСК ЖТ; ! –  $p < 0,05$  к группе НП+АМ630+МСК ЖТ

к НП без лечения), к 21-м суткам данный показатель полностью восстановился (до  $-9,16 \pm 1,12$ ,  $p > 0,05$  к 0-м суткам,  $p < 0,001$  к группе НП без лечения). По сравнению с группой НП+МСК ФСИ был ниже на 14-е сутки исследования (на 76,4%,  $p < 0,005$ ).

Статические параметры походки. С 28-х суток и далее в группе НП без лечения отмечены нарушения статических параметров походки (рис. 3а-е).

По сравнению с данными на 0-е сутки, длина отпечатка травмированной конечности сократилась к 28-м суткам исследования до 93,6% ( $p < 0,02$ ) (рис. 3а), а ширина отпечатка – до 96,1% от контралатеральной конечности ( $p < 0,001$  к 0-м суткам) (рис. 3б). Площадь отпечатка ипсилатеральной конечности снизилась на 20,9% (до 84,5% от контралатеральной конечности,  $p < 0,001$  к 0-м суткам) (рис. 3в), площадь максимального контакта – на 21,4% (до 84,7% от контралатеральной конечности,  $p < 0,005$  к 0-м суткам) (рис. 3е), максимальная интенсивность отпечатка – на 16,5% (до 91,5% от контралатеральной конечности,  $p < 0,001$ , рис. 3г) и средняя интенсивность – на 7,8% (до 98,3% от контралатеральной конечности,  $p < 0,01$ , рис. 3д). Далее по 90-е сутки эксперимента не отмечено тенденции к восстановлению статических параметров походки. К 90-м суткам площадь отпечатка была снижена до 91,6% от контралатеральной конечности ( $p < 0,02$  к 0-м суткам), площадь максимального контакта – до 91,1% от контралатеральной конечности ( $p < 0,05$  к 0-м суткам), максимальной интенсивности отпечатка – до 94,6% от контралатеральной конечности ( $p < 0,002$  к 0-м суткам), средней интенсивности отпечатка – до 98,5% от контралатеральной конечности ( $p < 0,01$  к 0-м суткам).

После однократного введения исследуемой дозы МСК ЖТ в область перерезки седалищного нерва на протяжении исследования не наблюдали статистически значимых изменений длины, ширины и площади отпечатка (рис. 3а-в), площади максимального контакта (рис. 3е), а также максимальной и средней интенсивности отпечатка (рис. 3г, д). Относительно группы НП без лечения наблюдали увеличение площади отпечатка ипсилатеральной лапы и площади максимального контакта отпечатка, а также параметров интенсивности на 28-е сутки ( $p < 0,005$  к группе НП без лечения) и 60-е сутки эксперимента ( $p < 0,02$  к группе НП без лечения).

При инъекции АМ630 за 15 мин до транс-

плантации МСК ЖТ нарушения статических параметров походки наблюдали уже с 21-х суток после аксотомии. В частности, площадь отпечатка снизилась до 90,2% от контралатеральной конечности ( $p < 0,002$  к 0-м суткам) (рис. 3в). По сравнению с группой НП без лечения на 21-е сутки исследования отмечено сокращение ширины отпечатка (до 93,8% от контралатеральной конечности,  $p < 0,001$ ), максимальной интенсивности отпечатка (до 102,5% от контралатеральной конечности,  $p < 0,001$ ) и средней интенсивности (до 100,3% от контралатеральной конечности,  $p < 0,005$ ) (рис. 3б, г, д). Относительно группы НП+МСК площадь отпечатка лапы была ниже на 21-е сутки ( $p < 0,05$ ), 28-е сутки ( $p < 0,05$ ) и 60-е сутки эксперимента ( $p < 0,005$ ); площадь максимального контакта – на 28 и 60-е сутки эксперимента ( $p < 0,05$ ). В отношении других параметров походки не отмечено статистически значимых различий относительно группы НП+МСК ЖТ.

После трансплантации МСК ЖТ, преинкубированных с АМ630, не отмечено достоверных изменений статических параметров походки относительно значений до моделирования НП. Относительно группы НП без лечения ширина отпечатка была увеличена на 28-е сутки исследования (до 106,4% от контралатеральной конечности,  $p < 0,05$ ), площадь отпечатка на 28-е сутки – до 108,5% от контралатеральной конечности ( $p < 0,002$ ), на 60-е сутки – до 104,1% ( $p < 0,001$ ) от контралатеральной конечности, на 90-е сутки – до 107,9% от контралатеральной конечности ( $p < 0,05$ ). Площадь максимального контакта увеличилась на 28-е сутки (до 99,3% от контралатеральной конечности,  $p < 0,002$ ) и 60-е сутки исследования (до 99,1% от контралатеральной конечности,  $p < 0,001$ ). Максимальная интенсивность по сравнению с группой НП без лечения была увеличена на 28-е сутки исследования (до 108,8% от контралатеральной конечности,  $p < 0,005$ ) и 60-е сутки исследования (до 108,4% от контралатеральной конечности,  $p < 0,001$ ). Относительно группы НП+МСК ЖТ не отмечено статистически значимых различий статических параметров походки.

Через 15 мин после введения АМ630 в область повреждения седалищного нерва не отмечено статистически значимых изменений параметров походки по сравнению со значениями до введения антагониста, что указывает на отсутствие влияния антагониста СВ<sub>2</sub>-рецепторов на исследуемые параметры походки (табл. 2).

Таблица 2 – Параметры походки крыс с периферической нейропатией после введения антагониста АМ630 (n=6), Ме (25%;75%)

| Параметр / Время               | 0-е сутки           | 7-е сутки           | Через 15 мин после введения АМ630 |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------------|
| Динамические параметры походки |                     |                     |                                   |
| Фаза опоры                     | 102,9 (97,6;109,3)  | 93,2 (90,3;94,9)*   | 91,8 (86,2;97,1)*                 |
| Фаза переноса                  | 99,7 (95,4;106,7)   | 100,3 (95,6;109,0)  | 103,5 (98,2;106,5)                |
| Рабочий цикл                   | 100,9 (99,4;103,2)  | 92,9 (90,2;97,3)*   | 94,3 (91,9;96,5)*                 |
| ФСИ - SFI                      | -8,3 (-7,6;-8,7)    | -28,7(-20,5;-37,7)* | -34,8 (-27,1;-43,5)*              |
| Статические параметры походки  |                     |                     |                                   |
| Длина отпечатка                | 101,4 (97,5;104,0)  | 86,5 (77,7;118,6)   | 94,4 (86,5;114,3)                 |
| Ширина отпечатка               | 103,4 (97,9;108,3)  | 97,0 (87,5;106,6)   | 95,2 (87,8;106,9)                 |
| Площадь отпечатка              | 103,0 (97,8;108,2)  | 82,8 (73,8;93,2)    | 94,8 (80,4;114,9)                 |
| Макс. интенсивность            | 105,8 (102,5;113,2) | 97,8 (91,0;106,8)   | 102,0 (91,6;104,0)                |
| Средняя интенсивность          | 104,5 (93,6;113,3)  | 103,7 (100,1;108,0) | 105,1 (97,7;110,3)                |
| Площадь макс. контакта         | 97,4 (94,5;111,4)   | 95,1 (72,8;111,7)   | 101,9 (82,9;109,6)                |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  к 0-м суткам (критерий Уилкоксона).

## Обсуждение

Нарушения походки при повреждении периферических нервов могут отражаться как в отклонении общих параметров (например, длина, ширина, площадь отпечатка лапы, площадь максимального контакта лапы), так и в параметрах походки, связанных с болью (параметры интенсивности отпечатка, длительность фазы опоры и переноса лапы, рабочий цикл) и параметрах координации (регулярность походки, паттерны нормальной последовательности шагов и дисперсии фаз шагов) [14]. В данном исследовании повреждение седалищного нерва приводило к развитию нарушений динамических параметров, связанных с болью, которые восстанавливались в группе НП без лечения к 21-м суткам эксперимента (рис. 2а, б). При этом с 28-х суток исследования и далее наблюдали нарушения параметров интенсивности отпечатка травмированной лапы, а также общих параметров походки, что указывало на прогрессирование тонических болевых ощущений, а также дегенеративных изменений мышц, иннервируемых поврежденным седалищным нервом. Вместе с тем, в данной модели повреждения седалищного нерва не изменялись параметры координации [8], и в данном исследовании их не оценивали. Наиболее чувствительным параметром походки можно считать ФСИ, который косвенно отражает функциональную активность седалищного нерва и коррелирует с механической и термической гиперлагией [8]. Данный показатель выраженно снижался у животных группы НП без

лечения на 7-е сутки эксперимента, а тенденция к восстановлению отмечена лишь к 90-м суткам исследования.

Эффективность МСК в подавлении нарушений параметров походки, вызванных повреждением звеньев центральной и периферической нервной системы, показана в экспериментальных моделях ишемии-реперфузии головного мозга [15], перерезки медианного нерва [16] а также в модели аксотомии седалищного нерва крыс [7, 8]. Вместе с тем, механизмы реализуемых МСК эффектов не до конца ясны. Каннабиноидные рецепторы  $CB_2$  являются посредниками в реализации иммуномодулирующих и антиноцицептивных эффектов МСК и в настоящее время являются предметом изучения терапевтических свойств МСК. Это связано с тем, что, во-первых, экспрессия данных рецепторов обнаружена в периферических нервных волокнах и служит одной из мишеней купирования болевого синдрома при периферической нейропатической боли [17]. Во-вторых, МСК ЖТ экспрессируют  $CB_2$ -рецепторы, при активации которых увеличивается секреция ими факторов роста и противовоспалительных цитокинов [11]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что фармакологическая блокада  $CB_2$ -рецепторов на МСК не оказывала влияния на скорость восстановления динамических параметров походки (длительность фазы опоры, рабочий цикл) после их трансплантации (рис. 2а, б), но тормозила длительность восстановления ФСИ (рис. 3г). Вместе с тем, блокада  $CB_2$ -рецепторов в мягких тканях области перерезки

седалищного нерва перед трансплантацией МСК ЖТ способствовала персистенции нарушений динамических параметров походки (рис. 3а, б) и полностью отменяла эффект МСК на восстановление ФСИ (рис. 3г), что, вероятно, говорит о подавлении эффектов МСК ЖТ на устранение тонических болевых ощущений. В отношении нарушений статических параметров походки, блокада СВ<sub>2</sub>-рецепторов как на МСК, так и в мягких тканях не усугубляла их и вместе с тем не тормозила их развитие по сравнению с группой, получившей только МСК.

### Заключение

Таким образом, фармакологическая блокада СВ<sub>2</sub>-рецепторов как на мембранах мезенхимальных стволовых клеток, так и в зоне повреждения периферического нерва в эксперименте, оказывает негативное влияние на развитие антиноцицептивного и репаративного действия МСК ЖТ при их локальной трансплантации, что указывает на непосредственное участие данных рецепторов в эффектах реализуемых МСК.

### Литература

1. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain / J. Scholz [et al.] // *Pain*. 2019 Jan. Vol. 160, N 1. P. 53–59.
2. Bouhassira, D. Neuropathic pain: definition, assessment and epidemiology / D. Bouhassira // *Rev. Neurol. (Paris)*. 2019 Jan-Feb. Vol. 175, N 1/2. P. 16–25.
3. Neuropathic pain / L. Colloca [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primer*. 2017 Feb. Vol. 3. Art. 17002.
4. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches / E. Cavalli [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2019 Jan-Dec. Vol. 33. Art. 2058738419838383.
5. Влияние аллогенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани на ноцицептивную чувствительность и репаративные процессы при экспериментальной травме Ахиллова сухожилия у крыс / А.-М. В. Ерофеева [и др.] // *Докл. Нац. акад. наук Беларуси*. 2020. Т. 64, № 5. С. 574–582.
6. Оценка антиноцицептивного действия мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани при экспериментальной периферической нейропатической боли / А.-М. В. Ерофеева [и др.] // *Новости хирургии*. 2021. Т. 29, № 5. С. 527–534.
7. Ерофеева, А.-М. В. Влияние фармакологической блокады каннабиноидных рецепторов 1 типа на эффективность трансплантации мезенхимальных стволовых клеток при экспериментальной периферической нейропатии / А.-М. В. Ерофеева // *Вестн. ВГМУ*. 2022. Т. 21, № 6. С. 46–57.
8. Ерофеева, А.-М. В. Влияние трансплантации аллогенных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани на ноцицептивные реакции и параметры походки крыс с экспериментальной периферической нейропатией / А.-М. В. Ерофеева, А. Ю. Молчанова // *Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук*. 2022. Т. 19, № 4. С. 404–412.
9. Presence of the cannabinoid receptors, CB1 and CB2, in human omental and subcutaneous adipocytes / R. Roche [et al.] // *Histochem. Cell Biol.* 2006 Aug. Vol. 126, N 2. P. 177–187.
10. Up-regulation of immunomodulatory effects of mouse bone-marrow derived mesenchymal stem cells by tetrahydrocannabinol pre-treatment involving cannabinoid receptor CB2 / J. Xie [et al.] // *Oncotarget*. 2016 Feb. Vol. 7, N 6. P. 6436–6447.
11. The endocannabinoid receptors CB1 and CB2 affect the regenerative potential of adipose tissue MSCs / T. Ruhl [et al.] // *Exp. Cell Res.* 2020 Apr. Vol. 389, N 1. Art. 111881.
12. Морфофункциональное состояние мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани крыс в условиях подавления окислительного стресса / И. Б. Василевич [и др.] // *Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. биол. наук*. 2014. № 2. С. 82–88.
13. Validity and reliability of the CatWalk system as a static and dynamic gait analysis tool for the assessment of functional nerve recovery in small animal models / E. A. Kappos [et al.] // *Brain Behav.* 2017 May. Vol. 7, N 7. e00723.
14. Use of the CatWalk gait analysis system to assess functional recovery in rodent models of peripheral nerve injury – a systematic review / J. C. Heinzel [et al.] // *J. Neurosci. Met.* 2020 Nov. Vol. 345. Art. 108889.
15. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate cerebral ischemia-reperfusion injury-induced neuroinflammation and pyroptosis by modulating microglia M1/M2 phenotypes / X. Liu [et al.] // *Exp. Neurol.* 2021 Jul. Vol. 341, Art. 113700.
16. Evaluation of Functional Recovery in Rats After Median Nerve Resection and Autograft Repair Using Computerized Gait Analysis / J. C. Heinzel [et al.] // *Front Neurosci.* 2021 Jan. Vol. 14. Art. 93545.
17. Peripheral sensory neuron CB2 cannabinoid receptors are necessary for both CB2-mediated antinociceptive efficacy and sparing of morphine tolerance in a mouse model of anti-retroviral toxic neuropathy / L. M. Carey [et al.] // *Pharmacol. Res.* 2023 Jan. Vol. 187. Art. 106560.

Поступила 16.05.2023 г.

Принята в печать 12.06.2023 г.

## References

- Scholz J, Finnerup N, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):53-9. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001365.
- Bouhassira D. Neuropathic pain: definition, assessment and epidemiology / D. Bouhassira. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Jan-Feb;175(1-2):16-25. doi: 10.1016/j.neurol.2018.09.016.
- Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Feb;3:17002. doi: 10.1038/nrdp.2017.2.
- Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019 Jan-Dec;33:2058738419838383. doi: 10.1177/2058738419838383.
- Erofeeva A-MV, Zhavoronok IP, Antipova OA, Ryzhkovskaya EL, Kuznetsova TE, Vasilevich IB, i dr. Effect of allogeneic adipose tissue mesenchymal stem cell transplantation on nociceptive sensitivity and reparative processes in experimental Achilles tendon injury in rats. *Dokl Nats Akad Nauk Belarusi*. 2020;64(5):574-82. doi : 10.29235/1561-8323-2020-64-5-574-582. (In Russ.)
- Erofeeva A-MV, Zhavoronok IP, Antipova OA, Schastnaya NI, Semenik IA, Ryabtseva SN, i dr. Evaluation of antinociceptive action of adipose tissue mesenchymal stem cells in experimental peripheral neuropathic pain. *Novosti Khirurgii*. 2021;29(5):527-34. doi: 10.18484/2305-0047.2021.5.527. (In Russ.)
- Erofeeva A-MV. Effect of pharmacological blockade of cannabinoid receptor type 1 on the efficacy of mesenchymal stem cell transplantation in experimental peripheral neuropathy. *Vestn VGMU*. 2022;21(6):46-57. doi: 10.22263/2312-4156.2022.6.47. (In Russ.)
- Erofeeva A-MV, Molchanova AY. Effect of allogeneic adipose tissue mesenchymal stem cell transplantation on nociceptive responses and gait parameters in rats with experimental peripheral neuropathy. *Ves Nats Akad Navuk Belarusi. Ser Med Navuk*. 2022;19(4):404-12. doi: 10.29235/1814-6023-2022-19-4-404-412. (In Russ.)
- Roche R, Hoareau L, Bes-Houtmann S, Gonthier M-P, Laborde C, Baron J-F, et al. Presence of the cannabinoid receptors, CB1 and CB2, in human omental and subcutaneous adipocytes. *Histochem Cell Biol*. 2006 Aug;126(2):177-87. doi: 10.1007/s00418-005-0127-4.
- Xie J, Xiao D, Xu Y, Zhao J, Jiang L, Hu X, et al. Up-regulation of immunomodulatory effects of mouse bone-marrow derived mesenchymal stem cells by tetrahydrocannabinol pretreatment involving cannabinoid receptor CB2. *Oncotarget*. 2016 Feb;7(6):6436-47. doi: 10.18632/oncotarget.7042.
- Ruhl T, Karthaus N, Kim B-S, Beier JP. The endocannabinoid receptors CB1 and CB2 affect the regenerative potential of adipose tissue MSCs. *Exp Cell Res*. 2020 Apr;389(1):111881. doi: 10.1016/j.yexcr.2020.111881.
- Vasilevich IB, Pinchuk SV, Lobanok ES, Volotovskiy ID. Morphofunctional state of adipose tissue mesenchymal stem cells in rats under oxidative stress suppression. *Ves Nats Akad Navuk Belarusi Ser Biyol Navuk*. 2014;(2):82-8. (In Russ.)
- Kappos EA, Sieber PK, Engels PE, Mariolo AV, D'Arpa S, Schaefer DJ, et al. Validity and reliability of the CatWalk system as a static and dynamic gait analysis tool for the assessment of functional nerve recovery in small animal models. *Brain Behav*. 2017 May;7(7):e00723. doi: 10.1002/brb3.723.
- Heinzel J, Längle G, Oberhauser V, Hausner T, Kolbenschlager J, Prahm C, et al. Use of the CatWalk gait analysis system to assess functional recovery in rodent models of peripheral nerve injury – a systematic review. *J Neurosci Methods*. 2020 Nov;345:108889. doi: 10.1016/j.jneumeth.2020.108889.
- Liu X, Zhang M, Liu H, Zhu R, He H, Zhou Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate cerebral ischemia-reperfusion injury-induced neuroinflammation and pyroptosis by modulating microglia M1/M2 phenotypes. *Exp Neurol*. 2021 Jul;341:113700. doi: 10.1016/j.expneurol.2021.113700.
- Heinzel JC, Oberhauser V, Keibl C, Swiadek N, Längle G, Frick H, et al. Evaluation of Functional Recovery in Rats After Median Nerve Resection and Autograft Repair Using Computerized Gait Analysis. *Front Neurosci*. 2021 Jan;14:593545. doi: 10.3389/fnins.2020.593545.
- Carey LM, Xu Z, Rajic G, Makriyannis A, Romero J, Hillard C, et al. Peripheral sensory neuron CB2 cannabinoid receptors are necessary for both CB2-mediated antinociceptive efficacy and sparing of morphine tolerance in a mouse model of anti-retroviral toxic neuropathy. *Pharmacol Res*. 2023 Jan;187:106560. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106560.

Submitted 16.05.2023

Accepted 12.06.2023

### Сведения об авторах:

А.-М.В. Ерофеева – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории биологического моделирования, Институт физиологии НАН Беларуси, <https://orcid.org/0000-0002-9407-9295>, e-mail: amyerofeyeva@zoho.eu – Ерофеева Анна-Мария Вадимовна.

### Information about authors:

A.-M.V. Yerofeyeva – postgraduate, associate research officer of the biological simulation laboratory, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-9407-9295>, e-mail: amyerofeyeva@zoho.eu – Anna-Maria V. Yerofeyeva.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.3.55>

## Клинико-лабораторная оценка синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с острым тяжелым панкреатитом

Е.В. Никитина<sup>1</sup>, Г.В. Илюкевич<sup>2</sup>

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

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

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №3. – С. 55-62.

## Clinical and laboratory assessment of systemic inflammatory response syndrome in patients with acute severe pancreatitis

K.V. Nikitsina<sup>1</sup>, G.V. Ilukevich<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(3):55-62.

---

### Резюме.

Целью исследования было изучить и дать клинико-лабораторную оценку системного воспалительного ответа у пациентов с острым тяжелым панкреатитом.

Материал и методы. Проанализированы тяжесть течения заболевания, динамика показателей лейкоцитарной формулы, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ) у 79 пациентов в различные стадии острого панкреатита. В зависимости от тяжести заболевания выделено 3 группы: 1 группа – 12 пациентов с нетяжелым течением, 2 группа – 32 пациента со средней тяжестью течения, 3 группа – 35 пациентов с тяжелым течением панкреатита.

Результаты. Доказано, что для тяжелого течения острого панкреатита уже на ранней стадии заболевания были характерны высокие показатели СРБ, ПКТ, ЛИИ, лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов в сочетании с лимфопенией, динамика изменения которых в дальнейшем коррелировала со степенью эндогенной интоксикации и тяжестью течения острого панкреатита, оцененной с помощью интегральных шкал Ranson, Imre, Balthazar, APACHE II, SAPS, SOFA, Marshall, MODS.

Заключение. При остром панкреатите развивается синдром системного воспалительного ответа, различная степень выраженности которого зависит от стадии и тяжести заболевания. Между показателями лейкоцитарной формулы, ЛИИ, СРБ и ПКТ выявлена тесная взаимосвязь с выраженностью синдрома эндогенной интоксикации и тяжестью заболевания.

*Ключевые слова:* острый тяжелый панкреатит, лейкоцитарная формула, лейкоцитарный индекс интоксикации, С-реактивный белок, прокальцитонин, шкалы Ranson, Imre, Balthazar, APACHE II, SAPS, SOFA, Marshall, MODS.

### Abstract.

Objectives. To study and give a clinical and laboratory assessment of the systemic inflammatory response in patients with acute severe pancreatitis.

Material and methods. The severity of the course of the disease, the dynamics of the leukocyte formula indicators, leukocyte intoxication index (LII), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) in 79 patients at various stages of acute pancreatitis were analyzed. Depending on the severity of the disease, 3 groups were identified: group 1 – 12 patients with mild course, group 2 – 32 patients with moderate severity course, group 3 – 35 patients with severe course of pancreatitis. Results. It was proved that the severe course of acute pancreatitis already at an early stage of the disease was characterized by high rates of CRP, PCT, LII, leukocytes and rod-shaped neutrophils in combination with lymphopenia, the dynamics of changes in which further correlated with the degree of endogenous intoxication and the severity of the acute pancreatitis

course, assessed using the integral scales of Ranson, Imre, Balthazar, APACHE II, SAPS, SOFA, Marshall, MODS. Conclusions. In acute pancreatitis, systemic inflammatory response syndrome develops, various degree of the intensity of which depends on the stage and severity of the disease. There is a close relationship between the indicators of the leukocyte formula, LII, CRP and PCT with the intensity of endogenous intoxication syndrome and the severity of the disease.

*Keywords: acute severe pancreatitis, leukocyte formula, leukocyte intoxication index, C-reactive protein, procalcitonin, Ranson, Imre, Balthazar, APACHE II, SAPS, SOFA, Marshall, MODS scales.*

## Введение

Тяжесть течения острого панкреатита с развитием органных дисфункций во многом обусловлена синдромом системного воспалительного ответа (ССВО), степень выраженности которого в значительной степени зависит от фазы и тяжести самого заболевания. Пусковыми механизмами развития ССВО при остром панкреатите являются нарушения гомеостаза в виде эндогенной интоксикации, оксидативного стресса, гипоксии, липидного дистресс-синдрома и нарушений гемостаза, сопровождающиеся неконтролируемым выбросом в кровь провоспалительных цитокинов в ответ на активацию протеолитических ферментов и деструкцию тканей [1-3]. При этом сама взаимосвязь между повреждением поджелудочной железы и неконтролируемой системной воспалительной реакцией организма остается до конца не изученной.

Как известно, цитокины, являясь медиаторами воспаления, вызывают целый каскад повреждений, основными из которых являются изменения сосудистого эндотелия, увеличение сосудистой проницаемости и лейкоцитарной инфильтрации, что способствует генерализации воспалительной реакции, тканевой гипоперфузии, депрессии миокарда и повреждению органов-мишеней, в первую очередь легких и почек, вплоть до развития синдрома полиорганной дисфункции (СПОД) [4, 5].

Считается, что миграция лейкоцитов в интерстиций является одним из ключевых моментов в развитии ССВО. Лейкоциты синтезируют медиаторы воспаления, активные формы кислорода, факторы адгезии и активации тромбоцитов. Содержание лейкоцитов увеличивается уже через час в поджелудочной железе, а через 3 часа – в легких [6]. Учитывая тот факт, что развитие эндогенной интоксикации играет одну из ключевых ролей в развитии деструктивных форм острого панкреатита, особого внимания заслужи-

вает величина лейкоцитарного индекса интоксикации. Чувствительность данного показателя при деструктивных формах острого панкреатита достигает 47,8% [7].

В настоящее время в клинической практике для оценки течения ССВО у пациентов с острым панкреатитом используется целый ряд клинико-лабораторных маркеров, однако взаимосвязь тяжести течения заболевания и динамики маркеров воспаления изучена недостаточно.

Прокальцитонин (ПКТ) признается одним из наиболее чувствительных маркеров инфицированного некроза. Чувствительность и специфичность данного показателя достигают 93% и 79% соответственно. Кроме того, в настоящее время уровень С-реактивного белка (СРБ) остается «золотым стандартом» в оценке тяжести острого панкреатита. Чувствительность СРБ составляет 38-61%, а специфичность 89-90% [8].

Цель работы – дать клинико-лабораторную оценку синдрома системного воспалительного ответа при панкреатите и доказать его связь с тяжестью течения заболевания.

## Материал и методы

Обследовано 79 пациентов (51 мужчина и 28 женщин) в возрасте 43 (34;68) лет с острым панкреатитом, госпитализированных в отделение анестезиологии и реанимации (РАО) УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи». Исследование проводилось с письменного согласия пациентов и было одобрено Этическими комитетами БелМАПО и ВГМУ. Из исследования были исключены пациенты с хроническим панкреатитом и с сопутствующими гнойно-септическими заболеваниями.

При поступлении в РАО тяжесть острого панкреатита оценена с помощью интегральных шкал Ranson, Imre, Balthazar, APACHE II, SAPS, SOFA, Marshall, MODS. Исходя из полученных

результатов, все пациенты были разделены на 3 клинические группы:

1 группа (n=12, мужчин 9, женщин 3, возраст 43(38;53) года) – пациенты с нетяжелым течением панкреатита. Тяжесть заболевания, согласно шкалам, составила: Ranson – 2 (1;2), Imre – 2 (1;2), Balthazar – 4 (3;4), APACHE II – 3 (2;5), SAPS – 2 (1;4), SOFA – 1,5 (0;3), Marshall – 1 (0;2) и MODS – 0 (0;1) баллов.

2 группа (n=32, мужчин 23, женщин 9, возраст 49 (36;60) лет) – пациенты со средней степенью тяжести течения панкреатита – по шкале Ranson – 4 (3;5), Imre – 3 (2;4), Balthazar – 8 (6;10), APACHE II – 6 (5;9), SAPS – 5 (3;8), SOFA – 2 (1;5), Marshall – 1,5 (0;2,5), MODS – 2 (1;3) балла.

3 группа (n=35, мужчин 26, женщин 9, возраст 49 (34;68) лет) – пациенты с тяжелым течением панкреатита – по шкале Ranson – 6 (6;8), Imre – 4 (4;5), Balthazar – 10 (8;10), APACHE II – 11 (9;12), SAPS – 7 (6;9), SOFA – 4 (1;6), Marshall – 4 (3;4), MODS – 3 (1;4) балла.

Сравниваемые группы были репрезентативны по возрасту и полу.

Исследование проводилось в трех клинических группах на 7 этапах: при поступлении в РАО, на 2, 3, 5, 7, 10 и 14 сутки. На каждом этапе определяли показатели лейкоцитарной формулы при помощи автоматического гематологического анализатора Sysmex XN-350 и рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа (ЛИИ) [9], СРБ при помощи биохимического анализатора Abbott ARCHYTECтс 800 и ПКТ при помощи экспресс-анализатора критических состояний иммунохроматографического

анализатора Nano-Chcker 710. Тяжесть острого панкреатита оценивали при помощи шкал SOFA, Marshall, MODS. Изучаемые показатели сравнивали в группах в динамике на этапах исследования. Анализировались также такие показатели, как продолжительность госпитализации в целом и длительность пребывания пациентов в РАО.

Статистическая обработка полученных результатов исследования выполнена с применением параметрических и непараметрических методов статистического анализа, включая критерии Манна-Уитни, Вилкоксона, коэффициента корреляции Спирмена и с использованием электронных пакетов анализа «Excel 7» и «STATISTICA 10.0».

## Результаты

СРБ принято считать менее специфичным маркером ССВО, тем не менее, он является сигнальным белком воспалительного ответа и свидетельствует о его наличии, а также помогает оценить эффективность проводимой терапии. На момент госпитализации в РАО уровень СРБ у пациентов изучаемых групп не имел статистически значимых различий (табл. 1). В 1 и 2 группах, у пациентов с нетяжелым и среднетяжелым течением панкреатита, динамика уровня СРБ была однотипной: рост к 3 суткам заболевания (p=0,028-0,0001) с последующим снижением к 14 суткам (p=0,016-0,011), оставаясь на всех этапах достоверно ниже аналогичного показателя у пациентов 3 группы с тяжелым течением заболевания, у которых отмечен рост уровня СРБ на всех

Таблица 1 – Динамика уровня С-реактивного белка у пациентов с острым панкреатитом разной степени тяжести, мг/л

| Этапы исследования | 1 группа                  | 2 группа              | 3 группа             |
|--------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------|
| 1 этап             | 20(13;138)                | 95(20;140)            | 24,5(8,3;160,5)      |
| 2 этап             | 111(53;138)               | 120(90;190) ♦         | 137(93;171)          |
| 3 этап             | 150(124;176)* °           | 172,5(114;236) ♦ °    | 176(152;273) ♦ °     |
| 4 этап             | 140(93;172)* °            | 140(114;203) ♦        | 185,5(159;242,5) ♦ ° |
| 5 этап             | 107(88,5;126,5)* ** ***   | 111(52;160)* ** ***   | 159(131;270) ♦ °     |
| 6 этап             | 110,5(82,5;145,5)* ** *** | 108(65;152)* ** ***   | 198,5(144;266) °     |
| 7 этап             | 78(17;86)*                | 111(69;152)* ° ** *** | 201(150;238) °       |

Примечание: \* – достоверные различия при сравнении с 3 группой (тест Манна-Уитни), p<0,04; ♦ – достоверные изменения показателя по сравнению с 1 этапом (критерий Вилкоксона), p<0,05; ° – достоверные изменения показателя по сравнению со 2 этапом (критерий Вилкоксона), p<0,05; \*\* – достоверные изменения показателя по сравнению с 3 этапом (критерий Вилкоксона), p<0,03; \*\*\* – достоверные изменения показателя по сравнению с 4 этапом (критерий Вилкоксона), p<0,02.



Таблица 2 – Динамика уровня прокальцитонина у пациентов с острым панкреатитом разной степени тяжести, нг/мл

| Этапы исследования | 1 группа        | 2 группа          | 3 группа          |
|--------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| 1 этап             | 0,5(0,5;0,5)    | 0,19(0,1;1,37)    | 0,1(0,1;0,57)     |
| 2 этап             | 0,1(0,07;0,76)  | 0,53(0,21;2,37) ♦ | 2,91(0,68;3,7)    |
| 3 этап             | 0,1(0,1;0,11)   | 0,71(0,51;3,11) * | 1,14(0,35;1,74) * |
| 4 этап             | 0,14(0,12;0,24) | 0,96(0,18;1,87) * | 0,83(0,52;3,71) * |
| 5 этап             | 0,16(0,14;0,17) | 0,95(0,33;1,93) * | 1,18(0,56;5,09) * |
| 6 этап             | 0,11(0,11;0,45) | 0,89(0,25;5,63)   | 2,36(0,29;4,17)   |
| 7 этап             | 0,2(0,2;0,2)    | 0,54(0,15;0,93)   | 5,7(0,67;11,62)   |

Примечание: \* – достоверные различия при сравнении с 1 группой (тест Манна-Уитни),  $p < 0,05$ ; ♦ – достоверные различия при сравнении с 3 группой (тест Манна-Уитни),  $p = 0,047$ .

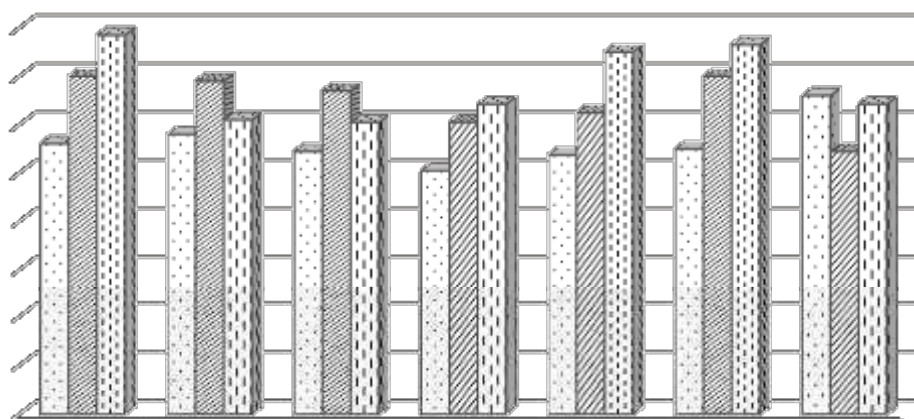


Рисунок 1 – Динамика показателей лейкоцитов у пациентов с острым панкреатитом разной степени тяжести,  $10^9/л$

этапах исследования в течение 2 недель от 24,5 (8,3;160,5) до 201(150;238) мг/л ( $p < 0,05$ ).

Показатели ПКТ при поступлении так же, как и СРБ, не имели существенных различий между группами. У пациентов 1 группы уровень ПКТ не изменился и находился в пределах нормы (табл. 2). Во 2 группе отмечен рост ПКТ к 5-7 суткам заболевания, превзойдя аналогичный показатель в 1 группе ( $p = 0,002-0,04$ ). В 3 группе у пациентов изначально нормальный уровень ПКТ возрастал на протяжении всего периода наблюдения, превышая аналогичный показатель в остальных группах уже со 2 суток ( $p = 0,047$ ), что свидетельствовало о тяжести течения заболевания и инфицировании очагов деструкции. Данный факт подтверждает наличие тесной взаимосвязи повышения уровня ПКТ с

развитием ССВО у пациентов с острым тяжелым панкреатитом. Тесная взаимосвязь тяжести течения панкреатита с уровнем ПКТ подтверждалась и сильной корреляцией данного показателя у пациентов 3 группы со шкалами SOFA ( $r = 0,91$ ;  $p = 0,01$ ) и MODS ( $r = 0,97$ ;  $p = 0,005$ ) на 5 этапе.

С момента госпитализации и на протяжении 10 суток количество лейкоцитов в крови у пациентов 1 группы было ниже по сравнению с другими группами ( $p = 0,001-0,01$ ), без существенной динамики в течение следующих 10 суток (рис. 1). У пациентов 2 группы при поступлении количество лейкоцитов было выше по сравнению с 1 группой ( $p = 0,006$ ), но в дальнейшем к 14 суткам этот показатель снизился ( $p = 0,001-0,04$ ). Самый высокий уровень лейкоцитов отмечен у пациентов

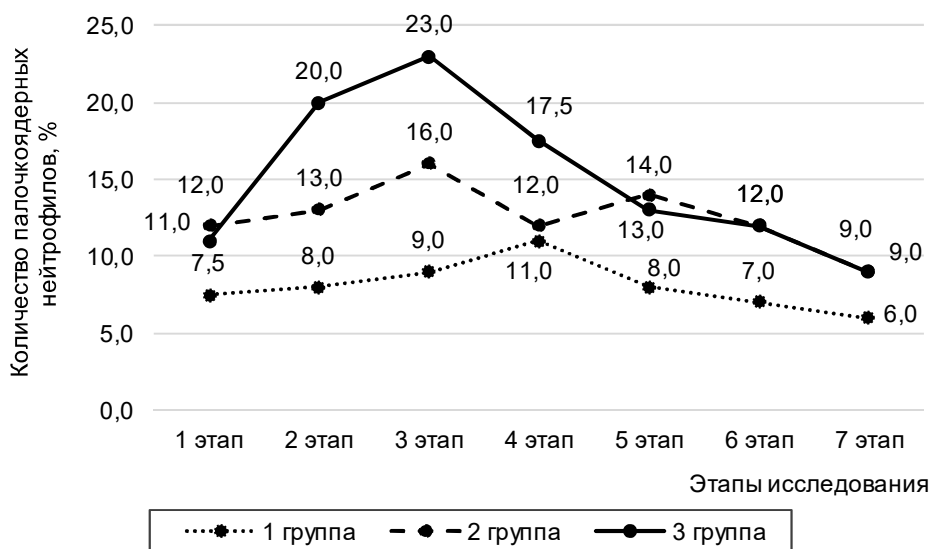


Рисунок 2 – Динамика уровня палочкоядерных нейтрофилов у пациентов с острым панкреатитом разной степени тяжести, %

3 группы на всех этапах исследования ( $p=0,002-0,01$ ), свидетельствуя о наибольшей выраженности показателей ССВО в данной группе. К тому же, отмечен рост данного показателя к 10 суткам ( $p=0,04$ ). На 7 сутки отмечена сильная корреляция между количеством лейкоцитов и шкалами Marshall ( $r=0,82$ ;  $p=0,045$ ) и MODS ( $r=0,82$ ;  $p=0,01$ ), свидетельствуя о тяжести течения панкреатита у пациентов 3 группы.

Анализ количества палочкоядерных нейтрофилов показал высокий уровень данного показателя у пациентов с тяжелым течением острого панкреатита (рис. 2). Так, у пациентов 1 группы на всех этапах исследования количество палочкоядерных нейтрофилов было значительно ниже по сравнению со 2 и 3 группами ( $p=0,009-0,037$ ), в то время как между 2 и 3 группами статистически значимые различия отсутствовали. При этом в группах 2 и 3, особенно при тяжелом течении панкреатита, к 3 суткам отмечен значительный рост уровня палочкоядерных нейтрофилов ( $p=0,014-0,034$ ) с последующим снижением к 14 суткам ( $p=0,018-0,036$ ). Наличие тесной взаимосвязи между тяжестью течения острого панкреатита и уровнем палочкоядерных нейтрофилов подтверждается и наличием высокой корреляции данного показателя со шкалой Marshall в 3 группе на 2 этапе исследования ( $r=0,77$ ;  $p=0,04$ ).

Количество сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов во всех группах было в пределах нормы и не имело существенных различий.

При поступлении самое большое количество лимфоцитов обнаружено у пациентов 1 группы ( $p=0,02$ ), причем отмечен рост данного показателя с 1 суток с  $1,6 (0,8;2,5) 10^9/л$  до  $2,8 (1,3;3,7) 10^9/л$  к 14 суткам ( $p=0,04$ ). Во 2 группе данный показатель при поступлении составил  $1,3 (0,8;2,3) 10^9/л$ , к 14 суткам достиг  $1,8 (0,9;2,9) 10^9/л$  ( $p=0,01$ ), уступая на каждом этапе аналогичным показателям в 1 группе ( $p<0,05$ ). Самый низкий уровень лимфоцитов был у пациентов 3 группы –  $1,0 (0,5;1,6) 10^9/л$  ( $p=0,02$ ) без динамики роста в дальнейшем. Таким образом, для тяжелого течения панкреатита была характерна лимфопения.

При поступлении в стационар у пациентов всех групп был отмечен высокий уровень ЛИИ (табл. 3). У пациентов в 1 группе к 10 суткам на фоне проводимой интенсивной терапии показатель ЛИИ снизился до нормальной величины ( $p=0,006-0,01$ ). Во 2 группе исходно высокий уровень ЛИИ значительно снизился уже к 5 суткам госпитализации ( $p<0,05$ ), хотя и остался выше аналогичного показателя в 1 группе ( $p<0,007$ ). Стабильно высокий уровень ЛИИ на всех этапах исследования отмечен у пациентов 3 группы ( $p<0,003$ ), несмотря на снижение к 10 суткам. Установлено наличие на 6 этапе исследования сильной корреляции между ЛИИ и шкалой SOFA ( $r=0,94$ ;  $p=0,005$ ), и шкалой MODS ( $r=0,89$ ;  $p=0,02$ ), что также свидетельствует о тесной связи тяжести состояния с уровнем ЛИИ.

Таблица 3 – Динамика уровня лейкоцитарного индекса интоксикации у пациентов с острым панкреатитом разной степени тяжести

| Этапы исследования | 1 группа                | 2 группа                   | 3 группа                 |
|--------------------|-------------------------|----------------------------|--------------------------|
| 1 этап             | 4,98(1,92;6,58)♦ ** *** | 6,50(3,53;10,10)♦ ** *** • | 5,80(4,94;7,40)♦         |
| 2 этап             | 3,67(1,70;7,23)♦ ** *** | 5,20(3,67;8,40)♦ ** *** •  | 6,44(5,82;9,50)* ° ♦ *** |
| 3 этап             | 2,59(1,29;5,28)** ***   | 4,14(2,24;7,50)**          | 5,60(3,31;6,72)          |
| 4 этап             | 1,45(0,62;3,82)         | 1,90(1,30;5,35)            | 2,42(1,40;4,83)          |
| 5 этап             | 1,08(0,59;2,54)         | 2,39(1,55;4,25)*           | 5,18(2,21;7,21)*         |
| 6 этап             | 0,94(0,41;1,50)         | 3,33(1,64;6,50)*           | 4,89(1,21;8,17)*         |
| 7 этап             | 3,38(1,30;3,61)         | 2,0(0,93;6,73)             | 4,19(2,77;8,56)          |

Примечание: \* – достоверные различия при сравнении с 1 группой (тест Манна-Уитни),  $p=0,007-0,01$ ; ° – достоверные различия по сравнению со 2 группой (тест Манна-Уитни),  $p<0,05$ ; ♦ – достоверные изменения показателя по сравнению с 4 этапом (критерий Вилкоксона),  $p<0,05$ ; \*\* – достоверные изменения показателя по сравнению с 5 этапом (критерий Вилкоксона),  $p<0,04$ ; \*\*\* – достоверные изменения показателя по сравнению с 6 этапом (критерий Вилкоксона),  $p<0,04$ ; • – достоверные изменения показателя по сравнению с 7 этапом (критерий Вилкоксона),  $p<0,02$ .

Сроки госпитализации в РАО в 1 группе пациентов с нетяжелым течением панкреатита были самыми непродолжительными и составили 6 (3;8) суток ( $p=0,04$ ), во 2 группе – 10 (6;18) суток, в 3 группе – 10 (7;20) суток. При этом самая длительная продолжительность госпитализации в стационаре отмечена во 2 группе – 24 (17;35) койко-дня ( $p=0,03$ ), в 1 группе – 16 (14;22) суток, в 3 группе – 20 (11;26) суток. Длительность госпитализации в 3 группе с тяжелым течением панкреатита оказалась ниже, чем во 2 группе, из-за самого высокого уровня летальности – 23%.

### Обсуждение

Таким образом, течение острого панкреатита сопровождается развитием ССВО различной степени выраженности, зависящей от стадии и тяжести заболевания. Проведенный нами клинико-лабораторный мониторинг течения острого панкреатита выявил тесную связь между значением лабораторных показателей и тяжестью течения заболевания. Так, уже на самых ранних стадиях заболевания отмечались высокие значения СРБ, ПКТ, которые при нетяжелом и среднетяжелом течении панкреатита при благоприятном течении с 3 (СРБ) – 5 (ПКТ) суток начинали снижаться. При тяжелом течении заболевания динамика роста показателей СРБ и ПКТ наблюдалась до 14 суток без тенденции к стабилизации. Согласно литературным данным, пиковые уровни СРБ достигаются только через 48-72 часа. Только на третьи сутки уровень  $\text{СРБ} \geq 150$  мг/л может быть использован в качестве прогностического

фактора тяжелого течения острого панкреатита. Значение ПКТ  $\geq 3,8$  нг/мл в течение 96 часов после появления симптомов заболевания также свидетельствует о тяжести течения заболевания [8].

У пациентов с нетяжелым течением в раннюю фазу острого панкреатита количество лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов значительно ниже по сравнению с тяжелым и среднетяжелым течением. При тяжелом течении заболевания до 10 суток имеет место увеличение количества лейкоцитов с последующим снижением к 14 суткам. Количество палочкоядерных нейтрофилов при среднетяжелом и тяжелом течении панкреатита выросло к 3 суткам с последующим снижением к 14 суткам.

Высокий при поступлении в стационар уровень ЛИИ у всех пациентов при нетяжелом течении панкреатита вернулся к норме на 10 сутки, при среднетяжелом – на 5 сутки. У пациентов с тяжелым течением заболевания уровень ЛИИ остался стабильно высоким на протяжении всех стадий заболевания.

Нетяжелое течение панкреатита сопровождалось нормальным уровнем лимфоцитов. Низкий на момент госпитализации уровень лимфоцитов у пациентов со среднетяжелым течением заболевания к 14 суткам вырос, достигнув нормального значения, при тяжелом течении – остался низким, без динамики в дальнейшем. Для тяжелого течения панкреатита характерна лимфопения.

### Заключение

При остром панкреатите имеет место развитие синдрома системного воспалительного от-

вета, различная степень выраженности которого зависит от тяжести заболевания.

Проведенный клинико-лабораторный мониторинг позволил выявить связь показателей лейкоцитарной формулы, ЛИИ, СРБ и ПКТ с тяжестью заболевания, подтвержденной значениями шкал Ranson, Imre, Balthazar, APACHE II, SAPS, SOFA, Marshall, MODS.

Тяжелое течение острого панкреатита сопровождается высокими показателями СРБ, ПКТ, ЛИИ, лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов, низким уровнем лимфоцитов на протяжении заболевания, свидетельствуя тем самым о высоком уровне эндогенной интоксикации у данной категории пациентов.

Динамика нарастания синдрома эндогенной интоксикации, выраженность синдрома системного воспалительного ответа, подтверждением которых являются лабораторные показатели СРБ, ПКТ, ЛИИ, лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитов у пациентов с острым тяжелым панкреатитом, могут стать дополнительным показателем для включения в комплексную интенсивную терапию почечно-заместительных методик.

*Благодарность.* Авторы статьи выражают благодарность анонимным рецензентам.

*Acknowledgements.* The authors express their gratitude to anonymous reviewers.

## References

1. Vlasov AP, Anaskin SG, Vlasova TI, Rubtsov OYu, Leshchankina NYu, Muratova TA, i dr. Systemic inflammatory response syndrome in pancreonecrosis: trigger agents, organ damage. *Khirurgiya Zhurn im NI Pirogova*. 2021;(4):21-8. (In Russ.)
2. Reddy JrB, Hassan U, Seymour C, Angus DC, Isbell TS, White K, et al. Point-of-care sensors for the management of sepsis. *Nat Biomed Eng*. 2018 Sep;2(9):640-8. doi: 10.1038/s41551-018-0288-9.
3. Nikitina EV, Ilyukevich GV. Syndrome of multiple organ dysfunction in acute necrotizing pancreatitis. *Novosti Khirurgii*. 2021;29(5):598-606. (In Russ.)
4. Ershov AE, Andreenkov VS, Manasova ZSh h. Cardiodepression in severe acute pancreatitis: mechanisms of development and possible treatment approaches. Literature review. *Vestn Intensiv Terapii im AI Saltanova*. 2020;(1):66-74. (In Russ.)
5. Tarasenko VS, Kubyshkin VA, Demin DB, Volkov DV, Smolyagin AI, Chukina OV. Immunological disorders in pancreatic necrosis and their correction. *Khirurgiya Zhurn im*

## Литература

1. Синдром системного воспалительного ответа при панкреонекрозе: триггерные агенты, органические повреждения / А. П. Власов [и др.] // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова*. 2021. № 4. С. 21–28.
2. Point-of-care sensors for the management of sepsis / B. Jr. Reddy [et al.] // *Nat. Biomed. Eng*. 2018 Sep. Vol. 2, N 9. P. 640–648.
3. Никитина, Е. В. Синдром полиорганной дисфункции при остром некротизирующем панкреатите / Е. В. Никитина, Г. В. Илюкевич // *Новости хирургии*. 2021. Т. 29, № 5. С. 598–606.
4. Ершов, А. Е. Кардиодепрессия при тяжелом остром панкреатите: механизмы развития и возможные подходы к лечению. Обзор литературы / А. Е. Ершов, В. С. Андреевков, З. Ш. Манасова // *Вестн. интенсив. терапии им. А. И. Салтанова*. 2020. № 1. С. 66–74.
5. Иммунологические нарушения при панкреонекрозе и их коррекция / В. С. Тарасенко [и др.] // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова*. 2013. № 1. С. 88–95.
6. Устьянцева, И. М. Патогенетические факторы развития системного воспалительного ответа и синдрома полиорганной дисфункции при остром панкреатите / И. М. Устьянцева, О. И. Хохлова // *Политравма*. 2014. № 1. С. 61–75.
7. Раповка, В. Г. Современные возможности диагностики деструктивных форм острого панкреатита / В. Г. Раповка, К. А. Заводов, О. А. Соболевская // *Тихоокеан. мед. журн*. 2016. № 1. С. 52–55.
8. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis / A. Leppäniemi [et al.] // *World J. Emergency Surg*. 2019. Vol. 14, N 1. P. 1–20.
9. Показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при оценке тяжести течения и определении прогноза воспалительных, гнойных, гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости и легких / В. К. Островский [и др.] // *Ульян. мед.-биол. журн*. 2011. № 1. С. 73–78.

Поступила 06.03.2023 г.

Принята в печать 12.06.2023 г.

- NI Pirogova. 2013;(1):88-95. (In Russ.)
6. Ustyantseva IM, Khokhlova OI. Pathogenetic factors of systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction syndrome in acute pancreatitis. *Politramva*. 2014;(1):61-75. (In Russ.)
7. Rapovka VG, Zavodov KA, Sobolevskaya OA. Current diagnostic options for destructive forms of acute pancreatitis. *Tikhookean Med Zhurn*. 2016;(1):52-5. (In Russ.)
8. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emergency Surg*. 2019;14(1):1-20.
9. Ostrovskiy VK, Makarov SV, Yangolenko DV, Rodionov PN, Kochetkov LN, Asanov BM. Blood parameters and leukocyte intoxication index in assessing the severity of the course and determining the prognosis of inflammatory, purulent, purulent-destructive diseases of the abdominal cavity and lungs. *Ulyan Med-Biol Zhurn*. 2011;(1):73-8. (In Russ.)

Submitted 06.03.2023

Accepted 12.06.2023

**Сведения об авторах:**

Е.В. Никитина – к.м.н., доцент, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-4744-6838>, e-mail: [katarinaanaest@gmail.com](mailto:katarinaanaest@gmail.com) – Никитина Екатерина Владимировна;

Г.В. Илюкевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, <https://orcid.org/0000-0002-3474-621X>.

**Information about authors:**

K.V. Nikitsina – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-4744-6838>,

e-mail: [katarinaanaest@gmail.com](mailto:katarinaanaest@gmail.com) – Katsyaryna V. Nikitsina;

G.V. Ilukevich – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Anesthesiology and Resuscitation, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, <https://orcid.org/0000-0002-3474-621X>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.3.63>

## Динамика содержания С-реактивного белка и железа сыворотки крови у пациентов при кардиохирургических операциях

И.Г. Тишкевич<sup>1</sup>, А.В. Марочков<sup>1</sup>, В.А. Ливинская<sup>2</sup>, А.А. Марочков<sup>1</sup>, М.С. Курашов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Могилевская областная клиническая больница, г. Могилев, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Белорусско-Российский университет, г. Могилев, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №3. – С. 63-70.

## The dynamics of serum C-reactive protein and iron concentration in patients during cardiosurgical operations

I.G. Tishkevich<sup>1</sup>, A.V. Marochkov<sup>1</sup>, V.A. Livinskaya<sup>2</sup>, A.A. Marochkov<sup>1</sup>, M.S. Kurashov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Belarusian-Russian University, Mogilev, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(3):63-70.

---

### Резюме.

Определена отрицательная корреляционная связь средней силы ( $R=-0,39$ ;  $p<0,05$ ) между повышением уровня С-РБ и снижением уровня железа через 24 часа после кардиохирургического вмешательства с использованием искусственного кровообращения.

Цель исследования – определение динамики содержания железа и С-РБ в сыворотке крови у пациентов при выполнении кардиохирургических вмешательств на открытом сердце с использованием искусственного кровообращения (ИК), выявление корреляции между содержанием сывороточного железа и С-РБ, как критериев травматичности перенесенного оперативного вмешательства.

Материал и методы. Проведено проспективное нерандомизированное когортное исследование. Оценивали динамику содержания С-РБ и сывороточного железа у 30 взрослых пациентов, госпитализированных в отделение кардиохирургии для проведения оперативного вмешательства на открытом сердце с использованием искусственного кровообращения. У всех пациентов выполняли забор венозной крови на следующих этапах: 1 этап – до операции, 2 этап – через 24 часа от начала операции; 3 и 4 этапы – через 48 часов и 72 часа соответственно. Определение содержания С-РБ проводили в лаборатории клинической биохимии иммунотурбодиметрическим методом, содержание железа определяли колориметрическим методом с хромогеном ТПТЗ.

Результаты. В послеоперационном периоде наблюдается фазовое изменение содержания С-РБ и железа в сравнении с дооперационным периодом.

Заключение. Отмечается значительное увеличение концентрации С-РБ через 24,48,72 часа после начала операции, которое коррелирует со статистически значимым снижением содержания железа через 24 часа после начала операции ( $R=-0,39$ ,  $p<0,05$ ).

*Ключевые слова:* кардиохирургия, операция, С-реактивный белок, железо.

### Abstract.

A moderate negative correlation ( $R=-0.39$ ;  $p<0.05$ ) was found between increased C-reactive protein (CRP) level and decreased iron level in 24 hours after cardiosurgical operation with cardiopulmonary bypass.

Objectives. To determine the changes in serum CRP and iron concentration in open heart cardiopulmonary bypass surgery patients over time, as well as the correlation between them as the traumatism criteria after undergoing surgery.

Material and methods. A prospective non-randomised cohort study was performed. The dynamics of CRP and iron concentration was assessed in 30 adult patients admitted to the cardiac surgery department for an open heart cardiopulmonary bypass surgery. All patients gave venous blood samples at the following sampling time periods: 1 – before the surgery; 2 – in 24 hours after the start of the surgery; 3 and 4 – in 48 hours and 72 hours, respectively. CRP

---

concentration was determined by immunoturbidimetry at the clinical biochemistry laboratory; iron concentration was determined by colorimetry with TPTZ chromogenic reagent.

Results. A phase change in CRP and iron concentration was observed during the postoperative period vs. the preoperative one. CRP concentration showed a significant increase in 24, 48, and 72 hours after the start of the surgery, which correlates with a statistically significant decrease of iron level in 24 hours after the start of the surgery ( $R=-0.39$ ,  $p<0.05$ ).

Keywords: cardiac surgery, C-reactive protein, iron.

## Введение

Факторы, влияющие на обмен железа хорошо изучены, и представлены в ряде публикаций [1, 2]. Среди известных факторов возникновения дефицита железа: недостаточное поступление с пищей, нарушение всасывания в кишечнике, кровопотеря, гемолиз и ряд других состояний, объединенных термином «анемия хронического заболевания».

В последние годы появились работы, в которых исследуется состояние обмена железа при хронической сердечной недостаточности, онкологических и хронических воспалительных заболеваниях [3-6]. Установлено, что все эти состояния вызывают повышение содержания провоспалительных цитокинов в крови, что ведет к развитию дефицита железа и, в последующем, анемии. Оперативные вмешательства увеличивают риск возникновения воспалительной реакции вследствие высвобождения провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка (С-РБ) [7, 8]. Из показателей системной воспалительной реакции С-РБ является наиболее доступным для исследования в клинической практике. Динамика С-РБ в крови после кардиохирургических вмешательств достаточно хорошо изучена [9, 10]. Он зарекомендовал себя как надежный критерий интенсивности воспаления и тяжести перенесенного хирургического вмешательства.

С другой стороны, динамика содержания сывороточного железа у пациентов при кардиохирургических вмешательствах, в свою очередь, изучена крайне недостаточно. При анализе баз данных Pubmed с 1985 г. по 10 мес. 2022 и введении ключевых слов «Кардиохирургия», «дефицит железа», нами найдено 256 публикаций, в которых исследован предоперационный железоздефицит и определены методы его профилактики. Однако только в 5 работах анализируется динамика содержания железа в периоперационном периоде у пациентов после кардиохирургических вмешательств [11-15]. В этих немногочисленных публикациях имеются отдельные, крайне противоречивые данные о влиянии кардиохирургических

вмешательств на уровень сывороточного железа. В связи с этим нам представляется актуальным изучение динамики содержания С-РБ и сывороточного железа у пациентов в периоперационном периоде.

Цель настоящего исследования – определение динамики содержания железа и С-РБ в сыворотке крови у пациентов при выполнении кардиохирургических вмешательств на открытом сердце с использованием искусственного кровообращения (ИК).

## Материал и методы

Выполнено нерандомизированное проспективное когортное исследование, в котором приняли участие 30 пациентов, госпитализированных в кардиохирургическое отделение нашего стационара в период с 1.08.2022 по 1.11.2022. В исследование включены пациенты старше 18 лет, которым выполнялось аорто-коронарного шунтирование и/или протезирование (пластика) клапанов сердца в условиях ИК.

Возраст пациентов составил 65 (60-72) лет, распределение по полу: женщин – 9 (23%), мужчин – 30 (77%). Рост пациентов составил 170 (168-175) см, масса тела – 84 (74-98) кг, ИМТ – 29,8 (26,4-32,4) кг/м<sup>2</sup>. Риск неблагоприятного исхода у пациентов согласно шкале EuroScore2 составил 2,015 (1,28-2,79)%.

3 пациента перенесли инфаркт миокарда, 8 пациентов страдали стенокардией напряжения второго и третьего функционального класса, вызванной множественным поражением коронарных артерий. У 13 пациентов стенокардия напряжения сочеталась с постинфарктным кардиосклерозом, 5 пациентов страдало аортальными пороками дегенеративного и ревматического генеза, у 1 пациента выявлена митральная недостаточность. Показания к оперативному лечению и объем оперативного вмешательства определялись согласно действующим нормативно-правовым документам МЗ РБ и рекомендациям Европейского общества кардиологов.

Показания к кардиохирургическим вмешательствам представлены в таблице 1.

Сопутствующая патология у прооперированных пациентов представлена в таблице 2.

Пациентам были выполнены следующие оперативные вмешательства: 21 – АКШ, 3 – каротидная эверсионная эндартерэктомия + АКШ, у 5 – протезирование аортального клапана в сочетании с АКШ, у 1 пациента выполнено протезирование МК + пластика ТК и ушивание ушка левого предсердия.

У всех больных операции на сердце были выполнены в условиях ИК на аппарате Terumo System 1 в режиме нормотермической перфузии (36,6 градусов С) с использованием мембранного оксигенатора Medtronic в условиях ламинарного потока. Для интраоперационной защиты миокарда проводилась смешанная холодовая кровяно-кристаллоидная кардиopleгия официальными растворами №3 и №2, разработанными в РНПЦ «Кардиология». Для анестезиологического обеспечения кардиохирургических вмешательств проводили многокомпонентную сбалансированную анестезию с искусственной вентиляцией легких и применением эндотрахеальной интубации.

Всем больным до операции выполнялся полный комплекс лабораторного и инструментального обследования согласно действующим протоколам МЗ РБ. В послеоперационном периоде все прооперированные пациенты поступали в отделение анестезиологии и реанимации, где проводился послеоперационный мониторинг и мероприятия по интенсивному уходу и лечению.

С целью определения динамики содержания

железа и С-РБ, забор крови проводился на следующих этапах: 1 этап: до операции; 2 этап – через 24 часа от начала операции; 3 и 4 этапы – через 48 часов и 72 часа соответственно. Исследования образцов крови выполняли в лаборатории клинической биохимии на аппарате AU-680 Beckmann-Culter. Содержание С-РБ определяли методом иммунотурбидиметрии, референтные значения составляли 0-5 мг/л. Содержание железа определяли колориметрическим методом с хромогеном ТПТЗ. Референтные значения содержания железа составляли 9-34 ммоль/л. Полученные нами данные представлены в виде медианы (Me) и 25 и 75 квартилей (LQ и UQ).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе Statistica 7.0. Для проверки гипотезы о статистически значимом различии уровня железа и С-РБ в течение 4 этапов исследования была оценена динамика основных числовых характеристик соответствующих выборок, а также протестирована гипотеза различия уровней показателей с помощью непараметрического критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Корреляцию содержания С-РБ и железа определяли по методу Спирмена. Уровень статистической значимости для всех тестов определяли, как  $p < 0,05$ .

## Результаты

Всем пациентам были проведены успешные кардиохирургические вмешательства. Длительность ИК составила 107 (82-126) минут, время ишемии – 86 (63-101) минуты. Объемная ско-

Таблица 1 – Показания к кардиохирургическим вмешательствам

| №      | Нозология  | Количество пациентов |
|--------|--|----------------------|
| 1      | ИБС: стенокардия напряжения ФК 2-3. Постинфарктный кардиосклероз | 13                   |
| 2      | ИБС: постинфарктный кардиосклероз.                               | 3                    |
| 3      | ИБС: стенокардия напряжения ФК 2-3                               | 8                    |
| 4      | Аортальные пороки сердца   | 5                    |
| 5      | Митральный порок сердца  | 1                    |
| Всего: |  | 30                   |

Таблица 2 – Сопутствующие заболевания у пациентов, оперированных на сердце в условиях ИК

| № | Сопутствующие заболевания         | Количество пациентов |
|---|-----------------------------------|----------------------|
| 1 | Артериальная гипертензия          | 25                   |
| 2 | Сахарный диабет 2 типа            | 9                    |
| 3 | Стенозы сонных артерий более 30 % | 19                   |

Примечание: у многих пациентов имелось 2-3 сопутствующих патологии.



рость перфузии составила 4,71 (4.3-5) л/мин, перфузионный индекс мы поддерживали в диапазоне 2,4-2,5 л/мин/м<sup>2</sup>. Длительность лечения в отделении реанимации после операции составила 48 (42-161) часов.

До операции уровень содержания железа в крови у 30 пациентов (1 этап исследования) составил 20,92 (17,6-23,9) ммоль/л, что соответствует референтным нормам.

Через 24 часа от начала операции (2 этап исследования) уровень содержания железа у 25 пациентов был ниже на 16,495 ммоль/л по сравнению с исходным значением и составил 4,43 (3,95-6,48) ммоль/л, что достоверно отличается от этапа 1 ( $p=0,000012$ ).

Через 48 часов от начала операции (3 этап исследования) уровень содержания железа у 25 пациентов был ниже на 16,955 ммоль/л по сравнению с исходным значением и составил 3,97 (3,09-6,09) ммоль/л, что достоверно отличается от этапа 1 ( $p=0,000012$ ).

Однако, по сравнению со 2 этапом исследования, снижение содержания железа оказалось статистически незначимым ( $p=0,45$ ) и составило 0,46 ммоль/л.

На 4 этапе исследования (через 72 часа от начала операции) у 15 пациентов содержание железа снизилось по отношению к этапу 1 на 16,37 ммоль/л ( $p=0,000655$ ), по отношению ко 2 этапу исследования незначительное увеличение составило 0,12 ммоль/л ( $p=0,42$ ), к 3 этапу исследования незначительное увеличение составило 0,58 ммоль/л ( $p=0,92$ ). На рисунке 1 представлено визуальное различие уровня железа по этапам исследования.

В таблицах 3 и 4 представлены числовые значения проведенного анализа динамики сывороточного железа.

Одновременно у этих же пациентов на избранных этапах исследования определялось содержание С-РБ. В день операции, в 8.00-8.30, 29 пациентам в кардиохирургическом отделении производили забор крови на содержание С-РБ (1 этап исследования). Содержание С-РБ в сыворотке крови 29 пациентов составило 1,56 (0,93- 3,25) мг/л, что соответствовало показателям нормы (в пределах референтных значений).

Через сутки (24 часа) от начала кардиохирургических вмешательств (2 этап исследования) у 29 пациентов содержание С-РБ составило 64,7 (40,0-94,0) мг/л, что статистически выше на 63,14, чем на 1 этапе ( $p=0,000004$ ).

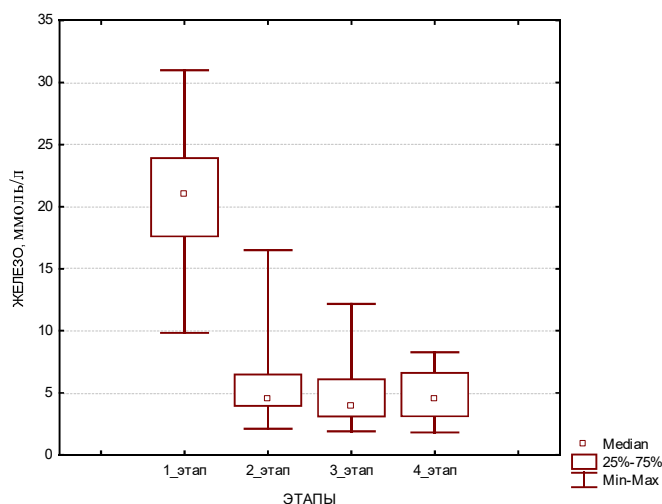


Рисунок 1 – Различие уровней содержания железа на этапах исследования

Через 48 часов от начала операции (3 этап исследования) уровень содержания С-РБ у 29 пациентов был выше на 181,44 мг/л по сравнению с исходным значением и составил 183,0 (113,04-236) мг/л, что достоверно отличается от этапа 1 ( $p=0,000004$ ). По сравнению с 2 этапом исследования, увеличение содержания С-РБ составило 118,3 мг/л, что также является статистически значимым ( $p=0,000005$ ).

Через 72 часа от начала операции (4 этап исследования) уровень содержания С-РБ у 19 пациентов по сравнению с 3 этапом снизился на 17,9 мг/л, что является статистически незначимым ( $p=0,616492$ ) и составил 165,1 (133,0-215,0) мг/л, что достоверно отличается от этапа 2 ( $p=0,000196$ ). По сравнению с 1 этапом исследования, увеличение содержания С-РБ составило 163,54 мг/л, что также является статистически значимым ( $p=0,000005$ ).

В таблицах 5 и 6 представлены числовые значения проведенного анализа динамики показателя СР-Б.

На рисунке 2 представлено различие уровня СРБ по этапам исследования.

Нами проведен корреляционный анализ изменения содержания сывороточного железа и С-РБ в пробах крови на этапах исследования в послеоперационном периоде. Установлено, что между повышением С-реактивного белка и снижением сывороточного железа на этапе 2 (через 24 часа после операции) имеется отрицательная корреляционная зависимость. Коэффициент корреляции составил -0,39 ( $p<0,05$ ).

Таблица 3 – Описательная статистика уровня железа

| Показатель по этапам | N  | Медиана | Минимум | Максимум | Q1      | Q3      |
|----------------------|----|---------|---------|----------|---------|---------|
| Железо 1 этап        | 30 | 20,9250 | 9,83000 | 31,0000  | 17,6000 | 23,9000 |
| Железо 2 этап        | 25 | 4,4300  | 2,11000 | 16,5000  | 3,9500  | 6,4800  |
| Железо 3 этап        | 25 | 3,9700  | 1,90000 | 12,1700  | 3,0900  | 6,0900  |
| Железо 4 этап        | 15 | 4,5500  | 1,81000 | 8,2700   | 3,1100  | 6,6100  |

Таблица 4 – Результаты теста Вилкоксона о статистической значимости различий уровня железа по этапам исследования

| Сравниваемые группы           | N  | T        | Z        | Различие в медианах | P-значение |
|-------------------------------|----|----------|----------|---------------------|------------|
| Железо 1 этап & железо 2 этап | 25 | 0,00000  | 4,372373 | -16,4950            | 0,000012   |
| Железо 1 этап & железо 3 этап | 25 | 0,00000  | 4,372373 | -16,9550            | 0,000012   |
| Железо 1 этап & железо 4 этап | 15 | 0,00000  | 3,407771 | -16,3750            | 0,000655   |
| Железо 2 этап & железо 3 этап | 20 | 85,00000 | 0,746653 | -0,4600             | 0,455273   |
| Железо 2 этап & железо 4 этап | 13 | 34,00000 | 0,803685 | 0,1200              | 0,421579   |
| Железо 3 этап & железо 4 этап | 14 | 51,00000 | 0,094165 | 0,5800              | 0,924978   |

Таким образом, в послеоперационном периоде кардиохирургических операций с применением ИК отмечается значительное увеличение концентрации С-РБ через 24,48,72 часа после начала операции, которое коррелирует со статистически значимым снижением содержания железа на 2 этапе исследования.

### Обсуждение

О проблеме регуляции содержания железа при кардиохирургических вмешательствах в исследованиях специалистов уделено крайне мало

внимания. Solis J.V. и соавторы изучали интенсивность дефицита железа в послеоперационном периоде через 24,48,96 часов после кардиохирургических операций [11]. В проспективном исследовании у 55 пациентов они установили, что в послеоперационном периоде отмечается выраженное снижение содержания железа в сыворотке крови через 48 часов. Это снижение составило до 3,38 ммоль/л. Дефицит уровня железа сохранялся в течение 45 суток. Однако, по нашим данным, снижение содержания железа через 24, 48, 72 часа статистически не отличается. Снижение содержания железа происходит уже через 24 часа.

Таблица 5 – Описательная статистика уровня СРБ

| Показатель по этапам | N  | Медиана  | Минимум  | Максимум | Q1       | Q3       |
|----------------------|----|----------|----------|----------|----------|----------|
| СРБ 1 этап           | 29 | 1,5600   | 0,23000  | 5,0500   | 0,9300   | 3,2500   |
| СРБ 2 этап           | 29 | 64,7000  | 18,00000 | 140,0000 | 40,0000  | 94,0000  |
| СРБ 3 этап           | 29 | 183,0000 | 27,04000 | 348,0000 | 113,0400 | 236,0000 |
| СРБ 4 этап           | 19 | 165,1000 | 58,00000 | 365,0000 | 133,0000 | 215,0000 |

Таблица 6 – Результаты теста Вилкоксона о статистической значимости различий уровня железа по этапам исследования

| Сравниваемые группы     | N  | T        | Z        | P-значение | Различие в медианах |
|-------------------------|----|----------|----------|------------|---------------------|
| СРБ 1 этап & СРБ 2 этап | 28 | 0,00000  | 4,622599 | 0,000004   | 63,1400             |
| СРБ 1 этап & СРБ 3 этап | 28 | 0,00000  | 4,622599 | 0,000004   | 181,4400            |
| СРБ 1 этап & СРБ 4 этап | 18 | 0,00000  | 3,723555 | 0,000196   | 163,5400            |
| СРБ 2 этап & СРБ 3 этап | 28 | 2,00000  | 4,577056 | 0,000005   | 118,3000            |
| СРБ 2 этап & СРБ 4 этап | 19 | 2,00000  | 3,742523 | 0,000182   | 100,4000            |
| СРБ 3 этап & СРБ 4 этап | 18 | 74,00000 | 0,500829 | 0,616492   | -17,9000            |

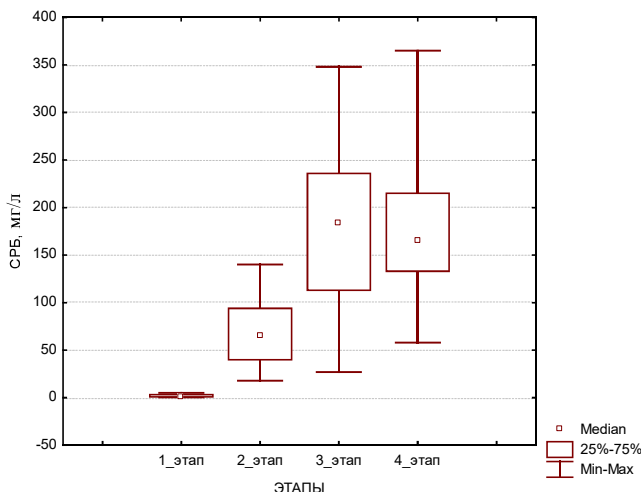


Рисунок 2 – Динамика уровня С-РБ в зависимости от этапа исследования.

В исследовании М.Норре и соавторов [12] изучалось изменение уровня железа и маркеров воспаления в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у 5 мужчин. Исследование показало актуальность проблемы и необходимость дальнейшего изучения факторов, влияющих на обмен железа.

Динамика содержания С-РБ у пациентов после операции на сердце в условиях ИК представлена в работах многих авторов [9, 14, 15]. Так, в работе Vitkover и соавторов [15] изучена связь между маркерами воспалительной реакции при кардиохирургических вмешательствах и корреляция между динамикой содержания С-РБ и сывороточного железа. Такой корреляции выявлено не было. В работах McSorley и соавторов [13, 14] проведена попытка исследования взаимосвязи между маркерами системного воспаления и гомеостаза железа. Изучены взаимоотношения С-РБ, альбумина, ферритина, сывороточного железа. Количественных данных о корреляционной связи повышения содержания С-РБ и железа не обнаружено.

Таким образом, в нашем исследовании впервые установлена корреляционная связь средней силы ( $R=-0,39$ ,  $p<0,05$ ) между повышением содержания С-РБ и снижением содержания железа у кардиохирургических пациентов после операции на открытом сердце.

### Заключение

1. У пациентов при кардиохирургических вмешательствах на открытом сердце с применением искусственного кровообращения определе-

но повышение уровня содержания С-РБ через 24 часа после оперативного вмешательства до 64,7 (40,0-94,0) мг/л, через 48 часов до 183 (113-236) мг/л, через 72 часа до 165,1 (133-215) мг/л.

2. Одновременно с повышением С-РБ через установленные интервалы определено снижение содержания сывороточного железа через 24 часа до 4,43 (3,95-6,48) ммоль/л, через 48 часов до 3,97 (3,09-6,09) ммоль/л.

3. Определена отрицательная корреляционная связь средней силы ( $R=-0,39$ ,  $p<0,05$ ) между повышением уровня С-РБ с 1,56 (0,93-3,25) ммоль/л до 64,7 (40-94) мг/л и снижением уровня железа с 20,92 (17,6-23,9) ммоль/л до 4,43 (3,95-6,48) ммоль/л через 24 часа после кардиохирургического вмешательства с использованием ИК.

**Благодарность.** Выражаем благодарность анонимным рецензентам за время, посвященное нашей статье.

**Acknowledgements.** The authors express their gratitude to anonymous reviewers for the time spent while working at their article.

### Литература

1. Munos, M. An update of iron physiology / M. Munos, I. Villar, J. A. Garcia-Erce // World J. Gastroenterol. 2009 Oct. Vol. 15, N 37. P. 4617–4626.
2. Camaschella, C. Iron deficiency / C. Camaschella // Blood. 2019 Jan. Vol. 133, N 1. P. 30–39.
3. Del Pinto, R. Iron deficiency in heart failure: diagnosis and clinical implications / R. Del Pinto, C. Ferri // Eur. Heart J. 2022 Nov. Vol. 24, suppl. 1. P. 196–199.
4. Anemia and Iron Deficiency in Cancer Patients: Role of Iron Replacement Therapy / F. Busti [et al.] // Pharmaceuticals (Basel). 2018 Sep. Vol. 11, N 4. P. 94.
5. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management / M. D. Cappellini [et al.] // Am. J. Hematol. 2017 Oct. Vol. 92, N 10. P. 1068–1078.
6. Iron deficiency or anemia of inflammation? Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation / M. Nairz [et al.] // Wien Med. Wochenschr. 2016 Oct. Vol. 166, N 13/14. P. 411–423.
7. Динамика содержания С-реактивного белка у пациентов при выполнении радикальной флэбэктомии на нижней конечности / Е. Л. Ставчиков [и др.] // Журн. ГрГМУ. 2020. Т. 18, № 4. С. 436–440.
8. Рубаненко, О. А. Влияние операции коронарного шунтирования на факторы воспаления и миокардиального повреждения у пациентов с ишемической болезнью сердца / О. А. Рубаненко // Байкал. мед. журн. 2016. Т. 140, № 1. С. 18–22.
9. Динамика содержания С-реактивного белка в сыворотке крови при анестезиологическом обеспечении хирургических вмешательств / В. А. Дудко [и др.] // Вестн. ВГМУ.

2020. Т. 19, № 1. С. 59–65.
10. C-Reactive protein kinetics after cardiac surgery: A retrospective multicenter study / C. Santonocito [et al.] // *Ann. Card. Anaesth.* 2022 Oct-Dec. Vol. 25, N 4. P. 498–504.
  11. Iron Deficiency in the Acute-Phase Reaction After Open Aortic Surgery / J. V. Solis [et al.] // *Vasc. Endovascular Surg.* 2006 Oct-Nov. Vol. 40, N 5. P. 392–398.
  12. Hepcidin, interleukin-6 and hematological iron markers in males before and after heart surgery / M. Hoppe [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* 2009 Jan. Vol. 20, N 1. P. 11–16.
  13. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its relationship with serum measures of iron status / S. T. McSorley [et al.] // *Transl. Res.* 2016 Oct. Vol. 176. P. 119–126.
  14. Regression Correction Equation to Adjust Serum Iron and Ferritin Concentrations Based on C-Reactive Protein and Albumin in Patients Receiving Primary and Secondary Care / S. T. McSorley [et al.] // *J. Nutr.* 2019 May. Vol. 149, N 5. P. 877–883.
  15. Effects of cardiac surgery on some clinically used inflammation markers and procalcitonin / C. Y. Bitkover [et al.] // *Scand. Cardiovasc. J.* 2000 Jun. Vol. 34, N 3. P. 307–314.

Поступила 20.03.2023 г.

Принята в печать 12.06.2023 г.

## References

1. Munos M, Villar I, Garcia-Erce JA. An update of iron physiology. *World J Gastroenterol.* 2009 Oct;15(37):4617-26. doi: 10.3748/wjg.15.4617.
2. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019 Jan;133(1):30-39. doi: 10.1182/blood-2018-05-815944.
3. Del Pinto R, Ferri C. Iron deficiency in heart failure: diagnosis and clinical implications. *Eur Heart J.* 2022 Nov;24( suppl 1):196-9. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suac080.
4. Busti F, Marchi G, Ugolini S, Castagna A, Girelli D. Anemia and Iron Deficiency in Cancer Patients: Role of Iron Replacement Therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018 Sep;11(4):94. doi: 10.3390/ph11040094.
5. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol.* 2017 Oct;92(10):1068-78. doi: 10.1002/ajh.24820.
6. Nairz M, Theurl I, Wolf D, Weiss G. Iron deficiency or anemia of inflammation? Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. *Wien Med Wochenschr.* 2016 Oct;166(13-14):411-23. doi: 10.1007/s10354-016-0505-7.
7. Stavchikov EL, Zinovkin IV, Marochkov AV, Makhnach AE, Rosinskaya MN. Dynamics of C-reactive protein in patients undergoing radical phlebectomy of the lower extremity. *Zhurn GrGMU.* 2020;18(4):436-40. doi: 10.25298/2221-8785-2020-18-4-436-440. (In Russ.)
8. Rubanenko OA. Effects of coronary bypass surgery on inflammatory factors and myocardial damage in patients with coronary heart disease. *Baikal Med Zhurn.* 2016;140(1):18-22. (In Russ.)
9. Dudko VA, Subbotina EA, Politov IV, Lipnitskiy AV, Kulik AS, Marochkov AV. Dynamics of C-reactive protein in blood serum during anesthesiological support of surgical interventions. *Vestn VGMU.* 2020;19(1):59-65. doi: 10.22263/2312-4156.2020.1.59. (In Russ.)
10. Santonocito C, Sanfilippo F, De Locker I, Chiarenza F, Giacomo C, Njimi H, et al. C-Reactive protein kinetics after cardiac surgery: A retrospective multicenter study. *Ann Card Anaesth.* 2022 Oct-Dec;25(4):498-504. doi: 10.4103/aca.aca\_141\_21.
11. Solis JV, Portero JL, Diaz J, Garcia R, Ligerio JM, Vazquez E, et al. Iron Deficiency in the Acute-Phase Reaction After Open Aortic Surgery. *Vasc Endovascular Surg.* 2006 Oct-Nov;40(5):392-8. doi: 10.1177/1538574406293749.
12. Hoppe M, Lönnerdal B, Hossain B, Olsson S, Nilsson F, Lundberg P-A, et al. Hepcidin, interleukin-6 and hematological iron markers in males before and after heart surgery. *J Nutr Biochem.* 2009 Jan;20(1):11-6. doi: 10.1016/j.jnutbio.2007.11.008.
13. McSorley ST, Jones I, McMillan DC, Talwar D. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its relationship with serum measures of iron status. *Transl Res.* 2016 Oct;176:119-26. doi: 10.1016/j.trsl.2016.05.004.
14. McSorley ST, Tham A, Jones I, Talwar D, McMillan DC. Regression Correction Equation to Adjust Serum Iron and Ferritin Concentrations Based on C-Reactive Protein and Albumin in Patients Receiving Primary and Secondary Care. *J Nutr.* 2019 May;149(5):877-83. doi: 10.1093/jn/nxz008.
15. Bitkover CY, Hansson LO, Valen G, Vaage J. Effects of cardiac surgery on some clinically used inflammation markers and procalcitonin. *Scand Cardiovasc J.* 2000 Jun;34(3):307-14. doi: 10.1080/713783128.

Submitted 20.03.2023

Accepted 12.06.2023

## Сведения об авторах:

И.Г. Тишкевич – врач-кардиохирург отделения кардиохирургии, Могилевская областная клиническая больница», <https://orcid.org/0000-0003-3616-1933>,

e-mail: [inteigor@yandex.ru](mailto:inteigor@yandex.ru) – Тишкевич Игорь Геннадьевич;

А.В. Марочков – д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Могилевская областная клиническая больница, <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>;

В.А. Ливинская – к.физ.-мат.н., доцент кафедры «Финансы и бухгалтерский учет», Белорусско-Российский университет, <https://orcid.org/0000-0001-8953-8533>;

А.А. Марочков – врач-рентгенэндоваскулярный хирург отделения рентгенэндоваскулярной хирургии, Могилевская областная клиническая больница, <https://orcid.org/0009-0007-7405-5093>;

М.С. Курашов – врач-кардиохирург отделения кардиохирургии, Могилевская областная клиническая больница, <https://orcid.org/0000-0001-8983-2513>.

**Information about authors:**

I.G. Tishkevich – cardiac surgeon of the cardiac surgery department, Mogilev Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0000-0003-3616-1933>,

e-mail: [inteigor@yandex.ru](mailto:inteigor@yandex.ru) – Igor G. Tishkevich;

A.V. Marochkov – Doctor of Medical Sciences, professor, anesthesiologist-resuscitator of the anesthesiology and resuscitation department, Mogilev Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>;

V.A. Livinskaya –Candidate of Physical and Mathematical Sciences, associate professor of the Chair «Finance & Accounting», Belarusian–Russian University, <https://orcid.org/0000-0001-8953-8533>;

A.A. Marochkov –roentgenendovascular surgeon of the X-ray endovascular surgery department, Mogilev Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0009-0007-7405-5093>;

M.S. Kurashov – cardiac surgeon of the cardiac surgery department, Mogilev Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0000-0001-8983-2513>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.3.71>

## Зависимость эффективности сочетанной лучевой терапии рака шейки матки от размеров опухоли

Е.А. Суслова, Н.А. Артемова, Л.В. Мириленко

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №3. – С. 71-78.

## The efficacy dependence of combined radiotherapy for cervical cancer on tumor size

E.A. Suslova, N.A. Artemova, L.V. Mirilenko

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(3):71-78.

---

### Резюме.

Цель исследования – определить зависимость результатов сочетанной лучевой терапии (СЛТ) рака шейки матки (РШМ) от размера опухолевого очага.

Материал и методы. В исследование включены пациентки с РШМ IIА – IIIС1 стадий, которым проведена стандартная СЛТ (контрольная группа) и лучевая терапия (ЛТ) с использованием разработанного метода адаптивной СЛТ (основная группа). В каждой группе было по 112 пациенток, которые были сопоставимы по основным клинико-биологическим параметрам. Оценены непосредственные и отдаленные результаты.

Результаты. Полученные результаты показали наличие зависимости полного непосредственного объективного эффекта ЛТ у пациенток, страдающих РШМ IIА-IIIС1 стадий, от размера опухоли. Так, при опухолях  $\leq 4$  см он составил 92,0% (95% ДИ 83,4–97,0%), при опухолях  $> 4$  см – 60,4% (95% ДИ 52,1–68,3%) ( $p < 0,001$ ). При сравнении двух методов ЛТ показаны преимущества разработанного метода, особенно при опухолях больших размеров. Так, при опухолях 4,1-6,0 см полная регрессия в первичном очаге достигнута в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ), и при  $> 6$  см – в 4,1 раза чаще ( $p < 0,001$ ), чем при лечении стандартным методом. Увеличен показатель 4-летней общей выживаемости (ОВ) на 18,1% ( $p = 0,018$ ), скорректированной (СВ) – на 19,8% ( $p = 0,011$ ), бессобытийной (БВ) – на 32,5% ( $p < 0,001$ ) при опухолях  $> 4$  см; для пациенток с размерами опухоли  $> 6$  см – ОВ – на 22,8% ( $p = 0,034$ ), СВ – на 27,3% ( $p = 0,021$ ), БВ – на 34,5% ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Заключение. Установлено, что существует статистически значимая зависимость непосредственных результатов лечения у пациенток, страдающих РШМ IIА–IIIС1 стадий, от размеров опухоли при проведении стандартной СЛТ, в то время как разработанный метод адаптивной СЛТ обладает высокой эффективностью при любых размерах опухоли.

*Ключевые слова:* рак шейки матки, адаптивная сочетанная лучевая терапия, непосредственный объективный эффект, выживаемость.

### Abstract.

Objectives. To determine the dependence of the results of combined radiation therapy for cervical cancer on the size of the tumor focus.

Material and methods. The study included patients with cervical cancer stages IIА - IIIС1, who underwent standard combined radiotherapy (control group) and radiation therapy using the developed method of adaptive combined radiation therapy (main group). Each group consisted of 112 female patients who were comparable in terms of the main clinical and biological parameters. The immediate and long-term results were evaluated.

Results. The obtained results showed the dependence of the total direct objective effect of radiation therapy in patients with stages IIА-IIIС1 cervical cancer on tumor size. Thus, for tumors  $\leq 4$  cm it was 92.0% (95% CI 83.4–97.0%), for tumors  $> 4$

cm it was 60.4% (95% CI 52.1–68.3%) ( $p < 0.001$ ). When comparing two methods of radiation therapy, the advantages of the developed method have been shown, especially for large tumors. So, with tumors of 4.1–6.0 cm, complete regression in the primary focus was achieved 1.9 times ( $p < 0.001$ ), and with  $> 6$  cm - 4.1 times more often ( $p < 0.001$ ) than with standard treatment method. The index of the 4-year overall survival has increased by 18.1% ( $p = 0.018$ ), adjusted – by 19.8% ( $p = 0.011$ ), event-free – by 32.5% ( $p < 0.001$ ) for tumors  $> 4$  cm; for female patients with tumor size  $> 6$  cm the overall survival index has increased by 22.8% ( $p = 0.034$ ), adjusted survival – by 27.3% ( $p = 0.021$ ), event-free survival – by 34.5% ( $p < 0.001$ ), respectively.

Conclusions. It has been established that there is a statistically significant dependence of the immediate results of treatment in patients with stage IIА–IIIС1 cervical cancer on tumor size during standard combined radiotherapy, while the developed method of adaptive combined radiotherapy is highly effective for any tumor size.

Keywords: cervical cancer; adaptive combined radiation therapy; immediate objective effect; survival.

## Введение

По данным Globocan РШМ по частоте встречаемости находится на 4-ом месте среди всех злокачественных новообразований у женщин. В 2020 году в мире было зарегистрировано более 604 000 новых случаев РШМ [1].

Существуют 3 метода противоопухолевой терапии РШМ и их комбинации. Основным при лечении пациенток, страдающих РШМ IВ2–IⅤА стадий, и единственно возможным при III–IV стадиях является СЛТ с радиосенсибилизацией цисплатином [2].

Проблема лечения местнораспространенного РШМ во всем мире является очень острой, поскольку количество случаев неизлеченности, рецидива и дальнейшего прогрессирования в опухолевом очаге остается высоким и составляет по данным Chao X. et al. от 11% до 22% при IВ-IIА и от 28% до 64% при IВ–IⅤА стадиях [3]. Лечение рецидива РШМ является крайне сложной задачей, особенно в случае возникновения его в зонах, в которых уже была проведена ЛТ [4, 5]. Прогноз у таких пациенток неблагоприятный, так как 5-летняя общая выживаемость составляет всего лишь 5%, несмотря на проводимую интенсивную терапию [6, 7].

На эффективность лечения пациенток, страдающих РШМ, оказывает влияние размер опухоли. Так, по данным Sturdza A. et al. 3-летняя ОВ у пациенток с размерами опухоли  $< 5$  см составляет 81%, БВ – 95%, 5-летняя ОВ составляет 74% и БВ – 94%,  $p \leq 0,001$ ; в то время как при увеличении размера опухоли до  $\geq 5$  см 3-летняя ОВ снижается до 66%, БВ – до 85%, 5-летняя ОВ – до 57% и БВ – до 81%,  $p \leq 0,001$  [8].

Цель настоящего исследования – определение зависимости эффективности СЛТ РШМ от размеров опухолевого очага.

## Материал и методы

В исследование включены пациентки с IIА – IIIС1 стадиями РШМ, которым проведена стандартная СЛТ (112 контрольная группа) и лучевая терапия с использованием разработанного метода адаптивной СЛТ (112 основная группа) [9], особенность которого заключалась в том, что после проведения дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на линейном ускорителе электронов в условиях 3D-планирования на область малого таза (первичного опухолевого очага и зон регионарного лимфогенного метастазирования) РОД 2 Гр, СОД 44 Гр, 5 дней в неделю 1 раз в день (22 фракции) подводится еще три фракции РОД 2 Гр, СОД 6 Гр с формированием центрального блока  $4 \times 8$  см с помощью многолепесткового коллиматора на полях  $0^\circ$  и  $180^\circ$  в нижней части поля облучения. На зону метастатически пораженных лимфоузлов дополнительно используется последовательный буст с РОД 2 Гр, до СОД 10 Гр. Второй этап лечения проводится с использованием адаптивной брахитерапии, планирование которой осуществляется с оптимизацией 100%-ой изодозы на клинический объем облучения (СТV–HR) по данным МРТ изображений с учетом дозы на критические органы. Контактная лучевая терапия (КЛТ) проводится на гамма-терапевтических аппаратах высокой мощностью дозы РОД 5 Гр, СОД 25–30 Гр, что соответствует эквиваленту в 31,5–37,8 Гр.

В обеих группах при отсутствии противопоказаний на протяжении всего курса ДЛТ в качестве радиосенсибилизирующего средства был использован цисплатин в дозе  $40 \text{ мг/м}^2$  1 раз в неделю (4–6 введений).

Медиана возраста пациенток составила 48 (от 24 до 78) лет в основной группе и 49 (от 24 до 86) лет – в контрольной, ( $p = 0,73$ ). У всех РШМ

был подтвержден морфологически. Распределение пациенток основной и контрольной групп по стадиям заболевания было следующим: ПА стадия РШМ была у 3 (2,7%) и у 2 (1,8%) пациенток, ПВ стадия – у 38 (33,9%) и у 28 (25,0%), ПШВ – у 18 (16,1%) и у 19 (16,9%), ПШС1 – у 53 (47,3%) и у 63 (56,3%) соответственно ( $p=0,23$ ). Стадию определяли согласно классификации FIGO 2021 г. Что касается медианы размера опухоли у пациенток основной и контрольной групп (по размеру опухоли в наибольшем измерении), то в основной группе она составила 5,0 см (от 1,5 до 12,0 см), нижний и верхний квартили – 4,0-6,1 см, в контрольной – 4,8 см (от 0,6 до 9,4 см), нижний и верхний квартили – 3,5-6,3 см ( $p=0,37$ ). Распределение пациенток основной и контрольной групп по размеру опухоли представлено в таблице 1. Группы были сопоставимы по данному параметру.

Результаты оценивались по непосредственному объективному эффекту через 8-12 недель после завершения лечения по данным гинекологического осмотра, исследования цитологических мазков, магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза (с оценкой по критериям RECIST) и выживаемости пациенток – общей, скорректированной и бессобытийной (ОВ, СВ, БВ). В последней за событие принималось недостижение полной регрессии опухоли после ЛТ, рецидив, отдаленные метастазы, смерть от ос-

новного заболевания). Проведена статистическая обработка результатов исследования с использованием программы SPSS v.23, STATISTICA 10.0, статистически значимыми различия считались при уровне  $p<0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Проведен анализ результатов лечения у 224 пациенток, включенных в исследование. Непосредственные результаты оценивались по степени регрессии опухоли в зависимости от ее размера. У пациенток с опухолью  $\leq 4$  см полная регрессия была достигнута значительно чаще, чем при размере опухоли  $>4$  см: в контрольной группе – у 87,5% (95% ДИ 73,2–95,8%) и 34,7% (95% ДИ 23,9-46,9%), в основной – у 97,1% (95% ДИ 85,1–99,9%), и 84,4% (95% ДИ 74,4–91,7%) соответственно (табл. 2). Для всех пациенток эти показатели составили 92,0% (95% ДИ 83,4–97,0%) и 60,4% (95% ДИ 52,1–68,3%) соответственно ( $p<0,001$ ). Полученные данные коррелируют с другими исследованиями и критериями классификации TNM и FIGO по влиянию размеров опухоли на результаты лечения и определение размера опухоли 4 см как граничного для установления стадии заболевания.

При оценке влияния метода ЛТ на результаты лечения получено, что в основной и кон-

Таблица 1 – Распределение пациенток основной и контрольной групп по размеру опухоли

| Размер опухоли (см) | Группы                      |                                |
|---------------------|-----------------------------|--------------------------------|
|                     | основная, кол-во (абс. (%)) | контрольная, кол-во (абс. (%)) |
| $\leq 4,0$          | 35 (31,3)                   | 40 (35,7)                      |
| 4,1–5,0             | 23 (20,5)                   | 24 (21,4)                      |
| 5,1–6,0             | 25 (22,3)                   | 16 (14,3)                      |
| $>6,0$              | 29 (25,9)                   | 32 (28,6)                      |
| Всего:              | 112 (100)                   | 112 (100)                      |

Таблица 2 – Непосредственный объективный эффект ЛТ у пациенток с РШМ в зависимости от размеров опухоли ( $\leq 4,0$  и  $>4,0$  см)

| Объективный эффект | Непосредственный объективный эффект по группам в зависимости от размеров опухоли (абс. (%)) |                    |           |                          |                    |           |
|--------------------|---|--------------------|-----------|--------------------------|--------------------|-----------|
|                    | размер опухоли $\leq 4,0$ см  |                    |           | размер опухоли $>4,0$ см |                    |           |
|                    | основная группа   | контрольная группа | всего     | основная группа          | контрольная группа | всего     |
| Полный             | 34 (97,1)   | 35 (87,5)          | 69 (92,0) | 65 (84,4)                | 25 (34,7)          | 90 (60,4) |
| Частичный          | 1 (2,9)   | 5 (12,5)           | 6 (8,0)   | 11 (14,3)                | 47 (65,3)          | 58 (38,9) |
| Стабилизация       | –   | –                  | –         | 1 (1,3)                  | –                  | 1 (0,7)   |
| Прогрессирование   | –   | –                  | –         | –                        | –                  | –         |
| Всего:             | 35 (100)  | 40 (100)           | 75 (100)  | 77 (100)                 | 72 (100)           | 149 (100) |



трольной группах пациенток с опухолями ≤4 см частота полной регрессии не различается статистически значимо (p=0,21), хотя и была больше в основной группе (97,1%; 95% ДИ 85,1–99,9%), чем в контрольной (87,5%; 95% ДИ 73,2–95,8%). В то же время при опухолях более 4 см различия существенны клинически и значимы статистически. Так, полные регрессии в первичном очаге достигнуты в 84,4% (95% ДИ 74,4–91,7%) случаев в основной группе и только в 34,7% (95% ДИ 23,9–46,9%) – в контрольной (p<0,001) (табл. 2).

В дальнейшем проведен более детальный анализ взаимосвязи непосредственных результатов лучевого лечения пациенток с РШМ ПА–ПС1 стадий с размерами опухолевого очага, используя более мелкие интервалы в размерах опухоли. В ходе моновариантного логистического регрессионного анализа, в котором в качестве предиктора был количественный показатель размера опухоли, в качестве прогнозируемой бинарной переменной – отсутствие полной регрессии по результатам лучевого лечения, получено, что отношение шансов (ОШ) составило 1,74 (95% ДИ 1,42–2,13, p<0,001). Это означает, что при увеличении размера опухоли на 1 см «шанс» (условно можно называть «вероятность») неполной регрессии возрастает в 1,74 раза.

На следующем этапе количественный показатель «размер опухоли» был разбит на подгруппы: ≤3 см, 3,1–4,0 см, 4,1–5,0 см, 5,1–6,0 см, 6,1–7,0 см, 7,1–8,0 см, >8 см и выполнен логистический регрессионный анализ с указанным предиктором как категориальной переменной (табл. 3).

В результате анализа получено, что шанс неполной регрессии при опухолях 3,1–4,0 см не отличается статистически значимо от такового при опухолях ≤3 см (p=0,83); при опухолях 4,1–5,0 см – увеличивается по сравнению с опухолями ≤3 см в 8,8 раза (95% ДИ 1,9–41,6) и статистически значимо (p=0,006); при размерах опухоли 6,1 см и более происходит резкое увеличение ОШ отсутствия полной регрессии по результатам лучевого лечения (в 17,3 раза), с дальнейшим увеличением размера опухоли шанс практически не меняется.

Следовательно, по влиянию на вероятность неполной регрессии опухоли в результате лучевого лечения пациенток с РШМ ПА–ПС1 стадий получены 3 группы размеров опухоли: ≤4,0 см, 4,1–6,0 см и >6,0 см.

Проанализированы результаты лечения у пациенток с опухолями 4,1–6,0 см и >6,0 см в сравнительном аспекте в основной и контрольной группах. Так, при опухолях 4,1–6,0 см полный непосредственный эффект в основной группе достиг-

Таблица 3 – Моновариантный анализ, бинарная логистическая регрессия

| Размер опухоли          | Параметры моновариантной модели |           |
|-------------------------|---------------------------------|-----------|
|                         | ОШ (95% ДИ ОШ)                  | p-уровень |
| Размер / категориальная | –                               | <0,001    |
| 3,1–4,0 см / до 3,0 см  | 1,2 (0,2–7,1)                   | 0,83      |
| 4,1–5,0 см / до 3,0 см  | 8,8 (1,9–41,6)                  | 0,006     |
| 5,1–6,0 см / до 3,0 см  | 3,7 (0,7–18,4)                  | 0,12      |
| 6,1–7,0 см / до 3,0 см  | 17,3 (3,5–84,7)                 | <0,001    |
| 7,1–8,0 см / до 3,0 см  | 19,5 (3,3–114,6)                | 0,001     |
| более 8 см / до 3,0 см  | 22,8 (3,4–150,8)                | 0,001     |

Таблица 4 – Непосредственный объективный эффект ЛТ у пациенток с РШМ в зависимости от размеров опухоли (4,1–6,0 и >6,0 см)

| Объективный эффект | Непосредственный объективный эффект по группам в зависимости от размеров опухоли, абс. (%) |                    |           |                        |                    |           |
|--------------------|--|--------------------|-----------|------------------------|--------------------|-----------|
|                    | размер опухоли 4,1–6,0 см  |                    |           | размер опухоли >6,0 см |                    |           |
|                    | основная группа  | контрольная группа | всего     | основная группа        | контрольная группа | всего     |
| Полный             | 43 (89,6)  | 19 (47,5)          | 62 (70,5) | 22 (75,9)              | 6 (18,7)           | 28 (45,9) |
| Частичный          | 5 (10,4)   | 21 (52,5)          | 26 (29,5) | 6 (20,7)               | 26 (81,3)          | 32 (52,5) |
| Стабилизация       | –  | –                  | –         | 1 (3,4)                | –                  | 1 (1,6)   |
| Прогрессирование   | –  | –                  | –         | –                      | –                  | –         |
| Всего:             | 48 (100,0)   | 40 (100,0)         | 88 (100)  | 29 (100)               | 32 (100)           | 61 (100)  |

нут в 89,6% (95% ДИ 77,3–96,5%) против 47,5% (95% ДИ 31,5–63,9%) в контрольной ( $p < 0,001$ ), при опухолях  $> 6$  см – в 75,9% (95% ДИ 56,5–89,7%) и 18,7% (95% ДИ 7,2–36,4%) соответственно ( $p < 0,001$ ) (табл. 4, рис. 1). Полученные данные свидетельствуют об ухудшении результатов при увеличении размеров опухоли, однако при использовании разработанного метода ЛТ различия незначительны, что говорит о его эффективности и при опухолях больших размеров.

Оценены показатели выживаемости пациенток, страдающих РШМ ПА-ППС1 стадий. Медиана времени наблюдения за пациентками контрольной группы составила 87,5 мес., основной группы – 50,4 мес. Выживаемость пациенток основной и контрольной групп с опухолями размером  $\leq 4$  см одинаково высокая. 1-летняя ОВ и СВ – 100% в обеих группах. 4-летняя ОВ в основной и контрольной группах составили соответственно 88,6% (SE 5,4%) и 92,5% (SE 4,2%) ( $p = 0,50$ ), 4-летняя СВ – 91,2% (SE 4,9%) и 92,5% (SE 4,2%) ( $p = 0,67$ ), 4-летняя БВ – 88,4% (SE 5,5%) и 87,5% (SE 5,2%) ( $p = 0,99$ ). Медиана для всех видов выживаемости не достигнута.

Для пациенток с опухолями размером  $> 4$  см разработанный метод статистически значимо повышает все исследуемые виды выживаемости: для 4-летней ОВ – 68,1% (SE 5,4%) против 50,0% (SE 5,9%) ( $p = 0,018$ ), для 4-летней СВ – 71,1% (SE 5,2%) против 51,3% (SE 5,9%) ( $p = 0,011$ ), для 4-летней БВ – 60,3% (SE 5,7%) против 27,8% (SE 5,3%) ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). В основной группе медианы СВ, ОВ и БВ не достигнуты, в то время как в контрольной – 51,7 мес., 47,2 мес. и 5,0 мес. соответственно.

Из общей когорты пациенток, страдающих раком шейки матки ПА-ППС1 стадий, нами была выделена группа пациенток с наиболее низкими непосредственными результатами при лечении стандартной ЛТ и при этом с максимальными различиями между стандартным и разработанным методами – это пациентки с опухолями размером  $> 6$  см. Отдаленные результаты лечения указанных пациенток в основной и контрольной группах приведены в таблице 5. Так, при применении разработанного метода для пациенток с размерами опухолевого очага  $> 6$  см получено наибольшее улучшение отдаленных результатов лечения в сравнении со стандартным: 4-летняя ОВ и СВ превысили 50% и составили 54,1% (SE 9,5%) и 58,6% (SE 9,1%), медианы не достигнуты, в то время как при стандартном методе указанные виды выживаемости были 31,3% (SE 8,2%), медианы – 19,6 мес. (совпадали) ( $p = 0,034$  для ОВ и  $p = 0,021$  для СВ). 4-летняя БВ в основной группе составила 43,9% (SE 9,4%), медиана БВ – 26,1 мес.; в контрольной – 9,4% (SE 5,1%), медиана БВ – 3,8 мес. ( $p < 0,001$ ).

## Заключение

1. Непосредственный объективный эффект ЛТ у пациенток, страдающих РШМ ПА-ППС1 стадий, выше при опухолях  $\leq 4$  см, чем при  $> 4$  см (92,0% (95% ДИ 83,4–97,0%) и 60,4% (95% ДИ 52,1–68,3%) соответственно).

2. По данным логистического регрессионного анализа определены размеры опухолей, имеющие существенное влияние на эффект ЛТ:  $\leq 4$  см, 4,1–6,0 см,  $> 6$  см.

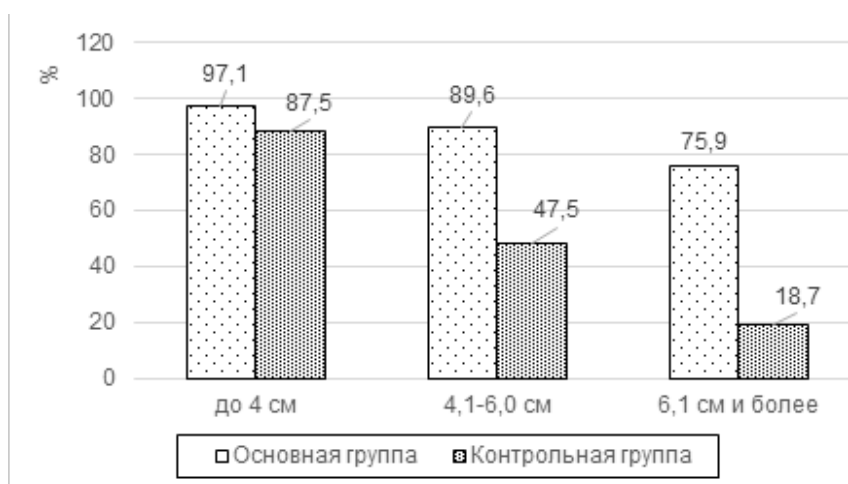


Рисунок 1 – Зависимость частоты полного непосредственного эффекта в первичном очаге от размеров опухоли

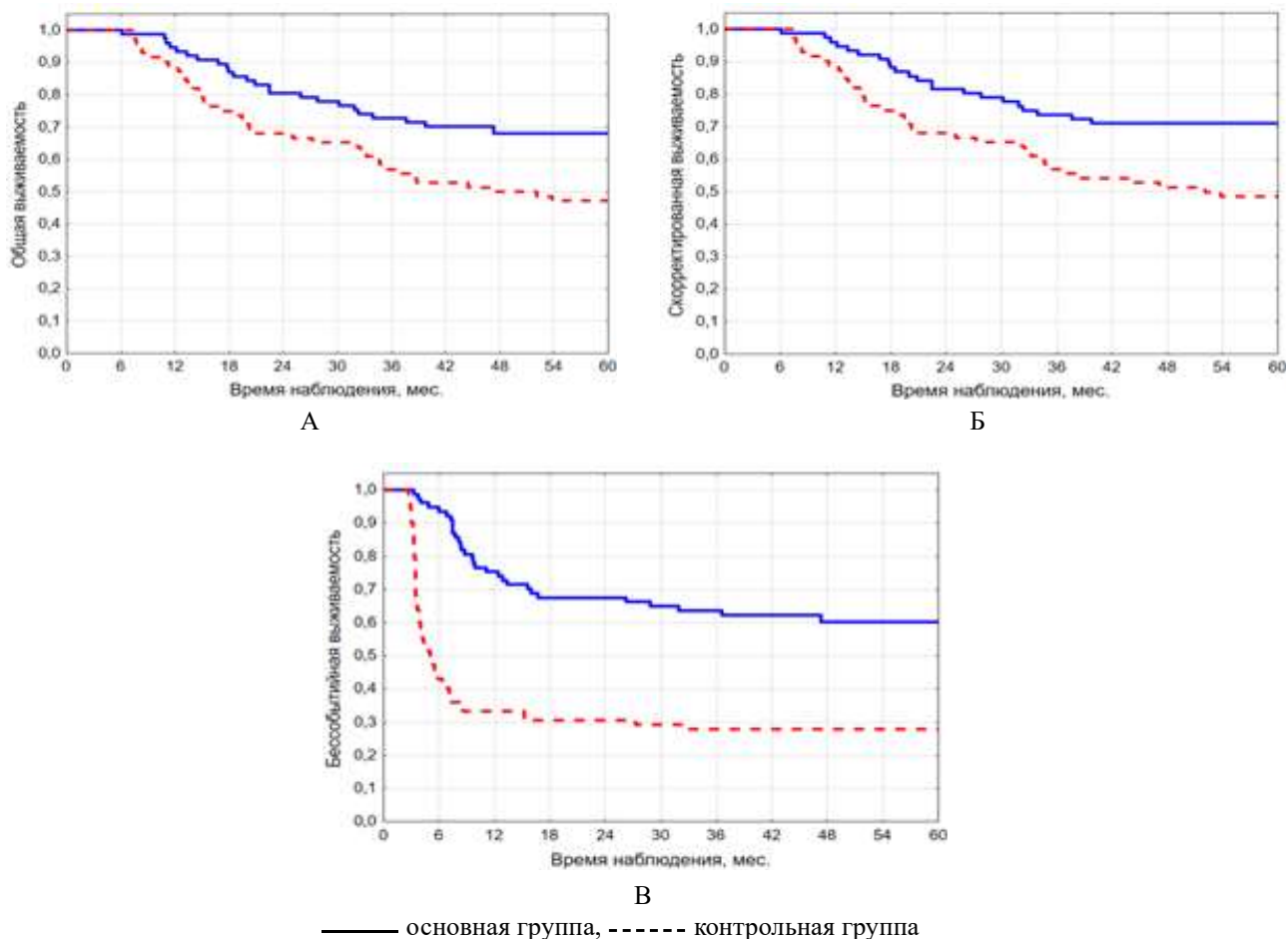


Рисунок 2 – Общая (А), скорректированная (Б) и бессобытийная (В) выживаемость пациенток с опухолями размером >4,0 см

Таблица 5 – Выживаемость пациенток с опухолями размером >6,0 см

| Срок наблюдения | Выживаемость пациенток по группам (%) |                   |                 |                    |                   |                 |
|-----------------|---------------------------------------|-------------------|-----------------|--------------------|-------------------|-----------------|
|                 | основная группа                       |                   |                 | контрольная группа |                   |                 |
|                 | общая                                 | скорректированная | бессобытийная   | общая              | скорректированная | бессобытийная   |
| 1 год           | 89,7<br>SE 5,7%                       | 89,7<br>SE 5,7%   | 65,5<br>SE 8,8% | 78,1<br>SE 7,3%    | 78,1<br>SE 7,3%   | 12,5<br>SE 5,8% |
| 4 года          | 54,1<br>SE 9,5%                       | 58,6<br>SE 9,1%   | 43,9<br>SE 9,4% | 31,3<br>SE 8,2%    | 31,3<br>SE 8,2%   | 9,4<br>SE 5,1%  |

3. При опухолях  $\leq 4$  см оба метода СЛТ показали одинаково высокие результаты. Разница в доле полных регрессий опухоли между основной и контрольной группами составила 9,6% ( $p=0,21$ ). Не получено также статистически значимых различий в показателях выживаемости.

4. При опухолях >4 см и особенно >6 см доказаны преимущества использования разработанного метода адаптивной СЛТ РШМ. Так, при

опухолях 4,1-6,0 см полная регрессия в первичном очаге достигнута в 1,9 раза ( $p<0,001$ ), и при >6 см – в 4,1 раза чаще ( $p<0,001$ ), чем при лечении стандартным методом. Увеличен показатель 4-летней ОВ на 18,1% ( $p=0,018$ ), СВ – на 19,8% ( $p=0,011$ ), БВ – на 32,5% ( $p<0,001$ ) при опухолях >4 см; для пациенток с размерами опухоли >6 см – ОВ – на 22,8% ( $p=0,034$ ), СВ – на 27,3% ( $p=0,021$ ), БВ – на 34,5% ( $p<0,001$ ) соответственно.

**Благодарность.** Авторы выражают глубокую признательность анонимным рецензентам статьи.

Научная работа выполнена в рамках задания ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» подпрограммы «Злокачественные опухоли».

**Acknowledgements.** The authors express their deep gratitude to anonymous reviewers of their article.

The research was carried out within the frames of the State Research Program (GPNI) “Scientific and technical support for the quality and accessibility of medical services”, subprogram “Malignant tumors”.

### Литература

1. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung [et al.] // CA Cancer J. Clin. 2021 May. Vol. 71, N 3. P. 209–249.
2. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : клин. протокол / И. В. Ануфреенок [и др.]. Минск : Проф. изд., 2019. 616 с.
3. Selection of treatment regimens for recurrent cervical cancer

4. / X. Chao [et al.] // Front. Oncol. 2021 Feb. Vol. 11. 618485.
4. Prognostic importance of the site of recurrence in patients with metastatic recurrent cervical cancer / T. H. Kim [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2017 Aug. Vol. 98, N 35. P. 1124–1131.
5. A postrecurrence survival-predicting indicator for cervical cancer from the analysis of 165 patients who developed recurrence / K. Yoshida [et al.] // Mol. Clin. Oncol. 2018 Feb. Vol. 8, N 2. P. 281–285.
6. Effects of chemotherapy on patients with recurrent cervical cancer previously treated with concurrent chemoradiotherapy: a retrospective multicenter survey in Japan / H. Tokunaga [et al.] // Int. J. Clin. Oncol. 2015 Jun. Vol. 20, N 3. P. 561–565.
7. Identification of potential prognostic long non-coding RNA biomarkers for predicting recurrence in patients with cervical cancer / Y. Zhang [et al.] // Cancer Manag. Res. 2020 Jan. Vol. 12. P. 719–730.
8. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study / A. Sturdza [et al.] // Radiother. Oncol. 2016 Sep. Vol. 120, N 3. P. 428–433.
9. Метод адаптивной сочетанной лучевой терапии рака шейки матки : инструкция по применению № 077-0622 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 24.11.2022 г. / Е. А. Сусллова [и др.] ; Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова. Минск, 2022. 8 с.

Поступила 21.04.2023 г.

Принята в печать 12.06.2023 г.

### References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Anufreenok IV, Artemova NA, Akhmed NN, Baranov AYu, Barmotko MA, Grachev YuN, i dr. Algorithms of diagnosis and treatment of malignant neoplasms: klin protokol. Minsk, RB: Prof izd; 2019. 616 p. (In Russ.)
3. Chao X, Song X, Wu H, You Y, Wu M, Li L. Selection of treatment regimens for recurrent cervical cancer. Front Oncol. 2021 Feb;11:618485. doi: 10.3389/fonc.2021.618485.
4. Kim TH, Kim M-H, Kim B-J, Park S-I, Ryu S-Y, Cho C-K. Prognostic importance of the site of recurrence in patients with metastatic recurrent cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 Aug;98(5):1124-1131. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.03.029.
5. Yoshida K, Kajiyama H, Utsumi F, Niimi K, Sakata J, Suzuki S, et al. A postrecurrence survival-predicting indicator for cervical cancer from the analysis of 165 patients who developed recurrence. Mol Clin Oncol. 2018 Feb;8(2):281-5. doi: 10.3892/mco.2017.1530.

6. Tokunaga H, Nakanishi T, Iwata T, Aoki D, Saito T, Nagase S, et al. Effects of chemotherapy on patients with recurrent cervical cancer previously treated with concurrent chemoradiotherapy: a retrospective multicenter survey in Japan. Int J Clin Oncol. 2015 Jun;20(3):561-5. doi: 10.1007/s10147-014-0728-9.
7. Zhang Y, Zhang X, Zhu H, Liu Y, Cao J, Li D, et al. Identification of potential prognostic long non-coding RNA biomarkers for predicting recurrence in patients with cervical cancer. Cancer Manag Res. 2020 Jan;12:719-30. doi: 10.2147/CMAR.S231796.
8. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT, Mazeron R, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. Radiother Oncol. 2016 Sep;120(3):428-33. doi: 10.1016/j.radonc.2016.03.011.
9. Suslova EA, Artemova NA, Minaylo II, Matylevich OP, Demeshko PD, Suslova VA, i dr; Resp nauch-prakt tsentr onkologii i med radiologii im NN Aleksandrova. Method of adaptive combined radiation therapy for cervical cancer: instruksiya po primeneniyu № 077-0622: utv M-vom zdravookhraneniya Resp Belarus' 24.11.2022 g. Minsk, RB; 2022. 8 p. (In Russ.)

Submitted 21.04.2023

Accepted 12.06.2023

**Сведения об авторах:**

Е.А. Сулова – аспирант заочной аспирантуры, врач-радиационный онколог радиологического отделения №3, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова,

e-mail: alena\_suslova.84@mail.ru – Елена Алексеевна Сулова;

Н.А. Артемова – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии, ученый секретарь, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова;

Л.В. Мириленко – специалист группы статистики и анализа отдела организации противораковой борьбы, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

**Information about authors:**

E.A. Suslova – correspondence postgraduate, radiation oncologist of the radiology department No.3, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus

e-mail: alena\_suslova.84@mail.ru – Elena A. Suslova;

N.A. Artemova – Doctor of Medical Sciences, professor, principal research officer of the radiation therapy laboratory, scientific secretary, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus;

L.V. Mirilenko – statistics and analysis group specialist of the department of anti-cancer fight organization, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.3.79>

## Определение прогностической длительности ремиссии бронхиальной астмы после аллергенспецифической иммунотерапии

Е.В. Сидоренко

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

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №3. – С. 79-85.

## Determination of prognostic duration of bronchial asthma remission after allergen-specific immunotherapy

A.V. Sidarenka

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

Vestnik VGMU. 2023;22(3):79-85.

---

### Резюме.

Цель исследования – оценить с помощью ROC-анализа длительность постиммунотерапевтической ремиссии (ПИТР) бронхиальной астмы (БА) после внутрикожной и сублингвально-пероральной аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ).

Материал и методы. В исследование были включены 415 пациентов отделения аллергологии Витебской областной клинической больницы со смешанной (аллергической и неаллергической) и аллергической БА в возрасте от 18 до 60 лет. Группа пациентов 1 (364 пациента) проходила лечение с помощью стандартной фармакотерапии (ФТ) и внутрикожной АСИТ бытовыми аллергенами. Группа пациентов 2 (51 пациент) получала ФТ и сублингвально-пероральную АСИТ бытовыми аллергенами. Оценивали длительность ПИТР. С помощью ROC-анализа строили прогностическую модель возникновения ПИТР 3 года для сублингвально-пероральной и внутрикожной АСИТ.

Результаты. 3-годовых курсов АСИТ было достаточно для формирования ПИТР в течение последующих 3 лет. По данным ROC-анализа модель для внутрикожной АСИТ обладает хорошим качеством (численный показатель площади под кривой (AUC)=0,782;  $p<0,001$ ), порог отсечения соответствует 1 курсу (чувствительность (Se)=99,5%; специфичность (Sp)=75%). Модель для сублингвальной АСИТ обладает очень хорошим качеством (AUC=0,8223,  $p=0,001$ ), порог отсечения соответствует 3 курсам (Se=84,6%; Sp=73,7%).

Заключение. ROC-анализ позволяет оценить прогностическую значимость моделей ПИТР для внутрикожной и сублингвально-пероральной АСИТ, провести их сравнение и применить на практике с помощью порога отсечения. По данным ROC-анализа для достижения ПИТР 3 года в случае внутрикожной высокодозовой АСИТ требовалось проведение минимум одного курса, для сублингвально-пероральной низкодозовой АСИТ – трёх курсов.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, аллергенспецифическая иммунотерапия, постиммунотерапевтическая ремиссия, ROC-анализ.

### Abstract.

Objectives. To evaluate, using ROC analysis, the duration of post-immunotherapeutic remission (PITR) of bronchial asthma (BA) after intradermal and sublingual-oral allergen-specific immunotherapy (ASIT).

Material and methods. The study included 415 patients of the allergological department of the Vitebsk Regional Clinical Hospital with mixed (allergic and non-allergic) and allergic asthma aged from 18 to 60 years. Patient group 1 (364 patients) was treated with standard pharmacotherapy (PT) and intradermal ASIT with household allergens. Patient group 2 (51 patients) received PT and sublingual-oral ASIT with household allergens. The duration of PITR was estimated. Using ROC-analysis, a predictive model for the occurrence of PITR during 3 years was built for sublingual-oral and intradermal ASIT.

Results. 3-year ASIT courses were enough for the formation of PITR over the next 3 years. According to the ROC analysis, the model for intradermal ASIT is of good quality (a numerical indicator of area under the curve (AUC) = 0.782;

$p < 0.001$ ), the cut-off threshold corresponds to 1 course (sensitivity (Se) = 99.5%; specificity (Sp) = 75%). The model for sublingual ASIT is of very good quality (AUC = 0.8223,  $p = 0.001$ ), cut-off threshold corresponds to 3 courses (Se = 84.6%; Sp = 73.7%).

Conclusions. ROC-analysis makes it possible to assess the predictive value of PITR models for intradermal and sublingual-oral ASIT, compare them and put them into practice using the cut-off threshold. According to the ROC-analysis, to achieve a 3-year PITR in case of intradermal high-dose ASIT, at least one course was required, for sublingual-oral low-dose ASIT – three courses.

Keywords: *bronchial asthma, allergen-specific immunotherapy, postimmunotherapy remission, ROC-analysis.*

## Введение

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) как основной метод патогенетической терапии бронхиальной астмы (БА) обладает высокой эффективностью, способствует возникновению иммунологической толерантности к аллергенам, приводит к снижению количества используемых пациентом препаратов для купирования симптомов, улучшению качества жизни. Несмотря на то, что накоплен значительный объем знаний об АСИТ, до настоящего времени недостаточно исследований, базирующихся на материалах, полученных из реальной клинической практики. Кроме того, оценка долгосрочных эффектов АСИТ затруднена из-за лимитированных сроков проведения клинических исследований. На этом фоне особое значение приобретают исследования эффективности различных методов АСИТ, проведенные в реальной клинической практике.

Известно, что при проведении нерандомизированных исследований в реальной клинической практике могут появляться систематические ошибки, выявляться ложные корреляции и зависимости [1]. Это ограничение диктует необходимость применения других (дополнительных) методов, позволяющих определить, могут ли результаты, наблюдаемые в рандомизированных клинических исследованиях, быть применены к более широким группам населения или следует рассмотреть и проверить другие гипотезы [2]. Метод логистической регрессии и ROC-анализ позволяют не только сравнить результаты исследований, но и оценить существующие взаимосвязи, что широко используется в области медицины.

В результате логистической регрессии можно сделать вывод о вероятности возникновения события, а с помощью ROC-анализа можно построить модель и предсказать, произойдет ли событие, используя пороговое значение (точку

отсечения). При превышении порогового значения можно считать, что событие произойдет. ROC-кривая является графическим отображением качества логистической регрессии, представляет зависимость доли правильно классифицированных положительных исходов от доли ложных положительных исходов. Чувствительность (Sensitivity, Se) – доля истинных положительных исходов, правильно классифицированных моделью. Специфичность (Specificity, Sp) – доля правильно классифицированных моделью истинно отрицательных исходов. При помощи AUC (Area Under Curve, численного показателя площади под кривой) можно оценить качество построенной модели, её прогностическую значимость. При  $0,5 < AUC < 0,6$  модель принято считать неудовлетворительной, при  $AUC = 0,7-0,8$  – качество хорошее, при  $0,8 < AUC < 0,9$  – очень хорошее, при  $AUC = 0,9-1,0$  – отличное. Порог (точка) отсечения необходим для возможности применения построенной модели на практике [3].

Цель исследования – продемонстрировать прогностическую и практическую ценность ROC-анализа при оценке длительности постиммунотерапевтической ремиссии БА после внутрикожной и сублингвально-пероральной АСИТ.

## Материал и методы

В исследование включено 415 пациентов отделения аллергологии Витебской областной клинической больницы с аллергической и смешанной БА с сенсibilизацией к бытовым аллергенам в возрасте от 18 до 60 лет. Группа 1 (364 пациента) получала высокодозовую внутрикожную АСИТ, описанную нами в более ранних публикациях [4], и стандартную фармакотерапию (ФТ) [5, 6]. Группа 2 (51 пациент) получала ФТ и низкодозовую сублингвально-пероральную АСИТ [7].

Дизайн: открытое ретроспективно-проспективное исследование в реальной клинической

практике. Продолжительность наблюдения за пациентами – 7 лет.

Оценивали длительность ПИТР (частота обострений с госпитализациями и без госпитализаций), руководствуясь общепринятым и современным определением обострений БА. Обострением считали необходимость применения системных стероидов в течение 3 и более дней, или прием системных стероидов во время визита в отделение неотложной помощи, или госпитализацию для купирования симптомов [8]. С помощью ROC-анализа строили прогностическую модель возникновения ПИТР продолжительностью 3 года для внутрикожной и сублингвально-пероральной АСИТ.

Статистические исследования. Результаты исследования обрабатывались с помощью статистического пакета Statistica 10. Применяли ранговый непараметрический дисперсионный анализ, при  $p < 0,05$  влияние было значимым. Использовали возможности ROC-анализа, определяли AUC, точки отсечения со специфичностью и чувствительностью.

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования было выявлено, что внутрикожная и сублингвально-пероральная АСИТ оказывали выраженное влияние на течение БА, приводя к ПИТР. Пациенты получали от 1 до 3 курсов сублингвально-пероральной и от 1 до 5 курсов внутрикожной АСИТ. Длительность одного курса составляла 12 месяцев.

Нами был проведен анализ числа ежегодных обострений БА у пациентов на этапах проведения внутрикожной и сублингвально-пероральной АСИТ и количества пациентов, у которых отсутствовали обострения в течение 3 лет по окончании АСИТ (табл.).

Как внутрикожная, так и сублингвально-пероральная АСИТ оказывали выраженное влияние на продолжительность ПИТР, причём к увеличению её длительности приводило увеличение количества курсов внутрикожной и сублингвальной АСИТ. Для достижения ПИТР продолжительностью в 3 года было достаточно проведения 3-х курсов АСИТ, независимо от способа введения аллергена [4, 7] (рис. 1).

Во многих клинических испытаниях результаты представлены в виде непрерывных значений и требуют процесса преобразования и интерпретации, часто в дихотомическую форму (здоров – болен, успех – неуспех). Для оценки общей диагностической эффективности теста/метода и для сравнения эффективности двух или более диагностических тестов/методов, а также для выбора оптимального порогового значения для определения наличия или отсутствия заболевания может использоваться кривая ROC [3].

С помощью ROC-анализа были построены модели и ROC-кривые зависимости ПИТР от числа курсов сублингвально-пероральной и внутрикожной АСИТ. По данным логистической регрессии и ROC-анализа был определён критический порог курсов внутрикожной и сублингвальной АСИТ для возникновения благоприятного исхода (ПИТР  $\geq 3$  лет). Для внутрикожной АСИТ значение порога соответствовало 1 курсу ( $Se=99,5\%$ ;  $Sp=75\%$ ), в соответствии с экспертной шкалой оценки значений AUC модель обладала хорошей прогностической значимостью ( $AUC=0,782$ ;  $p < 0,001$ ). Модель по данным ROC-анализа для сублингвальной АСИТ обладает очень хорошим качеством ( $AUC=0,8223$ ,  $p=0,001$ ), порог отсечения соответствует 3 курсам ( $Se=84,6\%$ ;  $Sp=73,7\%$ ) (рис. 2).

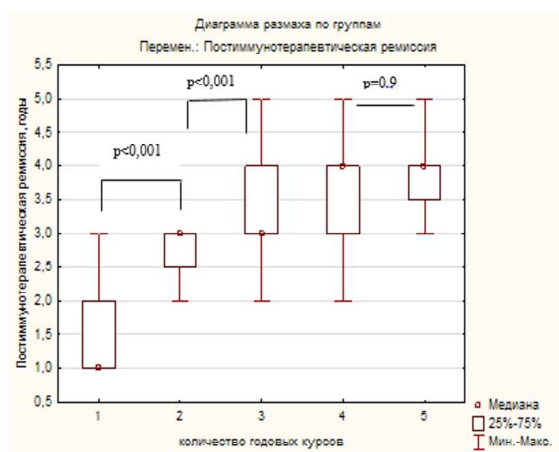
При визуальной оценке кривых можно утверждать, что обе модели обладают достаточно

Таблица – Динамика обострений бронхиальной астмы на фоне аллергенспецифической иммунотерапии

| Метод аллергенспецифической иммунотерапии, число пациентов, n       | Пациенты с обострениями бронхиальной астмы до аллергенспецифической иммунотерапии в течение года | Пациенты без обострений бронхиальной астмы после аллергенспецифической иммунотерапии в течение 3 лет |
|---|--|--|
| Внутрикожная АСИТ, n=364  | 55,5% (202/364)  | 48% (175/364)  |
| Сублингвально-пероральная аллергенспецифическая иммунотерапия, n=51 | 68,6% (35/51)  | 35,5% (18/51)  |



### Внутрикожная АСИТ



### Сублингвально-пероральная АСИТ

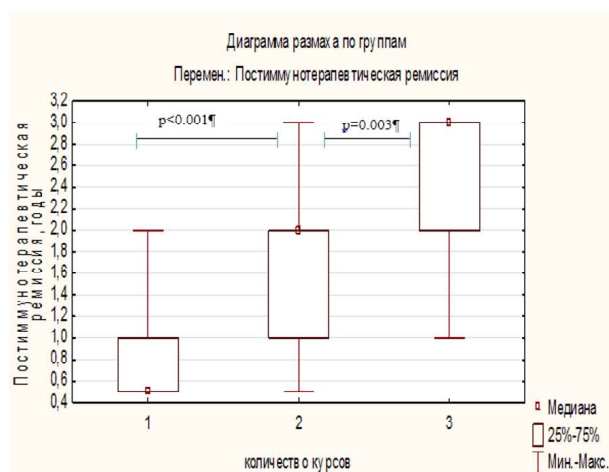
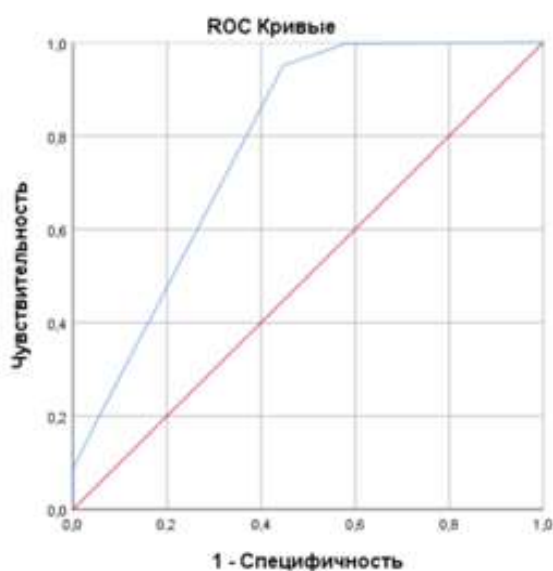
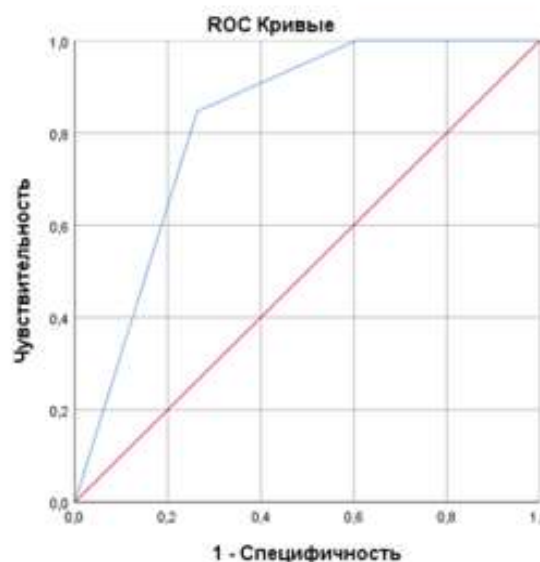


Рисунок 1 – Постиммунотерапевтическая ремиссия у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от количества курсов низкодозовой сублингвально-пероральной и высокодозовой внутрикожной аллергенспецифической иммунотерапии



ROC-кривая внутрикожной АСИТ



ROC-кривая сублингвально-пероральной АСИТ

Рисунок 2 – ROC-кривая моделей постиммунотерапевтической ремиссии при различных методах аллергенспецифической иммунотерапии

высокой чувствительностью, но модель ПИТР для сублингвально-пероральной АСИТ имеет незначительное преимущество.

Таким образом, по данным ROC-анализа для достижения ПИТР 3 года в случае внутрикожной АСИТ требовалось проведение минимум одного курса, для сублингвально-пероральной АСИТ – трёх курсов.

По данным литературных источников к текущему моменту имеется значительный объем исследований, посвящённых долгосрочной эффективности стандартных путей введения АСИТ (подкожного и сублингвального). По данным исследования, посвящённого лечению аллергического ринита и проведённого Roberts G. с соавт., известно, что АСИТ следует проводить, исполь-

зую сублингвальный метод (аллерговакцины в форме таблеток или капель) или подкожный метод, в течение как минимум трёх лет [9]. Долгосрочные рандомизированные контролируемые исследования сублингвальной АСИТ Durham S.R. с соавт. подтвердили, что метод обладает способностью модифицировать аллергическое заболевание, демонстрируя устойчивое уменьшение симптомов и снижение потребности в симптоматических лекарственных средствах в течение двух лет после прекращения лечения у пациентов с аллергическим ринитом [10]. Данные об эффективности сублингвальной АСИТ у пациентов с аллергической астмой были продемонстрированы Nolte H. с соавт. при аллергии на клещей домашней пыли, трав и пыльцу деревьев [11]. В исследовании S. Zielen с соавт. [12] было подтверждено значительное снижение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов через 2 года лечения в группе АСИТ по сравнению с контрольной группой (48,5% против 18,7%).

Альтернативный внутрикожный способ введения аллергенов менее изучен, результаты эффективности противоречивы [13]. Предполагают, что его применение может улучшить презентацию аллергена вследствие высокой плотности антигенпредставляющих дермальных дендритных клеток и эпидермальных клеток Лангерганса, позволяет использовать более низкие дозы аллергенов, которые составляют 1/10 или 1/5 доз, необходимых при подкожном или внутримышечном введении [14], что повышает безопасность лечения. Описаны устойчивые положительные эффекты в течение 2 лет после АСИТ пептидом кошачьих аллергенов (Fel d 1), вводимым внутрикожно [15], однако продолжительность внутрикожной АСИТ и период наблюдения за пациентами в большинстве проведённых до настоящего времени исследований был коротким – от 2-х недель до 1 года.

В целом, начиная с 2010 г. значительно увеличилось количество опубликованных фактических исследований в области аллергии, аллергического ринита и астмы в реальной клинической практике – со 100 до 678 в 2020 г. При этом количество исследований, посвящённых проведению АСИТ в условиях реальной клинической практики, по-прежнему невелико и увеличилось с одной опубликованной в 2010 г. работы до 24 в 2020 г. [16]. Нуо-Ин Rhyou с соавт. [17] в условиях реальной клинической практики было проведено ретроспективное исследование эффективности

иммунотерапии аллергической астмы, в котором принимали участие 117 пациентов. Была продемонстрирована высокая эффективность АСИТ (использовали аллерген клеща домашней пыли, либо его сочетание с аллергеном пыльцы или шерсти домашних животных), что проявлялось в снижении количества обострений в группе АСИТ независимо от применявшегося аллергена в сравнении с контрольной группой, не получавшей АСИТ. Доля пациентов с остро возникшим обострением была достоверно ниже в группе АСИТ, чем в группе контроля в течение первого года (8,3% против 27,9%,  $p=0,010$ ), а время достижения первого обострения было больше в группе АСИТ, чем в контрольной группе ( $18,30\pm 12,13$  мес. против  $9,57\pm 5,85$  мес.,  $p=0,053$ ). Были описаны положительные эффекты АСИТ, которые выражались в снижении дозы ингаляционных глюкокортикостероидов в группе АСИТ по сравнению с контрольной группой на протяжении всего периода исследования и сохранялись в течение 3 лет.

В Республике Беларусь нами впервые проведено исследование долгосрочной эффективности АСИТ смесью бытовых аллергенов при БА в реальной клинической практике. В нашем исследовании продолжительность наблюдения за пациентами составила 7 лет. Показано, что проведение как высокодозовой внутрикожной, так и низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ способствует снижению количества обострений астмы и их отсутствию в течение 3 лет после завершения рекомендованных курсов АСИТ.

## Заключение

ROC-анализ позволяет оценить прогностическую значимость моделей ПИТР для внутрикожной и сублингвально-пероральной АСИТ, провести их сравнение и применить на практике с помощью порога отсечения. По данным ROC-анализа для достижения ПИТР 3 года в случае внутрикожной высокодозовой АСИТ требовалось проведение минимум одного курса, для сублингвально-пероральной низкодозовой АСИТ – трёх курсов.

## Литература

1. Quality standards for real-world research. Focus on observational database studies of comparative effectiveness / N. Roche [et al.] // Ann. Am. Thorac Soc. 2014 Feb. Vol.

- 11, suppl. 2. P. S99–S104.
2. Randomized controlled trials and real life studies. Approaches and methodologies: a clinical point of view / S. Saturni [et al.] // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014 Apr. Vol. 27, N 2. P. 129–138.
3. Francis, S. N. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians / S. N. Francis // *Korean J. Anesthesiol.* 2022 Feb. Vol. 75, N 1. P. 25–36.
4. Сидоренко, Е. В. Длительность постиммунотерапевтической ремиссии при внутрикожной аллергенспецифической иммунотерапии бронхиальной астмы / Е. В. Сидоренко, Л. П. Выхристенко // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2020. № 3. С. 46–54.
5. Клинический протокол диагностики и лечения астмы: прил. 3 к приказу М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 05 июля 2012 г., № 768 // *Эталон [Электронный ресурс]* / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск, 2023.
6. 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Electronic resource] / World Health Organization. Mode of access: <https://ginasthma.org/gina-reports/>. Date of access: 12.05.2023.
7. Сидоренко, Е. В. Длительность клинического эффекта низкодозовой сублингвально-пероральной аллергенспецифической иммунотерапии бронхиальной астмы / Е. В. Сидоренко, Л. П. Выхристенко // *Журн. ГрГМУ.* 2021. № 2. С. 202–206.
8. Defining moderate asthma exacerbations in clinical trials based on ATS/ERS joint statement / J. C. Virchow [et al.] // *Respir. Med.* 2015 May. Vol. 109, N 5. P. 547–556.
9. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis / G. Roberts [et al.] // *Allergy.* 2018 Apr. Vol. 73, N 4. P. 765–798.
10. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial / S. R. Durham [at al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012 Mar. Vol. 129, N 3. P. 717–725.
11. Nolte, H. The global development and clinical efficacy of sublingual tablet immunotherapy for allergic diseases / H. Nolte, J. Maloney // *Allergol. Int.* 2018 Jul. Vol. 67, N 3. P. 301–308.
12. Zielen, S. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial / S. Zielen, P. Kardos, E. Madonini // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010 Nov. Vol. 126, N 5. P. 942–949.
13. Kawita, A. Intradermal Allergen Immunotherapy for Allergic Rhinitis: Current Evidence / K. Atipas, D. Kanjanawasee, P. Tantilipikorn // *J. Pers. Med.* 2022 Aug. Vol. 12, N 8. P. 1341.
14. Intradermal Vaccination: A Potential Tool in the Battle Against the COVID-19 Pandemic? / A. Migliore [et al.] // *Risk Manag. Healthc. Policy.* 2021 May. Vol. 14. P. 2079–2087.
15. Fel d 1-derived synthetic peptide immuno-regulatory epitopes show a long-term treatment effect in cat allergic subjects / P. Couroux [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* 2015 May. Vol. 45, N 5. P. 974–981.
16. Real-world evidence: Methods for assessing long-term health and effectiveness of allergy immunotherapy / B. Fritzching [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022 Mar. Vol. 149, N 3. P. 881–883.
17. Rhyon, H. I. Efficacy of Allergen Immunotherapy for Allergic Asthma in Real World Practice / H. I. Rhyon, Y. H. Nam // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2020 Jan. Vol. 12, N. 1. P. 99–109.

Поступила 14.04.2023 г.

Принята в печать 12.06.2023 г.

## References

1. Roche N, Reddel H, Martin R, Brusselle G, Papi A, Thomas M, et al. Quality standards for real-world research. Focus on observational database studies of comparative effectiveness. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 Feb;11 Suppl 2:S99-104. doi: 10.1513/AnnalsATS.201309-300RM.
2. Saturni S, Bellini F, Braido F, Paggiaro P, Sanduzzi A, Scichilone N, et al. Randomized controlled trials and real life studies. Approaches and methodologies: a clinical point of view. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014 Apr;27(2):129-38. doi: 10.1016/j.pupt.2014.01.005.
3. Francis SN. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol.* 2022 Feb;75(1):25-36. doi: 10.4097/kja.21209.
4. Sidorenko EV, Vykhristenko LR. Duration of post-immunotherapy remission in intradermal allergen-specific immunotherapy for bronchial asthma. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya.* 2020;(3):46-54. (In Russ.)
5. Clinical protocol for diagnosis and treatment of asthma: pril 3 k prikazu M-va zdravookhraneniya Resp Belarus', 05 iyulya 2012 g, № 768. V: Nats tsentr pravovoi inform Resp Belarus'. Etalon. Minsk, RB; 2023. (In Russ.)
6. World Health Organization. 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>. [Accessed 12th May 2023].
7. Sidorenko EV, Vykhristenko LR. Duration of Clinical Effect of Low-Dose Sublingual Oral Allergen Specific Immunotherapy for Bronchial Asthma. *Zhurn GrGМУ.* 2021;(2):202-6. (In Russ.)
8. Virchow JC, Backer V, de Blay F, Kuna P, Ljørring C, Prieto JL, et al. Defining moderate asthma exacerbations in clinical trials based on ATS/ERS joint statement. *Respir Med.* 2015 May;109(5):547-56. doi: 10.1016/j.rmed.2015.01.012.
9. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, van Wijk RG, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018 Apr;73(4):765-98. doi: 10.1111/all.13317.
10. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JGR, Rak S, Scadding GK, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Mar;129(3):717-725.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.973.
11. Nolte H, Maloney J. The global development and clinical efficacy of sublingual tablet immunotherapy for allergic diseases. *Allergol Int.* 2018 Jul;67(3):301-8. doi: 10.1016/j.alit.2018.03.008.

12. Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Nov;126(5):942-9. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.002.
13. Kawita A, Kanjanawasee D, Tantilipikorn P. Intradermal Allergen Immunotherapy for Allergic Rhinitis: Current Evidence. *J Pers Med*. 2022 Aug;12(8):1341. doi: 10.3390/jpm12081341.
14. Migliore A, Gigliucci G, Di Marzo R, Russo D, Mammucari M. Intradermal Vaccination: A Potential Tool in the Battle Against the COVID-19 Pandemic? *Risk Manag Healthc Policy*. 2021 May;14:2079-87. doi: 10.2147/RMHP.S309707. eCollection 2021.
15. Couroux P, Patel D, Armstrong K, Larché M, Hafner RP. Fel d 1-derived synthetic peptide immuno-regulatory epitopes show a long-term treatment effect in cat allergic subjects. *Clin Exp Allergy*. 2015 May;45(5):974-81. doi: 10.1111/cea.12488.
16. Fritzsching B, Contoli M, Porsbjerg C, Buchs S, Larsen JR, Freemantle N. Real-world evidence: Methods for assessing long-term health and effectiveness of allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Mar;149(3):881-3. doi: 10.1016/j.jaci.2021.12.781. Epub 2021 Dec 30.
17. Rhyon HI, Nam YH. Efficacy of Allergen Immunotherapy for Allergic Asthma in Real World Practice. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2020 Jan;12(1):99-109. doi: 10.4168/aair.2020.12.1.99.

*Submitted 14.04.2023*

*Accepted 12.06.2023*

**Сведения об авторах:**

Е.В. Сидоренко – старший преподаватель кафедры общей врачебной практики, <https://orcid.org/0000-0002-4929-7672>, e-mail: [astra-ev@yandex.ru](mailto:astra-ev@yandex.ru) – Сидоренко Елена Викторовна.

**Information about authors:**

A.V. Sidarenka – senior lecturer of the Chair of General Medical Practice, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-4929-7672>, e-mail: [astra-ev@yandex.ru](mailto:astra-ev@yandex.ru) – Alena V. Sidarenka.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.3.86>

## **Изменения спектра жирных кислот липопротеинов очень низкой плотности у пациентов с хронической почечной недостаточностью и в ранние сроки после пересадки почки**

**А.Т. Щастный, А.С. Осочук, С.С. Осочук, А.Ф. Марцинкевич**

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

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №3. – С. 86-96.

## **Changes of fatty acids spectrum of very low density lipoproteins in patients with chronic renal failure and in the early terms after kidney transplantation**

**A.T. Shchastniy, A.S. Osochuk, S.S. Osochuk, A.F. Martsinkevich**

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

Vestnik VGMU. 2023;22(3):86-96.

---

### **Резюме.**

Цель – оценить спектр жирных кислот нативных ЛПОНП у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью и в ранние сроки после пересадки почки.

Материал и методы. В группу обследуемых пациентов вошли 15 мужчин (36-60 лет) и 15 женщин (36-55 лет). В контрольную группу включены 15 здоровых мужчин и 15 здоровых женщин того же возраста. Кровь пациентов забирали перед операцией трансплантации почки, перед первым введением такролимуса, через 24 часа и на 7 сутки после трансплантации почки. Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) выделяли методом препаративного ультрацентрифугирования. Спектр жирных кислот определяли методом газовой хроматографии. Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ R version 4.0.5 (2021-03-31).

Результаты. Выявлено статистически значимое снижение содержания следующих жирных кислот у пациентов с ХПН: миристиновой (C14:0), миристолеиновой (C14:1), пентадекановой (C15:0), пентадеценовой (C15:1), пальмитиновой (C16:0), транс-изомера линолевой кислоты (C18:2n6t), арахидиновой (C20:0), эйкозодиеновой (C20:2), эруковой (C22:1), докозодиеновой (C22:2) и лигноцериновой (C24:0). Кроме того, выявлено увеличение содержания олеиновой (C18:1n9c), линолевой (C18:2n6c), арахидиновой кислоты (C20:4n6) у пациентов той же группы.

Оценка спектра жирных кислот у пациентов с терминальной почечной недостаточностью после пересадки донорской почки показала практически идентичные изменения, свидетельствующие о сохранении дисбаланса жирных кислот. Однако имелись некоторые отличия: увеличение содержания пальмитиновой кислоты (C16:0) через 24 часа и на 7 сутки после операции, снижение содержания C18:1n9t и  $\gamma$ -линоленовой кислоты (C18:3n6c). Помимо этого было обнаружено снижение соотношения насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот и рост соотношения ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот.

Заключение. Изменения спектра жирных кислот нативных ЛПОНП носили в основном негативный проатерогенный характер, вероятно, связанный, в том числе, с нарушением продукции жирных кислот микробиотом кишечника, способствующим росту инсулинорезистентности.

*Ключевые слова:* ЛПОНП, жирные кислоты, такролимус, инсулинорезистентность, пересадка почки, ХПН.

### **Abstract.**

Objectives. To evaluate the fatty acid spectrum of native very low density lipoproteins (VLDL) in patients with terminal chronic renal failure and in the early terms after kidney transplantation.

Material and methods. The study group included 15 men (36-60 years old) and 15 women (36-55 years old). The control group included 15 healthy men and 15 healthy women of the same age. Patients' blood was taken before kidney

transplantation, before the first administration of tacrolimus, in 24 hours and on day 7 after kidney transplantation. VLDL were isolated by preparative ultracentrifugation method. The spectrum of fatty acids was determined by gas chromatography. Statistical analysis was performed using the application package R version 4.0.5 (2021-03-31).

Results. A statistically significant decrease in the content of the following fatty acids was revealed in patients with CRF: myristic (C14:0), myristoleic (C14:1), pentadecanoic (C15:0), pentadecenoic (C15:1), palmitic (C16:0), trans-isomer of linoleic acid (C18:2n6t), arachidic (C20:0), eicosadienoic (C20:2), erucic (C22:1), docosadienoic (C22:2) and lignoceric (C24:0). In addition, an increase in the content of oleic (C18:1n9c), linoleic (C18:2n6c), arachidonic acid (C20:4n6) in patients of the same group was revealed. The evaluation of the spectrum of fatty acids in patients with end-stage renal failure after transplantation of a donor kidney showed almost identical changes, indicating the persistence of the imbalance of fatty acids. However, there were some differences: an increase in the content of palmitic acid (C16:0) after 24 hours and on day 7 after the operation, a decrease in the content of C18:1n9t and  $\gamma$ -linolenic acid (C18:3n6c). In addition, a decrease in the ratio of saturated and monounsaturated fatty acids and an increase in the ratio of unsaturated and polyunsaturated fatty acids were found.

Conclusions. Changes in the fatty acid spectrum of native VLDL were mainly of a negative proatherogenic nature, probably associated, among other things, with a disturbance of the production of fatty acids by the intestinal microbiota, contributing to the growth of insulin resistance.

Keywords: VLDL, fatty acids, tacrolimus, insulin resistance, kidney transplantation, CRF.

## Введение

В нашей предыдущей работе [1] у пациентов с терминальной почечной недостаточностью описана дислиппротеинемия IV типа по Фридриксену, характеризующаяся увеличением содержания триглицеридов (ТГ) совместно с холестерином (ХС) или без него в липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП) [2]. Известно, что состав ЛПОНП определяется синтетической функцией печени [3], активностью липопротеинлипаз (ЛПЛ) крови [4], скоростью обмена эфирами холестерина (ЭХС) и ТГ с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) осуществляемого белком, переносящим эфиры холестерина (БПЭХС) [5]. Также известно, что посредством БПЭХС, ЛПОНП участвуют в транспорте эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в ткани в составе ЭХС через апо-В100/Е рецептор [6]. Таким образом, наряду со снижением активности липопротеинлипаз [4], уменьшение активности БПЭХС может вносить свой вклад в развитие дислиппротеинемии IV типа, а также приводить к нарушению транспорта эссенциальных ПНЖК в ткани. В свою очередь, изменение структуры доставки эссенциальных ПНЖК в ткани способно вызвать каскад негативных изменений, потенцирующих воспалительные процессы и способствующих развитию необратимых процессов вплоть до летального исхода. В связи с этим исследование закономерностей транспорта эссенциальных ПНЖК является чрезвычайно важным. Так, в настоящее время из-

вестно, что эйкозапентаеновая кислота (C20:5n3) способна конкурировать с арахидоновой кислотой (C20:4n6) за циклооксигеназу при синтезе провоспалительных простагландинов [7] и вытесняя её из активного центра фермента, увеличивать количество резолвинов и протектинов, снижая таким образом активность воспалительного процесса [8, 9]. Eide I.A. и соавторами [10] описана обратная корреляционная зависимость между уровнем  $\omega$ 3-ПНЖК плазмы крови пациентов с трансплантированной почкой и частотой отторжения донорского органа. Вышеуказанные работы, а также ряд литературных обзоров свидетельствуют о значительной роли эссенциальных ПНЖК в метаболизме почек [11, 12]. Высокий интерес представляют и короткоцепочечные жирные кислоты, синтезирующиеся микрофлорой кишечника и способные оказать существенное влияние на метаболизм человека [13].

В связи с изложенным выше, целью нашей работы была оценка спектра жирных кислот нативных ЛПОНП у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН) и в ранние сроки после пересадки почки.

## Материал и методы

Для проведения исследования были сформированы группы пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находившихся на заместительной почечной терапии (26 – гемодиализ и 2 – перитонеальный диализ). При-

чинами хронической почечной недостаточности в 3/4 случаев был хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз, в 1/4 – сахарный диабет с исходом в нефропатию, поликистоз и гипертоническая болезнь с поражением почек. Поскольку статистический анализ исследуемых показателей не выявил статистически значимых отличий в зависимости от этиологии заболевания пациенты были объединены в одну группу для дальнейшего анализа. В группу обследуемых пациентов вошли 15 мужчин (36-60 лет) и 15 женщин (36-55 лет) второго периода зрелого возраста [14]. В группу сравнения включены по 15 здоровых мужчин и 15 здоровых женщин того же возраста. Кровь для исследований забирали в «Минском научно-практическом центре хирургии, трансплантологии и гематологии». Кровь здоровых лиц забирали в утренние часы натощак в вакутайнеры с цитратом натрия. Кровь пациентов забирали перед трансплантацией почки, перед первым введением такролимуса, через 24 часа и на 7 сутки после трансплантации почки. Плазму крови до обработки хранили в морозильной камере при температуре -200С. Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) выделяли методом препаративного ультрацентрифугирования на ультрацентрифуге Beckman Optima LE80K (США) с использованием ротора 50.4Ti [15]. Жирные кислоты метилировали метилатом натрия (ISO 5509:2000).

Спектр жирных кислот определяли на газовом хроматографе Thermo Focus GC (США), оснащенном капиллярной колонкой: 60м X 0,25мм ID-ВРХ70 0.25UM (Australia) в программе: to испарителя 200°С, to пламенно-ионизационного детектора 280°С, to термостата колонок – начальная 120°С при скорости 3°С/мин, до to 245°С, изотерма при 245°С – 5 минут (полное время анализа составило 46,66 минут). Скорость газа-носителя (He) – 1.3 мл/минуту. Идентификацию жирных кислот проводили по времени удерживания стандартных метиловых эфиров (Sigma-Aldrich). Количество оценивали в процентах от суммы площадей всех идентифицированных пиков.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ R version 4.0.5 (2021-03-31). Распределение исследуемых показателей оценивали согласно критерию Шапиро-Уилка. При соответствии Гауссовскому распределению использовались методы параметрической статистики, при несоответствии – непараметрические методы. Парное сравнение вы-

полняли с использованием критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Множественные сравнения выполняли при помощи ANOVA (в случае гетерогенности дисперсий исследуемых признаков применяли поправку Уэлча) или Н-критерия Краскела-Уоллиса. При post hoc-анализе применяли критерий Тьюки или Н-критерий Краскела-Уоллиса в модификации Данна с поправкой на множественные сравнения Бенджамини-Иекутиели. Анализ повторных измерений проводился при помощи линейных моделей со смешанными эффектами [16]. Оценка значимости отличий между уровнями фактора (период и пол) проводилась построением контрастов линейной модели [17].

## Результаты и обсуждение

Оценка спектра жирных кислот ЛПОНП пациентов с терминальной почечной недостаточностью выявила, по сравнению со здоровыми людьми группы контроля, статистически значимое снижение содержания миристиновой (С14:0), миристолеиновой (С14:1), пентадекановой (С15:0), пентадеценовой (С15:1) и пальмитиновой (С16:0) кислот ( $p < 0,001$ , табл.). Известно, что миристиновая кислота (С14:0) способна увеличивать количество мышечной изоформы диацилглицеролкиназы (ДАГКδ) [18], необходимой для стимулированного инсулином роста потребления глюкозы мышечной тканью и, таким образом, влияющего на течение диабета II типа [18]. Учитывая, что ДАГКδ участвует в биосинтезе фосфатидной кислоты [19-21], а диацилглицерол и фосфатидная кислота являются, в том числе, вторичными мессенджерами [13] изменение концентрации миристиновой кислоты и активности ДАГКδ могут сопровождаться «всерными» эффектами различной направленности. Кроме того, миристиновая кислота (С14:0) индуцирует противовоспалительные эффекты в макрофагах, стимулированных ЛПС, за счет участия ИЛ-10 [22]. Таким образом, имеющиеся в литературе сведения позволяют предположить, что у пациентов с терминальной почечной недостаточностью возможно развитие инсулинорезистентности и повышение склонности к воспалительным процессам.

Миристолеиновая кислота (С14:1) и ПНЖК, синтезируемые микробиотой кишечника и в частности *Enterococcus faecalis*, способны активировать синтез белка 1 (UCP1) бурой жировой ткани, разобщающего окислительное фосфори-

Таблица – Спектр жирных кислот ЛПОНП у пациентов с хронической почечной недостаточностью в ранние сроки после пересадки почки

| Показатель<br>р группы | Контроль   | ХПН                     |                                | Перед<br>такролимусом   | 24 часа                 | 7 сутки                 |
|------------------------|------------|-------------------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                        |            | %                       |                                |                         |                         |                         |
| C14:0<br><0,001        | 2,80±1,42  | 1,40±0,62<br><0,001(к)  |                                | 1,06±0,44<br><0,001(к)  | 1,15±0,52<br><0,001(к)  | 1,44±0,84<br><0,001(к)  |
| C14:1<br><0,001        | 0,34±0,33  | 0,12±0,11<br><0,001(к)  |                                | 0,13±0,18<br><0,001(к)  | 0,07±0,05<br><0,001(к)  | 0,10±0,08<br><0,001(к)  |
| C15:0<br><0,001        | 2,05±1,97  | 0,49±0,49<br><0,001(к)  |                                | 0,88±1,08<br>0,0072(к)  | 0,49±0,28<br><0,001(к)  | 0,50±0,37<br><0,001(к)  |
| C15:1<br><0,001        | 0,36±0,40  | 0,06±0,10<br><0,001(к)  |                                | 0,10±0,11<br>0,011(к)   | 0,03±0,01<br><0,001(к)  | 0,05±0,07<br><0,001(к)  |
| C16:0<br><0,001        | 27,58±4,15 | 22,44±3,33<br><0,001(к) |                                | 25,02±3,70              | 25,49±3,16<br><0,045(1) | 25,61±4,02<br>0,041(1)  |
| C16:1<br>0,006         | 2,80±1,28  | Ж                       | М                              | 2,10±0,74               | 2,47±0,87               | 2,63±1,09               |
|                        |            | 2,31±0,76               | 1,74±0,68<br>0,04ж<br>0,029(к) |                         |                         |                         |
| C18:1n9t<br><0,001     | 0,13±0,12  | 0,23±0,88               |                                | 0,15±0,29               | 0,05±0,08<br>0,028(к)   | 0,04±0,07<br>0,0015(к)  |
| C18:1n9c<br><0,001     | 23,26±6,39 | 30,13±5,64<br><0,001(к) |                                | 28,69±5,22<br>0,028(к)  | 31,51±3,44              | 31,72±6,09<br><0,001(к) |
| C18:2n6t<br><0,001     | 0,20±0,30  | 0,04±0,05<br>0,006 (к)  |                                | 0,06±0,06<br>0,008 (к)  | 0,03±0,02<br>0,0012(к)  | 0,06±0,09<br>0,01(к)    |
| C18:2n6c<br><0,001     | 22,00±6,62 | 28,96±6,55<br><0,001(к) |                                | 26,37±7,19<br>0,042(к)  | 27,05±3,20              | 25,92±8,29              |
| C18:3n6<br><0,001      | 0,40±0,41  | 0,24±0,18               |                                | 0,19±0,14<br>0,006(к)   | 0,17±0,17<br><0,001(к)  | 0,24±0,25<br>0,035 (к)  |
| C18:3n3<br>0,036       | 0,61±0,74  | 0,47±0,26               |                                | 0,34±0,14               | 0,38±0,16               | 0,38±0,16               |
| C20:0<br><0,001        | 1,33±1,77  | 0,26±0,61<br><0,001(к)  |                                | 0,26±0,23<br>0,015(к)   | 0,20±0,11<br>0,019(к)   | 0,21±0,31<br>0,0016(к)  |
| C20:2<br><0,001        | 1,13±1,29  | 0,40±0,54<br>0,004 (к)  |                                | 0,32±0,23<br>0,003(к)   | 0,29±0,27<br><0,001(к)  | 0,27±0,29<br><0,001(к)  |
| C20:4n6<br><0,001      | 2,05±0,86  | 2,99±1,09<br>0,003 (к)  |                                | 3,13±1,32<br>0,0018 (к) | 2,97±0,69<br>0,004 (к)  | 2,83±1,01<br>0,02 (к)   |
| C22:1n9<br>0,027       | 0,19±0,25  | 0,04±0,05<br>0,057 (к)  |                                | 0,06±0,09<br>0,04 (к)   | 0,04±0,08<br>0,012 (к)  | 0,03±0,04<br>0,015 (к)  |
| C22:2<br><0,001        | 3,12±3,04  | 0,55±1,03<br><0,001 (к) |                                | 1,20±1,98<br>0,003(к)   | 0,32±0,33<br><0,001 (к) | 0,29±0,32<br>0,004(к)   |
| C24:0<br><0,001        | 0,17±0,19  | 0,07±0,07               |                                | 0,11±0,13               | 0,06±0,03               | 0,04±0,02<br>0,0011(к)  |
| НЖК/МНЖК<br>0,02       | 2,22±0,39  | 2,12±0,36               |                                | 2,08±0,29               | 2,05±0,55<br>0,03(к)    | 1,97±0,40<br>0,01(к)    |
| НЖК/ПНЖК<br><0,001     | 2,01±0,89  | 2,06±0,70               |                                | 2,04±0,52               | 2,09±0,20<br>0,012(к)   | 2,38±1,47<br>0,007(к)   |

Примечание: статистически значимо по сравнению с к – здоровыми, 1 – ХПН, ж – женщинами.

лирование и тканевое дыхание, и таким образом стимулировать термогенез и снижать вероятность развития ожирения [23, 24]. Кроме того,

описана способность C14:1 стимулировать активность гликолиза в эритроцитах [25], что говорит о её причастности к энергетическому обмену



и в частности к метаболизму глюкозы. Описана также способность С14:1 участвовать в регуляции взаимоотношений между кишечником и печенью с участием стеарил-КоА-дегидрогеназы-1 (SCD1) [26]. Таким образом, имеющиеся в литературе сведения свидетельствуют о возможной причастности к выявленному нами снижению содержания С14:1 ЛПОП дисбаланса микробиоты кишечника, сопровождающейся нарушением взаимодействия между кишечником и печенью с возможным изменением чувствительности тканей к инсулину.

Из опубликованных данных известно, что пентадекановая кислота (С15:0) сыворотки крови человека происходит главным образом из молочных продуктов [27]. Однако имеет место менее активный источник – синтез нечетных жирных кислот (С15:0, С17:0) посредством  $\alpha$ -окисления [28]. Кроме того, для некоторых микроорганизмов кишечника человека так же свойственно продуцировать С15:0 [29]. Следует отметить, что ряд исследований демонстрирует наличие обратной связи между содержанием С15:0 и инсулинорезистентностью и сахарным диабетом II [30, 31]. Таким образом, снижение содержания С15:0 также может быть следствием дисбаланса микробиоты кишечника, способствующей развитию инсулинорезистентности.

В работе [32] продемонстрирована способность пальмитиновой кислоты (С16:0) повреждать митохондрии и индуцировать продукцию ими повышенного количества свободных радикалов. Кроме того, сравнительный анализ С16:0 и олеиновой (С18:1) кислот показал, что С16:0 индуцирует накопление липидов в клетках проксимальных канальцев почек и расценивается как медиатор прогрессирования хронической почечной недостаточности [33]. Вероятно, выявленное снижение содержания С16:0 является адаптационным механизмом защиты почек при терминальной почечной недостаточности.

Анализ содержания гексадеценной кислоты (С16:1) показал, что мужчины и женщины реагируют по-разному на терминальную почечную недостаточность по содержанию этой кислоты. У женщин содержание С16:1 было выше, чем у мужчин ( $p=0,04$ ) и не отличалось от здоровых людей. У мужчин количество С16:1 было меньше, чем у женщин, и ниже, чем у здоровых людей ( $p=0,029$ ). Известно, что в организме гексадеценные жирные кислоты представлены четырьмя изомерами – пальмитолеиновой (С16:1n7), са-

пеновой (С16:1n10), гипогейновой (С16:1n9) и пальмитовакценовой (С16:1n5) кислотами, синтез которых распределен по разным компартментам клеток. Наиболее распространенной и изученной является С16:1n7 [34]. Представленные в литературе мнения разноречивы, однако важность этой жирной кислоты подчеркивается приписываемым ей свойствам липокина [35]. В экспериментах на животных С16:1n7 продемонстрировала способность увеличивать чувствительность тканей к инсулину регулируя фосфорилирование глюкозного переносчика GLUT4 [36], усиливала активность липолиза жировой ткани [37]. Однако на людях полученные результаты не однозначны. Была выявлена связь между содержанием этой кислоты и ожирением [38], и диабетом II типа [39]. Имеют место и работы, показывающие наличие связи между С16:1n7 и повышенной чувствительностью к инсулину [40]. Таким образом, содержание С16:1n7 реагирует на терминальную почечную недостаточность по-разному. Вероятно, мужчины с терминальной почечной недостаточностью более склонны к развитию инсулинорезистентности, однако разноречивость опубликованных данных подчеркивает необходимость дополнительных исследований.

Таким образом, снижение содержания насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот у лиц с терминальной почечной недостаточностью может быть расценено как косвенное свидетельство нарушения функционирования микробиома кишечника, способствующего снижению чувствительности к инсулину. Изменения содержания С16:1n7 имело гендерные отличия.

Такая точка зрения частично подтверждается статистически значимым снижением содержания трансизомера линолевой кислоты (С18:2n6с), конъюгированной линолевой кислоты (С18:2n6t  $p=0,006$ ). Известно, что основным источником транс-жиров в организме человека являются молочные и мясные продукты жвачных животных [41]. Вместе с тем, ряд микроорганизмов кишечника человека способны продуцировать конъюгированную линолеовую кислоту [42], обладающую, в отличие от большинства трансжирных кислот, широким спектром позитивных эффектов, включающих противовоспалительное, противоопухолевое, антиатерогенное действие [43].

Таким образом, снижение содержания С18:2n6t косвенно подтверждает возможность нарушения функционирования микробиома кишечника и свидетельствует о повышении воспри-

имчивости пациентов с терминальной почечной недостаточностью к воспалительным процессам и атерогенезу.

Оценка содержания олеиновой кислоты (C18:1n9c) показала её увеличение по сравнению со здоровыми людьми ( $p < 0,001$ ). Учитывая описанное в литературе позитивное действие этой кислоты [44] можно предположить, что увеличение её содержания является компенсаторным механизмом, противостоящим проатерогенным изменениям.

Оценка содержания незаменимых ПНЖК показала статистически значимое увеличение содержания линолевой кислоты (C18:2n6c,  $p = 0,006$ ) и арахидоновой кислоты (C20:4n6,  $p = 0,003$ ). При этом содержание линоленовой кислоты (C18:3n6) было снижено с ошибкой 8,5% ( $p = 0,085$ ). Учитывая способность линолевой и линоленовой кислот преобразовываться через  $\Delta 6$  и  $\Delta 5$  – десатуразы и элонгазы в арахидоновую кислоту [45], можно предположить, что при терминальной почечной недостаточности происходит активное преобразование C18:3n6 в C20:4n6. Учитывая, что содержание  $\alpha$ -линоленовой (C18:3n3) и эйкозапентаеновой (C20:5n3) кислот было неизменным, можно заключить, что ПНЖК  $\omega 6$  ряда выигрывают конкуренцию за активный центр десатураз и элонгазы. Такая картина вероятнее всего является негативной, поскольку C20:4n6 в отличие от C20:5n3 является предшественницей провоспалительных простагландинов и потенциально способна увеличивать активность воспалительного процесса.

Дальнейший анализ изменений спектра жирных кислот показал статистически значимое снижение содержания арахидоновой (C20:0), эйкозодиеновой (C20:2), эруковой (C22:1), докозодиеновой (C22:2) и лигноцериновой (C24:0) кислот ( $p < 0,001$ ,  $= 0,004$ ,  $= 0,05$ ,  $< 0,001$  соответственно). Учитывая, что более высокие значения C20:0 и C24:0 характерны для лиц с низким уровнем атерогенеза [46], а снижение количества длинноцепочечных насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот ассоциировано с метаболическим синдромом [47], можно заключить, что выявленное снижение содержания этих жирных кислот у лиц с терминальной почечной недостаточностью является проатерогенным.

Таким образом, исходя из представленного материала можно заключить, что изменения спектра жирных кислот нативных ЛПОИП носили в основном негативный проатерогенный ха-

рактер, вероятно, связанный, в том числе, с нарушением продукции жирных кислот микробиотом кишечника, способствующим росту инсулинорезистентности. Также имеет место различная реакция у мужчин и женщин в содержании гексадеценовой (C16:1) кислоты, свидетельствующая о, вероятно, более высокой предрасположенности мужчин к инсулинорезистентности.

Оценка спектра жирных кислот у пациентов с терминальной почечной недостаточностью после пересадки донорской почки показала практически идентичные изменения, свидетельствующие о сохранении дисбаланса жирных кислот, в том числе и синтезируемых микробиотом кишечника. Вместе с тем, были выявлены и некоторые отличия. Так, через 24 часа и на 7 сутки после операции содержание пальмитиновой кислоты (C16:0) было статистически значимо увеличено по сравнению с дооперационным периодом. Учитывая способность пальмитиновой кислоты оказывать негативное действие на почечные каналцы [33] и митохондрии тканей [32], можно предположить, что данное изменение носит негативный характер.

Помимо указанного, обнаружено статистически значимое снижение содержания C18:1n9t ( $p = 0,028$ ,  $0,0015$ ), вероятно, обусловленное нарастанием нарушений в функционировании микробиоты кишечника, что также может носить негативный характер и способствовать росту инсулинорезистентности. Также отмечено уменьшение ( $p < 0,001$  и  $= 0,035$  – 24 часа и 7 сутки соответственно) содержания эссенциальной ПНЖК  $\gamma$ -линоленовой кислоты (C18:3n6c). Дополнительные изменения спектра жирных кислот привели к снижению соотношения насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот (НЖК/МНЖК  $p = 0,03$  и  $0,01$ ) и росту соотношения НЖК/ПНЖК ( $p = 0,012$  и  $0,007$ ). Поскольку соотношение НЖК/МНЖК является важным параметром, регулирующим текучесть биологических мембран, нарушение этого соотношения из-за снижения уровня МНЖК может способствовать возникновению таких заболеваний, как диабет, сердечно-сосудистые заболевания или рак [48, 49]. Кроме того, учитывая то, что это нарушение выявлено в составе ЛПОИП, можно сделать заключение об увеличении их жесткости, что может быть одной из причин нарушения взаимодействия липопротеинлипаз и развития гипертриглицеридемии, характерной для применения такролимуса [50].

Таким образом, в ранние послеоперационные сроки после пересадки почки изменения спектра жирных кислот ЛПОНП носят еще более выраженный негативный проатерогенный и проинсулинорезистентный характер.

### Заключение

Исходя из представленного материала, можно сделать следующие выводы:

1. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью наблюдаются значительные изменения спектра жирных кислот ЛПОНП, способствующие развитию инсулинорезистентности, причиной этих изменений может быть, в том числе, нарушение микробиома кишечника.

2. Уменьшение количества гексадеценовой (C16:1) кислоты у мужчин с терминальной почечной недостаточностью может увеличить их предрасположенность к инсулинорезистентности в большей степени, чем женщин.

3. В ранние сроки после трансплантации почки изменения спектра жирных кислот ЛПОНП в основном идентичны таковым у лиц с терминальной почечной недостаточностью, однако появляются дополнительные изменения, способные усилить процесс развития дислипидемии, в ряду которых наиболее важным является уменьшение соотношения НЖК/МНЖК и содержания  $\gamma$ -линоленовой кислоты (C18:3n6) как предшественницы метаболически активных дигомо-гамма-линоленовой (C20:3n6) и арахидоновой (C20:4n6) кислот.

**Информация об источнике поддержки в виде грантов.** Работа выполнялась в рамках ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки», задание 3.37 «Изучить состояние липидтранспортной и иммунной систем пациентов с пересадкой почки и обосновать подходы к их коррекции», № госрегистрации 20220305 от 16.03.2022.

**Information about the source of support in the form of grants, equipment, medicinal agents.** The research was carried out within the frames of the State Research Program (GPNI) “Translational medicine”, subprogram 4.2 “Fundamental aspects of medical science”, task 3.37 “To study the condition of lipid transport and immune systems of patients with kidney transplantation and to substantiate the

*approaches to their correction”, State Registration No. 20220305 dated 16.03.2022.*

### Литература

1. Влияние терминальной почечной недостаточности на состав нативных липопротеиновых комплексов крови мужчин и женщин / А. Т. Цастный [и др.] // Вестн. ВГМУ. 2022. Т. 21, № 6. С. 71–77.
2. Fredrickson, D. S. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia / D. S. Fredrickson, R. S. Lees // Circulation. 1965 Mar. Vol. 31, N 3. P. 321–327.
3. Feingold, K. R. Lipid and Lipoprotein Metabolism / K. R. Feingold // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2022 Sep. Vol. 51, N 3. P. 437–458.
4. Wu, S. A. Lipoprotein Lipase and Its Regulators: An Unfolding Story / S. A. Wu, S. Kersten, L. Qi // Trends Endocrinol. Metab. 2021 Jan. Vol. 32, N 1. P. 48–61.
5. The Role of Omega-3 Fatty Acids in Reverse Cholesterol Transport: A Review / A. Pizzini [et al.] // Nutrients. 2017 Oct. Vol. 9, N 10. Art. 1099.
6. Titov, V. N. Consecutive formation of the functions of high-, low-density and very-low-density lipoproteins during phylogenesis. Unique algorithm of the effects of lipid-lowering drugs / V. N. Titov, T. A. Rozhkova, A. V. Aripovsky // Ter. Arkh. 2015. Vol. 87, N 9. P. 123–131.
7. Calder, P. C. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases / P. C. Calder // Am. J. Clin. Nutr. 2006 Jun. Vol. 83, N 6, suppl. P. 1505S–1519S.
8. Further insights about the beneficial effects of n-3 fatty acids in the early molecular events of renal fibrosis in vitro / G. Priante [et al.] // J. Nephrol. 2013 Jul-Aug. Vol. 26, N 4. P. 652–659.
9. Serhan, C. N. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology / C. N. Serhan // Nature. 2014 Jun. Vol. 510, N 7503. P. 92–101.
10. Plasma levels of marine n-3 polyunsaturated fatty acids and renal allograft survival / I. A. Eide [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. 2016 Jan. Vol. 31, N 1. P. 160–167.
11. The polyunsaturated fatty acid balance in kidney health and disease: A review / M. L. Syren [et al.] // Clin. Nutr. 2018 Dec. Vol. 37, N 6, pt. A. P. 1829–1839.
12. Blood Fatty Acid Status and Clinical Outcomes in Dialysis Patients: A Systematic Review / B. H. Khor [et al.] // Nutrients. 2018 Sep. Vol. 10, N 10. Art. 1353.
13. Myristic acid selectively augments  $\beta$ -tubulin levels in C2C12 myotubes via diacylglycerol kinase  $\delta$  / H. Sakai [et al.] // FEBS Open Bio. 2022 Oct. Vol. 12, N 10. P. 1788–1796.
14. Бунак, В. В. Выделение этапов онтогенеза и хронологические границы возрастных периодов / В. В. Бунак // Совет педагогика. 1965. № 11. С. 105–119.
15. Perkins, E. G. Analysis of lipids and lipoproteins / E. G. Perkins. Champaign : American Oil Chemists’ Society, 1975. 299 p.
16. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4 / D. Bates [et al.] // J. Statistical Software. 2015. Vol. 67, N 1. P. 1–48.
17. Searle, S. R. Population Marginal Means in the Linear Model: An Alternative to Least Squares Means / S. R. Searle, F. M. Speed, G. A. Milliken // Am. Statistician. 1980 Nov. Vol. 34, N 4. P. 216–221.
18. Diacylglycerol kinase  $\delta$  phosphorylates phosphatidylcholine-specific phospholipase C-dependent, palmitic acid-containing

- diacylglycerol species in response to high glucose levels / H. Sakai [et al.] // *J. Biol. Chem.* 2014 Sep. Vol. 289, N 38. P. 26607–26617.
19. Diacylglycerol kinases: why so many of them? / F. Sakane [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* 2007 Jul. Vol. 1771, N 7. P. 793–806.
  20. Shulga, Y. V. Regulation and functions of diacylglycerol kinases / Y. V. Shulga, M. K. Topham, R. M. Epanand // *Chem. Rev.* 2011 Oct. Vol. 111, N 10. P. 6186–6208.
  21. Mérida, I. Diacylglycerol kinases: at the hub of cell signaling / I. Mérida, A. Avila-Flores, E. Merino // *Biochem. J.* 2008 Jan. Vol. 409, N 1. P. 1–18.
  22. Myristic acid reduces skin inflammation and nociception / A. J. Alonso-Castro [et al.] // *J. Food Biochem.* 2022 Jan. Vol. 46, N 1. e14013.
  23. Myristoleic acid produced by enterococci reduces obesity through brown adipose tissue activation / L. H. Quan [et al.] // *Gut.* 2020. Vol. 69, N 7. P. 1239–1247.
  24. Fedorenko, A. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria / A. Fedorenko, P. V. Lishko, Y. Kirichok // *Cell.* 2012 Oct. Vol. 151, N 2. P. 400–413.
  25. Stimulatory effect of fatty acid treatment on glucose utilization in human erythrocytes / Y. J. Duan [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* 1997 Feb. Vol. 1334, N 1. P. 89–97.
  26. SCD1 is nutritionally and spatially regulated in the intestine and influences systemic postprandial lipid homeostasis and gut-liver crosstalk / N. Burchat [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.* 2022 Sep. Vol. 1867, N 9. Art. 159195.
  27. Djoussé, L. Is plasma pentadecanoic acid a reasonable biomarker of dairy consumption? / L. Djoussé // *J. Am. Heart Assoc.* 2013 Aug. Vol. 2, N 4. e000393.
  28. Jenkins, B. A review of odd-chain fatty acid metabolism and the role of pentadecanoic Acid (c15:0) and heptadecanoic Acid (c17:0) in health and disease / B. Jenkins, J. A. West, A. Koulman // *Molecules.* 2015 Jan. Vol. 20, N 2. P. 2425–2444.
  29. *Bacteroides faecalis* sp. nov., isolated from human faeces / S. Y. Yu [et al.] // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2019 Dec. Vol. 69, N 12. P. 3824–3829.
  30. Plasma lipid profiling shows similar associations with prediabetes and type 2 diabetes / P. J. Meikle [et al.] // *PLoS One.* 2013 Sep. Vol. 8, N 9. e74341.
  31. Specific plasma lipid classes and phospholipid fatty acids indicative of dairy food consumption associate with insulin sensitivity / P. J. Nestel [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* 2014 Jan. Vol. 99, N 1. P. 46–53.
  32. Activation of the Nrf2/ARE signaling pathway protects against palmitic acid-induced renal tubular epithelial cell injury by ameliorating mitochondrial reactive oxygen species-mediated mitochondrial dysfunction / X. S. Jiang [et al.] // *Fron. Med. (Lausanne).* 2022 Sep. Vol. 9. Art. 939149.
  33. Saturated fatty acid stimulates production of extracellular vesicles by renal tubular epithelial cells / A. Cobbs [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* 2019 Aug. Vol. 458, N 1/2. P. 113–124.
  34. Roles of Palmitoleic Acid and Its Positional Isomers, Hypogeic and Sapientic Acids, in Inflammation, Metabolic Diseases and Cancer / M. A. Bermúdez [et al.] // *Cells.* 2022 Jul. Vol. 11, N 14. Art. 2146.
  35. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism / H. Cao [et al.] // *Cell.* 2008 Sep. Vol. 134, N 6. P. 933–944.
  36. Palmitoleic acid (n-7) increases white adipocytes GLUT4 content and glucose uptake in association with AMPK activation / A. Bolsoni-Lopes [et al.] // *Lipids Health Dis.* 2014 Dec. Vol. 13. P. 199.
  37. Palmitoleic acid (n-7) increases white adipocyte lipolysis and lipase content in a PPAR $\alpha$ -dependent manner / A. Bolsoni-Lopes [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013 Nov. Vol. 305, N 9. P. E1093–E1102.
  38. Fatty acid composition of adipose tissue triglycerides after weight loss and weight maintenance: the DIOGENES study / M. Kunešová [et al.] // *Physiol. Res.* 2012. Vol. 61, N 6. P. 597–607.
  39. High levels of stearic acid, palmitoleic acid, and dihomo- $\gamma$ -linolenic acid and low levels of linoleic acid in serum cholesterol ester are associated with high insulin resistance / K. Kurotani [et al.] // *Nutr. Res.* 2012 Sep. Vol. 32, N 9. P. 669–675.
  40. Circulating palmitoleate strongly and independently predicts insulin sensitivity in humans / N. Stefan [et al.] // *Diabetes Care.* 2010 Feb. Vol. 33, N 2. P. 405–407.
  41. Wahle, K. W. Conjugated linoleic acids: are they beneficial or detrimental to health? / K. W. Wahle, S. D. Heys, D. Rotondo // *Prog. Lipid Res.* 2004 Nov. Vol. 43, N 6. P. 553–587.
  42. Conjugated linoleic acid production from linoleic acid by lactic acid bacteria / S. Kishino [et al.] // *J. Am. Oil Chem. Soc.* 2002. Vol. 79. P. 159–163.
  43. Sulijaya, B. Lactobacillus-Derived Bioactive Metabolites for the Regulation of Periodontal Health: Evidences to Clinical Setting / B. Sulijaya, N. Takahashi, K. Yamazaki // *Molecules.* 2020 Apr. Vol. 25, N 9. Art. 2088.
  44. Bourre, J. M. Dose-effect of dietary oleic acid: oleic acid is conditionally essential for some organs / J. M. Bourre, O. Dumont, G. Durand // *Reprod. Nutr. Dev.* 2004 Jul-Aug. Vol. 44, N 4. P. 371–380.
  45. Sergeant, S. Gamma-linolenic acid, Dihomo-gamma linolenic, Eicosanoids and Inflammatory Processes / S. Sergeant, E. Rahbar, F. H. Chilton // *Eur. J. Pharmacol.* 2016 Aug. Vol. 785. P. 77–86.
  46. Tsou, P. L. Sex-Dimorphic Association of Plasma Fatty Acids with Cardiovascular Fitness in Young and Middle-Aged General Adults: Subsamples from NHANES 2003–2004 / P. L. Tsou, C. J. Wu // *Nutrients.* 2018 Oct. Vol. 10, N 10. Art. 1558.
  47. Proportion of nervonic acid in serum lipids is associated with serum plasmalogen levels and metabolic syndrome / Y. Yamazaki [et al.] // *J. Oleo Sci.* 2014. Vol. 63, N 5. P. 527–537.
  48. Fatty acid desaturation index in human plasma: Comparison of different analytical methodologies for the evaluation of diet effects / J. Klawitter [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* 2014 Oct. Vol. 406, N 25. P. 6399–6408.
  49. Schwingshackl, L. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease: Synopsis of the evidence available from systematic reviews and meta-analyses / L. Schwingshackl, G. Hoffmann // *Nutrients.* 2012 Dec. Vol. 4, N 12. P. 1989–2007.
  50. Tacrolimus-induced elevation in plasma triglyceride concentrations after administration to renal transplant patients is partially due to a decrease in lipoprotein lipase activity and plasma concentrations / R. Tory [et al.] // *Transplantation.* 2009 Jul. Vol. 88, N 1. P. 62–68.

Поступила 12.05.2023 г.  
Принята в печать 12.06.2023 г.

## References

- Shchastny AT, Osochuk AS, Osochuk SS, Martsinkevich AF. Effect of terminal renal failure on the composition of native blood lipoprotein complexes in men and women. *Vestn VGMU*. 2022;21(6):71-7. doi: 10.22263/2312-4156.2022.6.78. (In Russ.)
- Fredrickson DS, Lees RS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 1965 Mar;31:321-7. doi: 10.1161/01.cir.31.3.321.
- Feingold KR. Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2022 Sep;51(3):437-58. doi: 10.1016/j.ecl.2022.02.008.
- Wu SA, Kersten S, Qi L. Lipoprotein Lipase and Its Regulators: An Unfolding Story. *Trends Endocrinol Metab*. 2021 Jan;32(1):48-61. doi: 10.1016/j.tem.2020.11.005.
- Pizzini A, Lungler L, Demetz E, Hilbe R, Weiss G, Ebenbichler C, et al. The Role of Omega-3 Fatty Acids in Reverse Cholesterol Transport: A Review. *Nutrients*. 2017 Oct;9(10):1099. doi: 10.3390/nu9101099.
- Titov VN, Rozhkova TA, Aripovsky AV. Consecutive formation of the functions of high-, low-density and very-low-density lipoproteins during phylogenesis. Unique algorithm of the effects of lipid-lowering drugs. *Ter Arkh*. 2015;87(9):123-31. doi: 10.17116/terarkh2015879123-131. (In Russ.)
- Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jun;83(6 Suppl):1505S-19S. doi: 10.1093/ajcn/83.6.1505S.
- Priante G, Musacchio E, Valvason C, Clari G, Bordin L, Sartori L, et al. Further insights about the beneficial effects of n-3 fatty acids in the early molecular events of renal fibrosis in vitro. *J Nephrol*. 2013 Jul-Aug;26(4):652-9. doi: 10.5301/jn.5000193.
- Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014 Jun;510(7503):92-101. doi: 10.1038/nature13479.
- Eide IA, Jenssen T, Hartmann A, Diep LM, Dahle DO, Reisæter AV, et al. Plasma levels of marine n-3 polyunsaturated fatty acids and renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jan;31(1):160-7. doi: 10.1093/ndt/gfv339.
- Syren M-L, Turolo S, Marangoni F, Milani GP, Edefonti A, Montini G, et al. The polyunsaturated fatty acid balance in kidney health and disease: A review. *Clin Nutr*. 2018 Dec;37(6 Pt A):1829-39. doi: 10.1016/j.clnu.2017.11.019.
- Khor B-H, Narayanan SS, Chinna K, Gafor AHA, Daud ZAM, Khosla P, et al. Blood Fatty Acid Status and Clinical Outcomes in Dialysis Patients: A Systematic Review / B. H. Khor [et al.] // *Nutrients*. 2018 Sep. Vol. 10, N 10. Art. 1353.
- Sakai H, Matsumoto KI, Urano T, Sakane F. Myristic acid selectively augments  $\beta$ -tubulin levels in C2C12 myotubes via diacylglycerol kinase  $\delta$ . *FEBS Open Bio*. 2022 Oct;12(10):1788-96. doi: 10.1002/2211-5463.13466.
- Bunak VV. Vydelenie etapov ontogeneza i khronologicheskije granitsy vozrastnykh periodov. *Sovet Pedagogika*. 1965;(11):105-19. (In Russ.)
- Perkins EG. Analysis of lipids and lipoproteins. Champaign: American Oil Chemists' Society; 1975. 299 p.
- Bates D, Machler M, Bolker B, Walker SJ. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J Statistical Software*. 2015;67(1):1-48. doi: 10.18637/jss.v067.i01.
- Searle SR, Speed FM, Milliken GA. Population Marginal Means in the Linear Model: An Alternative to Least Squares Means. *Am Statistician*. 1980 Nov;34(4):216-21. doi: 10.2307/2684063.
- Sakai H, Kado S, Taketomi A, Sakane F. Diacylglycerol kinase  $\delta$  phosphorylates phosphatidylcholine-specific phospholipase C-dependent, palmitic acid-containing diacylglycerol species in response to high glucose levels. *J Biol Chem*. 2014 Sep;289(38):26607-26617. doi: 10.1074/jbc.M114.590950.
- Sakane F, Imai S, Kai M, Yasuda S, Kanoh H. Diacylglycerol kinases: why so many of them? *Biochim Biophys Acta*. 2007 Jul;1771(7):793-806. doi: 10.1016/j.bbali.2007.04.006.
- Shulga YV, Topham MK, Epanand RM. Regulation and functions of diacylglycerol kinases. *Chem Rev*. 2011 Oct;111(10):6186-208. doi: 10.1021/cr1004106.
- Mérida I, Avila-Flores A, Merino E. Diacylglycerol kinases: at the hub of cell signaling. *Biochem J*. 2008 Jan;409(1):1-18. doi: 10.1042/BJ20071040.
- Alonso-Castro AJ, Serrano-Vega R, Pérez Gutiérrez S, Isiordia-Espinoza MA, Solorio-Alvarado CR. Myristic acid reduces skin inflammation and nociception. *J Food Biochem*. 2022 Jan;46(1):e14013. doi: 10.1111/jfbc.14013.
- Quan LH, Zhang C, Dong M, Jiang J, Xu H, Yan C, et al. Myristoleic acid produced by enterococci reduces obesity through brown adipose tissue activation. *Gut*. 2020;69(7):1239-47. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319114.
- Fedorenko A, Lishko PV, Kirichok Y. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria. *Cell*. 2012 Oct;151(2):400-13. doi: 10.1016/j.cell.2012.09.010.
- Duan YJ, Murase S, Okuda J, Tamura A, Miwa I. Stimulatory effect of fatty acid treatment on glucose utilization in human erythrocytes. *Biochim Biophys Acta*. 1997 Feb;1334(1):89-97. doi: 10.1016/s0304-4165(96)00075-x.
- Burchat N, Akal T, Ntambi JM, Trivedi N, Suresh R, Sampath H. SCD1 is nutritionally and spatially regulated in the intestine and influences systemic postprandial lipid homeostasis and gut-liver crosstalk. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2022 Sep;1867(9):159195. doi: 10.1016/j.bbali.2022.159195.
- Djoussé L. Is plasma pentadecanoic acid a reasonable biomarker of dairy consumption? *J Am Heart Assoc*. 2013 Aug;2(4):e000393. doi: 10.1161/JAHA.113.000393.
- Jenkins B, West JA, Koulman A. A review of odd-chain fatty acid metabolism and the role of pentadecanoic Acid (c15:0) and heptadecanoic Acid (c17:0) in health and disease. *Molecules*. 2015 Jan;20(2):2425-44. doi: 10.3390/molecules20022425.
- Yu SY, Kim JS, Oh BS, Park SH, Kang SW, Park JE, et al. *Bacteroides faecalis* sp. nov., isolated from human faeces. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2019 Dec;69(12):3824-9. doi: 10.1099/ijsem.0.003690.
- Meikle PJ, Wong G, Barlow CK, Weir JM, Greeve MA, MacIntosh GL, et al. Plasma lipid profiling shows similar associations with prediabetes and type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013 Sep;8(9):e74341. doi: 10.1371/journal.pone.0074341.
- Nestel PJ, Straznicki N, Mellett NA, Wong G, De Souza DP, Tull DL, et al. Specific plasma lipid classes and phospholipid fatty acids indicative of dairy food consumption associate with insulin sensitivity. *Am J Clin Nutr*. 2014 Jan;99(1):46-53. doi: 10.3945/ajcn.113.071712.
- Jiang XS, Cai MY, Li XJ, Zhong Q, Li ML, Xia YF, et al.

- Activation of the Nrf2/ARE signaling pathway protects against palmitic acid-induced renal tubular epithelial cell injury by ameliorating mitochondrial reactive oxygen species-mediated mitochondrial dysfunction. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Sep;9:939149. doi: 10.3389/fmed.2022.939149.
33. Cobbs A, Chen X, Zhang Y, George J, Huang MB, Bond V, et al. Saturated fatty acid stimulates production of extracellular vesicles by renal tubular epithelial cells. *Mol Cell Biochem*. 2019 Aug;458(1-2):113-24. doi: 10.1007/s11010-019-03535-6.
  34. Bermúdez MA, Pereira L, Fraile C, Valerio L, Balboa MA, Balsinde J. Roles of Palmitoleic Acid and Its Positional Isomers, Hypogeic and Sapienic Acids, in Inflammation, Metabolic Diseases and Cancer. *Cells*. 2022 Jul;11(14):2146. doi: 10.3390/cells11142146.
  35. Cao H, Gerhold K, Mayers JR, Wiest MM, Watkins SM, Hotamisligil GS. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. *Cell*. 2008 Sep;134(6):933-44. doi: 10.1016/j.cell.2008.07.048.
  36. Bolsoni-Lopes A, Festuccia WT, Chimin P, Farias TS, Torres-Leal FL, Cruz MM, et al. Palmitoleic acid (n-7) increases white adipocytes GLUT4 content and glucose uptake in association with AMPK activation. *Lipids Health Dis*. 2014 Dec;13:199. doi: 10.1186/1476-511X-13-199.
  37. Bolsoni-Lopes A, Festuccia WT, Farias TS, Chimin P, Torres-Leal FL, Derogis PB, et al. Palmitoleic acid (n-7) increases white adipocyte lipolysis and lipase content in a PPAR $\alpha$ -dependent manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013 Nov;305(9):E1093-102. doi: 10.1152/ajpendo.00082.2013.
  38. Kunešová M, Hlavatý P, Tvrzická E, Staňková B, Kalousková P, Viguerie N, et al. Fatty acid composition of adipose tissue triglycerides after weight loss and weight maintenance: the DIOGENES study. *Physiol Res*. 2012;61(6):597-607. doi: 10.33549/physiolres.932414.
  39. Kurotani K, Sato M, Ejima Y, Nanri A, Yi S, Pham NM, et al. High levels of stearic acid, palmitoleic acid, and dihomo- $\gamma$ -linolenic acid and low levels of linoleic acid in serum cholesterol ester are associated with high insulin resistance. *Nutr Res*. 2012 Sep;32(9):669-675. doi: 10.1016/j.nutres.2012.07.004.
  40. Stefan N, Kantartzis K, Celebi N, Staiger H, Machann J, Schick F, et al. Circulating palmitoleate strongly and independently predicts insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):405-7. doi: 10.2337/dc09-0544.
  41. Wahle KW, Heys SD, Rotondo D. Conjugated linoleic acids: are they beneficial or detrimental to health? *Prog Lipid Res*. 2004 Nov;43(6):553-87. doi: 10.1016/j.plipres.2004.08.002.
  42. Kishino S, Ogawa J, Omura Y, Matsumura K, Shimizu S. Conjugated linoleic acid production from linoleic acid by lactic acid bacteria. *J Am Oil Chem Soc*. 2002;79:159-63. doi: 10.1007/s11746-002-0451-4.
  43. Sulijaya B, Takahashi N, Yamazaki K. Lactobacillus-Derived Bioactive Metabolites for the Regulation of Periodontal Health: Evidences to Clinical Setting. *Molecules*. 2020 Apr;25(9):2088. doi: 10.3390/molecules25092088.
  44. Bourre JM, Dumont O, Durand G. Dose-effect of dietary oleic acid: oleic acid is conditionally essential for some organs. *Reprod Nutr Dev*. 2004 Jul-Aug;44(4):371-80. doi: 10.1051/rnd:2004042.
  45. Sergeant S, Rahbar E, Chilton FH. Gamma-linolenic acid, Dihomo-gamma linolenic, Eicosanoids and Inflammatory Processes. *Eur J Pharmacol*. 2016 Aug;785:77-86. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.04.020.
  46. Tsou PL, Wu CJ. Sex-Dimorphic Association of Plasma Fatty Acids with Cardiovascular Fitness in Young and Middle-Aged General Adults: Subsamples from NHANES 2003-2004. *Nutrients*. 2018 Oct;10(10):1558. doi: 10.3390/nu10101558.
  47. Yamazaki Y, Kondo K, Maeba R, Nishimukai M, Nezu T, Hara H. Proportion of nervonic acid in serum lipids is associated with serum plasmalogen levels and metabolic syndrome. *J Oleo Sci*. 2014;63(5):527-37. doi: 10.5650/jos.ess13226.
  48. Klawitter J, Bek S, Zakaria M, Zeng C, Hornberger A, Gilbert R, et al. Fatty acid desaturation index in human plasma: Comparison of different analytical methodologies for the evaluation of diet effects. *Anal Bioanal Chem*. 2014 Oct;406(25):6399-408. doi: 10.1007/s00216-014-8020-4.
  49. Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease: Synopsis of the evidence available from systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients*. 2012 Dec;4(12):1989-2007. doi: 10.3390/nu4121989.
  50. Tory R, Sachs-Barrable K, Goshko CB, Hill JS, Wasan KM. Tacrolimus-induced elevation in plasma triglyceride concentrations after administration to renal transplant patients is partially due to a decrease in lipoprotein lipase activity and plasma concentrations. *Transplantation*. 2009 Jul;88(1):62-8. doi: 10.1097/TP.0b013e3181aa7d04.

Submitted 12.05.2023

Accepted 12.06.2023

**Сведения об авторах:**

А.Т. Щастный – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>;

А.С. Осочук – аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-5942-3601>,

E-mail: aos19950207@gmail.com – Осочук Александр Сергеевич;

С.С. Осочук – д.м.н., профессор, заведующий НИЛ, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-2074-3832>;

А.Ф. Марцинкевич – к.б.н., доцент кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-3655-4489>.

**Information about authors:**

A.T. Shchastniy – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>;

A.S. Osochuk – postgraduate of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-5942-3601>,  
E-mail: [aos19950207@gmail.com](mailto:aos19950207@gmail.com) – Alexander S. Osochuk;

S.S. Osochuk – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the research laboratory, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2074-3832>;

A.F. Martsinkevich – 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, <https://orcid.org/0000-0003-3655-4489>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.3.97>

## **Влияние тактики лечения пациентов с переломами нижней челюсти на показатели резистентности полости рта**

**З.К.Рахимов<sup>1</sup>, А.А. Кабанова<sup>2</sup>, С.А. Кабанова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Бухарский государственный медицинский институт, г. Бухара, Республика Узбекистан

<sup>2</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №3. – С. 97-102.

## **The influence of treatment tactics of the patients with mandibular fractures on the indices of oral cavity resistance**

**Z.K. Rakhimov<sup>1</sup>, A.A. Kabanova<sup>2</sup>, S.A. Kabanova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Republic of Uzbekistan

<sup>2</sup>Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(3):97-102.

---

### **Резюме.**

Цель исследования – оценить влияние тактики лечения на показатели резистентности полости рта при переломах нижней челюсти.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели обследован 231 пациент с диагностированными неосложненными переломами нижней челюсти (ПНЧ) без сопутствующих заболеваний. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа, в которую было включено 122 пациента с ПНЧ, и 2 группа, в состав которой вошло 109 пациентов. Пациенты группы 1 получали антибиотики цефалоспоринового ряда, симптоматическую терапию. В состав лечения пациентов группы 2 входили: азитромицин, серратиопептидаза, пиобактериофаг поливалентный секстафаг, пробиотик флорбиолакт. 15 здоровых добровольцев составили группу контроля. В динамике на 0, 1, 7, 14 и 30 сутки лечения выполнено изучение уровня лизоцима, уровня иммуноглобулина sIgA, индекса фагоцитарной активности нейтрофилов ротовой жидкости.

Результаты. Уровень лизоцима, индекс фагоцитарной активности нейтрофилов, уровень sIgA на протяжении всего периода наблюдения, начиная с момента обращения пациента и до 30 суток лечения, остается отличным от показателей здоровых лиц. При этом в группе 2 не выявлено статистически значимых отличий ( $p > 0,05$ ) при сравнении изученных показателей ротовой жидкости относительно показателей здоровых лиц.

Заключение. Схема лечения пациентов с переломами нижней челюсти, включающая в себя использование азитромицина, серратиопептидазы, пиобактериофага поливалентного секстафага, пробиотика фторбиолакта, способствует нормализации до уровня здоровых лиц уровня лизоцима, sIgA, индекса фагоцитарной активности нейтрофилов ротовой жидкости, что указывает на положительное влияние на резистентность полости рта. Следовательно, снижается вероятность развития воспалительных осложнений переломов нижней челюсти.

*Ключевые слова:* перелом нижней челюсти, комплексное лечение, резистентность, ротовая жидкость.

### **Abstract.**

Objectives. To evaluate the effect of treatment tactics on the indices of oral cavity resistance in mandibular fractures.

Material and methods. To achieve the set goal 231 patients with diagnosed uncomplicated mandibular fractures (MF) without concomitant diseases were examined. The patients were divided into 2 groups: group 1, that included 122 patients with MF, and group 2, that included 109 patients. Group 1 patients were treated with cephalosporin antibiotics, additional therapy included the administration of bifidumbacterin. The treatment of patients in group 2 included: azithromycin, serratiopeptidase, pyobacteriophage polyvalent sextaphage, probiotic florbiolact. 15 healthy volunteers constituted the



control group. In dynamics on days 0, 1, 7, 14 and 30 of treatment, the level of lysozyme, the level of immunoglobulin sIgA, and the neutrophil phagocytic activity index of the oral fluid were studied.

Results. The level of lysozyme, the index of phagocytic activity of neutrophils, the level of sIgA immunoglobulin throughout the entire observation period, starting from the moment when the patient sought medical care and up to 30 days of treatment, remains different from those of healthy individuals. At the same time, in group 2, no statistically significant differences ( $p > 0.05$ ) were found when comparing the studied indicators of the oral fluid with regard to those of healthy individuals.

Conclusions. The scheme of treatment for mandibular fractures of patients, that includes the use of azithromycin, serratiopeptidase, polyvalent sextaphage pyobacteriophage, florbiolact probiotic, contributes to the normalization of the level of lysozyme, sIgA, and the index of phagocytic activity of the oral fluid neutrophils to the level of healthy individuals, which testifies to a positive effect on the resistance of the oral cavity. Consequently, the possibility of developing inflammatory complications of mandibular fractures reduces.

*Keywords: mandibular fracture, complex treatment, resistance, oral fluid.*

## Введение

Переломы нижней челюсти не утратили своей значимости на современном этапе развития медицины, что связано с высокой частотой их встречаемости. Их доля в структуре различных поврежденных челюстно-лицевой области составляет 75-90%. При этом переломы нижней челюсти наиболее часто диагностируются у мужчин трудоспособного возраста, что определяет проблему комплексного лечения данной категории пациентов, имеющую медико-социальное и экономическое значение [1-3]. В то же время, несмотря на широкое внедрение эффективных способов хирургического и медикаментозного лечения переломов, высока частота развития их осложнений, как ранних (абсцессы, флегмоны), так и поздних (остеомиелит) [4-6].

Воспаление является результатом взаимодействия микроорганизмов и защитных сил макроорганизма. Особенности течения воспалительного процесса определяют показатели реактивности организма, которые находятся в зависимости от активности белков острой фазы, цитокинов, системы фагоцитов, механизмов специфической резистентности, от наследственных факторов, свертывающей, антиоксидантной и других систем. При этом комплексная оценка данных механизмов защиты не позволяет в полном объеме прогнозировать динамику развития воспалительного процесса. Значительную роль в патогенезе заболевания играют молекулярные и клеточные механизмы иммунной системы. В значительной степени выраженность и особенность данных изменений определяют выбор тактики профилактики, диагностики и лечения заболевания, в том числе воспалительных осложнений переломов нижней челюсти [7].

Профилактика и лечение пациентов с воспалительными осложнениями переломов челюстей должны быть направлены на ограничение распространения патологического процесса, купирование явлений воспаления и восстановление нарушенных функций организма в максимально короткий срок. При выборе лечебной тактики необходимо учитывать стадию заболевания, характер течения воспаления, вирулентность возбудителей инфекции, тип ответной реакции макроорганизма, локализацию очага поражения, сопутствующие заболевания и факторы. Терапия должна быть комплексной, включать хирургические и консервативные методы, а также систему прогнозирования течения процесса и эффективные реабилитационные мероприятия.

Таким образом, необходимо дальнейшее внедрение методов диагностики и прогнозирования, а также оценки эффективности проводимого лечения с учетом современных представлений об этиопатогенезе воспалительных осложнений переломов челюстей, что позволит повысить качество оказания медицинской помощи данной категории пациентов. Создание и внедрение в клиническую практику прогностических тестов и их систем приведут к четкому, структурированному пониманию возможных исходов заболевания. При этом выбор наиболее эффективной медикаментозной и хирургической тактики лечения переломов челюстей будет способствовать сокращению количества воспалительных осложнений травм костей лицевого черепа, длительности лечения и реабилитации в целом.

Цель исследования – оценить влияние тактики лечения на показатели резистентности полости рта при переломах нижней челюсти.

## Материал и методы

Для достижения поставленной цели обследован 231 пациент с диагностированными несложными переломами нижней челюсти (ПНЧ) без сопутствующих заболеваний. Возраст большинства пациентов варьировал в пределах 20-50 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа, в которую было включено 122 пациента с ПНЧ (115 (94,26%) мужчин и 7 (5,74%) женщин), и 2 группа, в состав которой вошло 109 пациентов (102 (93,57%) мужчины и 7 (6,43 %) женщин). 15 здоровых добровольцев, не отличающихся по полу и возрасту от пациентов, составили группу контроля. Всем пациентам проводилась комплексная терапия, включающая применение антибактериальных лекарственных средств, обезболивающих препаратов по стандартным схемам, обработку полости рта антисептиками. Пациенты группы 1 получали антибиотики цефалоспоринового ряда. В состав лечения пациентов группы 2 входили: азитромицин (500 мг 1 раз в сутки в течение 9-12 дней), сerratипептидаза (по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 7 дней), пробиотик поливалентный секстафаг (по 10,0 мл жидкости внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней), пробиотик флорбиолакт (2 раза в сутки в течение 30 дней внутрь). Сerratипептидаза – протеолитический фермент, выделенный из непатогенной кишечной бактерии *Serratia E15*, обладающий фибринолитическим, противовоспалительным, противоотечным, анальгезирующим действием. Секстафаг представляет собой фильтрат фаголизатов бактерий *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, энтеропатогенных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*; обладает способностью специфически лизировать бактерии стафилококков, стрептококков, протея, клебсиелл пневмонии, синегнойной и кишечной палочек. Пробиотик флорбиолакт включает в себя бифидобактерии и лактобактерии ацидофильные.

У пациентов обеих обследуемых групп с ПНЧ иммобилизация костных отломков проводилась ортопедическим способом посредством наложения двучелюстных назубных проволочных шин Тигерштедта с межчелюстной резиновой тягой. Было выполнено изучение отдельных иммунологических показателей ротовой жидкости: определение уровня лизоцима [8], уровня иммуноглобулина sIgA с применением набора реагентов для иммуноферментного анализа, а также индекса фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) [9]. Определение показателей в ротовой жидкости проведено в динамике на 1, 7, 14 и 30 сутки комплексного лечения пациентов.

Полученные данные подвергались статистической обработке с помощью пакета прикладных таблиц «Statistica 10.0» и «Excel». Перед использованием методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для признаков с нормальным распределением рассчитывали среднюю арифметическую (M) и стандартную ошибку средней (m).

## Результаты и обсуждение

Согласно данным, представленным в таблице 1, у пациентов группы 1 обнаружено снижение всех изучаемых показателей местного иммунитета полости рта относительно группы контроля на протяжении всего периода наблюдения ( $p < 0,05$ ). Уровень лизоцима РЖ у пациентов в день обращения составил  $11,6 \pm 0,2$  мг%, что было статистически значимо ниже, чем в группе здоровых лиц –  $18,5 \pm 0,3$  мг%. Индекс ФАН при переломе челюсти также снижался относительно контрольной группы:  $46,1 \pm 1,5\%$  и  $56,2 \pm 2,2\%$  соответственно. Содержание sIgA в РЖ пациентов в день обращения составило  $1,4 \pm 0,1$  г/л, что также ниже, чем у здоровых лиц ( $2,2 \pm 0,1$  г/л). Изменения иммунного статуса в значительной степени проявлялись в динамике лечения на 1-й и 7-й день. Так, на 7-е сутки изучаемые показатели

Таблица 1 – Показатели ротовой жидкости в динамике лечения у пациентов 1 группы

| Показатели  | Контроль       | В процессе лечения |                 |                 |                  |                  |
|-------------|----------------|--------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
|             |                | День обращения     | 1 сутки лечения | 7 сутки лечения | 14 сутки лечения | 30 сутки лечения |
| Лизоцим мг% | $18,5 \pm 0,3$ | $11,6 \pm 0,2$     | $12,1 \pm 0,1$  | $11,5 \pm 0,1$  | $12,2 \pm 0,1$   | $15,1 \pm 0,1$   |
| ФАН %       | $56,2 \pm 2,2$ | $46,1 \pm 1,5$     | $45,0 \pm 0,2$  | $41,2 \pm 0,1$  | $47,0 \pm 1,1$   | $48,2 \pm 1,1$   |
| sIgA г/л    | $2,2 \pm 0,1$  | $1,4 \pm 0,1$      | $1,3 \pm 0,1$   | $1,2 \pm 0,1$   | $1,5 \pm 0,1$    | $1,6 \pm 0,1$    |

наиболее значительно снижались относительно показателей здоровых лиц ( $p < 0,05$ ) и составляли: лизоцим –  $12,1 \pm 0,1$  мг%, ФАН –  $45,0 \pm 0,2$  %, sIgA –  $1,3 \pm 0,1$  г/л. На 14-е и 30-е сутки лечения отмечена положительная динамика относительно показателей здоровых лиц, но нельзя говорить о полном восстановлении иммунного статуса. При завершении лечения (30-й день наблюдения) уровень лизоцима составил  $15,1 \pm 0,1$  мг%, ФАН –  $48,2 \pm 1,1$  %, sIgA –  $1,6 \pm 0,1$  г/л.

Согласно проведенному анализу полученных данных (табл. 2) при завершении лечения пациентов в группе 2 не выявлено статистически значимых отличий ( $p > 0,05$ ) при сравнении показателей уровня лизоцима, индекса фагоцитарной активности нейтрофилов, уровня sIgA в ротовой жидкости относительно показателей здоровых лиц. Соответственно уровень лизоцима в группе пациентов к завершению лечения на 30-е сутки составил  $17,0 \pm 0,2$  мг%, в группе здоровых лиц данный показатель –  $18,5 \pm 0,2$  мг%. Содержание sIgA в РЖ у пациентов группы 2 ( $1,9 \pm 1,2$  г/л) также не имело статистически значимых отличий от показателя здоровых лиц –  $2,1 \pm 0,1$  г/л, как и индекс ФАН не отличался у пациентов от группы контроля, соответственно:  $54,0 \pm 1,3$  % и  $56,2 \pm 2,1$  %. Стоит отметить, что в течение первой недели (1-7 сутки) отсутствовали статистически значимые отличия показателей ротовой жидкости двух сравниваемых групп пациентов, в обеих группах выявлено снижение изучаемых показателей относительно здоровых лиц. Однако уже к 14-м суткам наблюдения уровень лизоцима в группе 2 составил  $16,1 \pm 0,1$  мг% и был выше, чем в группе 1 –  $12,2 \pm 0,1$  мг%; ФАН также был выше, чем в группе 1 ( $51,2 \pm 1,4$  % и  $47,0 \pm 1,1$  %). Аналогичные отличия выявлены и в содержании sIgA в РЖ: в группе 2 выше, чем в группе 1 –  $1,7 \pm 1,1$  г/л и  $1,5 \pm 0,1$  г/л. Следовательно, через 2 недели комплексного лечения пациентов с применением азитромицина, серратиопептидазы, секстафага, флорбиолакта проявляются первые положительные изменения показателей резистентности по-

лости рта у пациентов с переломами челюстей относительно показателей при использовании стандартной схемы лечения, которые становятся еще более значимыми к завершению лечения.

При этом относительно 1 группы пациентов на 30-е сутки лечения изученные показатели были выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов, в комплексном лечении которых применялись азитромицин, серратиопептидаза, пробиотик флорбиолакт: соответственно, в группе 2 и группе 1 уровень лизоцима составил  $17,0 \pm 0,2$  мг% и  $15,1 \pm 0,1$  мг%, НФФ –  $54,0 \pm 1,3$  % и  $48,2 \pm 1,1$  %, sIgA –  $1,9 \pm 1,2$  г/л и  $1,6 \pm 0,1$  г/л. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии применяемого комплекса лечения во 2 группе пациентов на состояние резистентности полости рта.

Ранее было выявлено, что в ответ на перелом нижней челюсти организм отвечает реакцией острофазового воспаления, сопровождающейся снижением активности лизоцима в ротовой жидкости, скорость восстановления уровня которой до показателей здоровых лиц зависит от выбранной тактики лечения [10]. Снижение фагоцитарной активности нейтрофилов имеет место при развитии воспалительных осложнений переломов челюстей, что определяет значимость нормализации данного показателя [11]. Предложенная схема комплексного лечения пациентов позволяет достичь данной цели.

## Заключение

Таким образом, на основании полученных данных можно отметить, что уровень лизоцима, индекс фагоцитарной активности нейтрофилов, уровень sIgA ротовой жидкости могут быть использованы в качестве объективных критериев состояния резистентности полости рта в процессе лечения переломов челюстей. Применение стандартного комплексного лечения пациентов с данной патологией позволяет к 30 суткам улучшить показатели ротовой жидкости, отражаю-

Таблица 2 – Показатели ротовой жидкости в динамике лечения у пациентов 2 группы

| Показатели  | Контроль       | В процессе лечения |                 |                 |                  |                  |
|-------------|----------------|--------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
|             |                | День обращения     | 1 сутки лечения | 7 сутки лечения | 14 сутки лечения | 30 сутки лечения |
| лизоцим мг% | $18,5 \pm 0,2$ | $11,5 \pm 0,3$     | $14,0 \pm 0,2$  | $12,5 \pm 0,2$  | $16,1 \pm 0,1$   | $17,0 \pm 0,2$   |
| ФАН %       | $56,2 \pm 2,1$ | $45,3 \pm 1,5$     | $48,1 \pm 1,2$  | $41,0 \pm 1,1$  | $51,2 \pm 1,4$   | $54,0 \pm 1,3$   |
| sIgA г/л    | $2,1 \pm 0,1$  | $1,4 \pm 0,1$      | $1,4 \pm 0,1$   | $1,5 \pm 1,2$   | $1,7 \pm 1,1$    | $1,9 \pm 1,2$    |

щие состояние местного иммунитета челюстно-лицевой области, однако не нормализовать его до показателей здоровых лиц. При этом схема лечения пациентов с переломами нижней челюсти, включающая в себя использование азитромицина, серратиопептидазы, пиобактериофага поливалентного секстафага, пробиотика флорбиолакта, способствует нормализации до уровня здоровых лиц уровня лизоцима, sIgA, индекса фагоцитарной активности нейтрофилов ротовой жидкости, что указывает на положительное влияние на состояние резистентности полости рта. Следовательно, снижается вероятность развития воспалительных осложнений переломов нижней челюсти, что позитивно влияет на общие сроки лечения пациентов и снижает затраты на реабилитацию.

### Литература

1. Левенец, А. А. Челюстно-лицевой травматизм как социальная, экономическая и медицинская проблема / А. А. Левенец, Н. А. Горбач, Н. Н. Фокас // Сибир. мед. обозрение. 2013. № 2. С. 13–18.
2. Елисеева, Е. В. Современные методики лечения переломов нижней челюсти / Е. В. Елисеева, С. С. Конев, Е. М. Спевак // Актуальные вопросы клинической стоматологии : сб. материалов 52-й Всерос. науч.-практ. стоматол. конф., посвящ. 110-летию со дня рождения М. М. Слуцкой и 70-летию основания отделения челюстно-лицевой хирургии в Ставропольском крае, Ставрополь, 5-7 апр. 2017 г. Ставрополь, 2017. С. 176–179.
3. The global health observatory. Explore a world of health data [Electronic resource] / World Health Organization.

### References

1. Levenets AA, Gorbach NA, Fokas NN. Maxillofacial trauma as a social, economic, and medical problem. Sibir Med Obozrenie. 2013;(2):13-8. (In Russ.)
2. Eliseeva EV, Konev SS, Spevak EM. Modern methods of treatment of mandibular fractures. V: Aktual'nye voprosy klinicheskoi stomatologii : sb materialov 52-i Vseros nauch-prakt stomatol konf, posvyashch 110-letiyu so dnya rozhdeniya MM Slutskoj i 70-letiyu osnovaniya otd-niya chelyustno-litsevoi khirurgii v Stavropol'skom krae, Stavropol', 5-7 apr 2017 g. Stavropol, RF; 2017. P. 176-9. (In Russ.)
3. World Health Organization. The global health observatory. Explore a world of health data. Available from: <https://www.who.int/data/gho>. [Accessed 12th May 2023].
4. Rakhimov ZK, Kabanova AA, Kabanova SA. Microbiological evaluation of the effectiveness of infrared radiation in the complex treatment of patients with

- Mode of access: <https://www.who.int/data/gho>. Date of access: 12.05.2023.
4. Рахимов, З. К. Микробиологическая оценка эффективности применения инфракрасного излучения в комплексном лечении пациентов с переломами нижней челюсти / З. К. Рахимов, А. А. Кabanova, С. А. Кabanova // Вестн. ВГМУ. 2022. Т. 21, № 5. С. 102–108.
  5. Современные методы остеосинтеза нижней челюсти (аналитический обзор) / А. А. Воробьев [и др.] // Вестн. ВолгГМУ. 2017. Вып. 2. С. 8–14.
  6. Артюшкевич, А. С. Ошибки и осложнения при лечении переломов нижней челюсти / А. С. Артюшкевич // Соврем. стоматология. 2016. № 4. С. 40–41.
  7. C-reactive protein concentration as a prognostic factor for inflammation in the management of odontogenic infections / R. Mirochnik [et al.] // Br. J. Oral Maxillofac. Surg. 2017 Dec. Vol. 55, N 10. P. 1013–1017.
  8. Зобанова, И. Н. Роль Миллайфа в повышении лизоцимной активности ротовой жидкости у детей-инвалидов / И. Н. Зобанова, Л. Н. Казарина, Л. В. Вдовина // Соврем. проблемы науки и образования [Электронный ресурс]. 2014. № 6. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=16289>. Дата доступа: 13.05.2023.
  9. Нестерова, И. В. Комплексное трехуровневое исследование системы нейтрофильных гранулоцитов с возможной диагностикой ИДС при различной патологии : метод. рекомендации / И. В. Нестерова, Н. В. Колесникова, Г. А. Чудилова. Краснодар, 1996. 22 с.
  10. Юань, И. Сравнительный анализ активности лизоцима и уровня цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-8) в ротовой жидкости пациентов с переломами нижней челюсти при разных способах иммобилизации / И. Юань, И. Г. Трофимов, В. Г. Аветикян // Учен. зап. СПбГМУ им. И. П. Павлова. 2010. Т. 17, № 3. С. 63–65.
  11. Effect of growth factors on antimicrobial peptides and pro-inflammatory mediators during wound healing / H. Dommisch [et al.] // Clin. Oral Investig. 2015 Mar. Vol. 19, N 2. P. 209–220.

Поступила 02.05.2023 г.

Принята в печать 12.06.2023 г.

- mandibular fractures. Vestn VGMU. 2022;21(5):102-8. (In Russ.)
5. Vorobyev AA, Fomichev EV, Mikhachenko DV, Sargsyan KA, Dyachenko DYu, Gavrikova SV. Modern methods of mandibular osteosynthesis (analytical review). Vestn VolgGMU. 2017;(Vyp 2):8-14. (In Russ.)
  6. Artyushkevich AS. Mistakes and complications in the treatment of mandibular fractures. Sovrem Stomatologiya. 2016;(4):40-1. (In Russ.)
  7. Mirochnik R, Araida S, Yaffe V, El-Naaj IA. C-reactive protein concentration as a prognostic factor for inflammation in the management of odontogenic infections. Br J Oral Maxillofac Surg. 2017 Dec;55(10):1013-7. doi: 10.1016/j.bjoms.2017.10.006.
  8. Zabanova IN, Kazarina LN, Vdovina LV. Role of Milife in increasing oral lysozyme activity in children with disabilities. Sovrem Problemy Nauki Obrazovaniya. 2014;(6). Available from: <https://science-education.ru/ru/>

- article/view?id=16289. [Accessed 12th May 2023]. (In Russ.)
9. Nesterova IV, Kolesnikova NV, Chudilova GA. A comprehensive three-level study of the neutrophilic granulocyte system with possible diagnosis of IDS in various pathologies. Krasnodar, RF; 1996. 22 p. (In Russ.)
  10. Yuan I, Trofimov IG, Avetkian VG. Comparative analysis of lysozyme activity and cytokine levels (IL-4 and IL-8) in oral fluid of patients with mandibular fractures with different methods of immobilization. Uchen Zap SPbGMU im IP Pavlova. 2010;17(3):63-5. (In Russ.)
  11. Dommisch H, Winter J, Götz W, Miesen J, Klein A, Hierse L, et al. Effect of growth factors on antimicrobial peptides and pro-inflammatory mediators during wound healing. Clin Oral Investig. 2015 Mar;19(2):209-20. doi: 10.1007/s00784-014-1239-9.

*Submitted 02.05.2023*

*Accepted 12.06.2023*

#### **Сведения об авторах:**

З.К. Рахимов – д.м.н., доцент, зав. кафедрой хирургической стоматологии, Бухарский государственный медицинский институт;

А.А. Кабанова – д.м.н., доцент, зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

E-mail: chlх.vgmu@mail.ru – Кабанова Арина Александровна;

С.А. Кабанова – к.м.н., доцент, зав. кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

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

Z.K. Rakhimov – Doctor of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Operative Dentistry, Bukhara State Medical Institute;

A.A. Kabanova – Doctor of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Maxillofacial Surgery & Operative Dentistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

E-mail: chlх.vgmu@mail.ru – Arina A. Kabanova;

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

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.3.103>

## **Наличие корпоративной культуры в учреждениях здравоохранения – необходимое условие современного лечебно-диагностического процесса**

**Д.В. Чередниченко**

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №3. – С. 103-108.

## **The presence of a corporate culture in healthcare institutions as a necessary condition for the modern medical and diagnostic process**

**D.V. Cherednichenko**

Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(3):103-108.

---

### **Резюме.**

В статье рассматривается корпоративная культура как существенный ресурс медицинской организации. Анализируются ее составляющие, дан исторический анализ этапов познания организационной культуры. Описаны ее типы, уровни, функции.

Подчеркнуто, что на первом уровне видимые особенности культуры легко обнаружить. Это язык, форма приветствия, внешний вид, рабочее место, символика, ритуалы и церемонии, принятые в учреждении. Второй уровень более глубокий. На этом уровне изучаются ценности, верования и убеждения, миссия и цели. Третий уровень описывает неосознаваемые коллективом предположения и установки, которые влияют на поведение людей: ментальность, культурные традиции, отношение к человеку и своей деятельности, влияние религиозных взглядов на организационное поведение, понимание себя и организации во временном пространстве.

Определены типы корпоративной культуры, которые зависят от особенностей, присущих ключевым менеджерам и экспертам. Особенно такие параметры, как индивидуализм – коллективизм, дистанция власти, отношение к неопределенности будущего, мужественность – женственность по признаку специфики гендерных отношений. Существуют также культура принадлежности, культура доминирования, культура регламента, культура успеха, культура согласия, культура синтеза. Доказано, что корпоративная культура формирует определенный имидж организации и ее стратегию развития. В работе уделено внимание также таким определениям, как «миссия», «цели» и «задачи» в отношении функционирования учреждений здравоохранения.

Обосновывается вывод о том, что морально-психологический климат в учреждении здравоохранения оказывает непосредственное влияние на качество оказания медицинской помощи и на инновационную деятельность медицинской организации.

*Ключевые слова:* культура, организационная (корпоративная) культура, миссия учреждения здравоохранения, компетенции медицинского персонала, мотивация, морально-психологический климат.

### **Abstract.**

The article deals with a corporate culture as a significant resource of medical institutions. Its components are analyzed, a historical analysis of the stages of organizational culture knowledge has been made. Its types, levels and functions have been described.

It has been emphasized, that at the first level visible features of culture are easy to detect. They are language, form of greeting, appearance, workplace, symbolism, rituals and ceremonies, accepted in the institution. The second level is deeper. At this level values, beliefs, convictions, mission and goals are studied. The third level describes collective unconscious assumptions and psychological attitudes that affect a person's behavior: mentality, cultural traditions, attitude

towards another person and his/her own activity, impact of religious views on organizational behavior, understanding of his/her personality and organization in time space.

The types of corporate culture that depend on the features characteristic of key managers and experts have been determined, such parameters as individualism – collectivism, power distance, attitude towards uncertainty about the future, masculinity – femininity on the basis of the specifics of gender relations being the main ones. Culture of belonging, culture of dominance, culture of regulations, culture of success, culture of agreement, culture of synthesis also exist. Corporate culture has been proved to form a certain image of the organization and its development strategy.

In this paper attention is also paid to such definitions as «mission», «goals», tasks» in relation to the functioning of healthcare institutions. The conclusion is substantiated that the moral and psychological climate in a healthcare institution has a direct impact on the quality of medical care and innovative activity of a medical organization.

*Keywords: culture, organizational (corporate) culture, mission of a healthcare institution, competencies of medical personnel, motivation, moral and psychological climate.*

## Введение

В последние годы вопросы корпоративной культуры организаций, в том числе медицинских, привлекают пристальное внимание менеджеров (управленцев) [1-7].

Наличие корпоративной культуры в организации рассматривается как значимый стратегический инструмент, позволяющий сформировать коллектив, ориентировать людей на цели и результаты медицинской деятельности, мобилизовать инициативу, мотивировать качество оказания медицинской помощи [3, 8]. В условиях оптимизации деятельности системы здравоохранения управленческие кадры испытывают определенные трудности, связанные с формированием и развитием корпоративной культуры медицинских организаций [8].

Многие исследователи отмечают, что современная медицинская культура все больше интегрируется в целостную систему мировой медицинской культуры, сохраняя при этом специфические особенности во всех своих конкретных формах – от профессиональной до индивидуальной [6, 8-11].

Целью данной работы стал анализ многокомпонентного характера корпоративной культуры посредством проработки литературных источников по данной проблематике и формулированием выводов на основании полученных результатов.

Культура является особым социальным механизмом, накапливающим знания и навыки поведения людей, выполняющим задачи идентификации и стабилизации любой стандартной и нестандартной ситуации в организации [6, 7, 12, 13].

Впервые термин «корпоративная культура» был использован немецким фельдмаршалом

Мольтке в XIX веке при составлении правил поведения офицерской «корпорации» [14].

Первые научные исследования в области корпоративной культуры были проведены в 30-х годах XX века в США группой исследователей под руководством Э. Мэйо. В ходе реализации проекта определено влияние психологических и социальных факторов на повышение производительности труда [7, 14, 15].

Эдгар Шейн был в числе первых американских исследователей, который в 1986 году обосновал строение организационной культуры и предложил ее трехуровневую модель. Часто ее сравнивают с феноменом «айсберга», поскольку внешне мы наблюдаем только незначительную часть организационной культуры, при этом ее глубинные основы скрыты в самой организации и не очевидны на первый взгляд. Трехуровневая модель состоит из поверхностного, внутреннего и глубинного уровней [16]. Э.Шейн предлагает описывать структуру корпоративной культуры организации по нескольким уровням. При этом поверхностный уровень представляет объективную культуру, а подповерхностный и глубинный субъективную культуру.

На первом (поверхностном) уровне – это язык, форма приветствия, внешний вид, рабочее место, символика, ритуалы и церемонии, принятые в организации. Заметим, что без знания более глубоких уровней сложно дать комплексную оценку корпоративной культуре организации в целом [16].

Второй уровень (подповерхностный) – более глубокий. В ходе его реализации изучаются ценности, верования и убеждения, миссия и цели, разделяемые всеми членами организации во взаимосвязи с отражением этих ценностей с элемен-

тами первого уровня. Ценности второго уровня выполняют функцию внутреннего регулирования поведения членов организации, поскольку поведение сотрудников может не отвечать заявленным ценностям.

Третий (глубинный) уровень описывает неосознаваемые членами коллектива предположения и установки, которые направляют поведение людей. Это ментальность, культурные традиции, отношение к человеку и своей деятельности, влияние религиозных взглядов на организационное поведение, понимание себя и организации во временном пространстве [11].

Автор [16] дает определение культуре как набору базовых представлений, которые определяют, на что именно необходимо обращать внимание, в чем состоит смысл тех или иных предметов и явлений, какие действия следует предпринимать в той или иной ситуации. Значимое влияние на базовые представления оказывает национальная культура [16].

Согласно Герту Хофштеду культура организаций представляет собой коллективный образ мыслей и поведенческих реакций, которые отличают одну организацию от другой. Для отнесения корпоративной культуры к какому-либо типу Г. Хофшted [11] выделяет несколько параметров, применяя которые, можно определить тип корпоративной культуры с учетом особенностей управления организацией. Так, согласно мнению Г.Хофштеда, тип корпоративной культуры зависит от особенностей, присущих ключевым менеджерам и экспертам. Он описывает такие параметры, как: «...индивидуализм – коллективизм. На шкале индивидуализации и коллективизма крайние значения – «абсолютное подчинение существующим интересам коллектива» и «превосходство личных интересов над коллективными». Параметр указывает на тесноту связей между сотрудниками, их готовность к совместной работе для достижения единой цели.

Дистанция власти. Указывает на степень неравенства и влияния при принятии важных решений. Отношение к неопределенности будущего. Чем нейтральнее отношение к неопределенности будущего в социуме, тем проще сотрудники компании переносят ситуации, связанные с определенными рисками.

Мужественность – женственность. Демонстрирует устоявшиеся в определенной культуре социальные роли для представителей разных полов. Это оказывает существенное влияние на

восприятие сотрудника как представителя определенной профессии и эффективность его работы. Временной горизонт ориентации на будущее. Для стабильных и перспективных проектов характерны далеко идущие планы с четким расчетом рисков и возможных успехов. Тогда как нестабильные компании больше ориентированы на сиюминутную прибыль...».

Применяя подходы, предложенные Хофшtedом Г., управленцы «...получают возможность оценить разновидность сформированных в коллективе отношений, перспективы сотрудничества с партнерами из разных стран и грамотно спланировать стратегию развития...» [10, 11].

Исследования в области корпоративной культуры, выполненные Д.Э. Беком и соавт. (2010), позволили сформировать и описать новые типы культур организации [17].

Важным выводом, сделанным авторами в результате исследования, следует считать указание на то, что тип сложившейся культуры организации напрямую зависит от этапа развития компании (становление, развитие, функционирование). И это, в конечном итоге, определяет ценность компании для каждого ее сотрудника.

Согласно теории Бека Д.Э. и соавт., существуют следующие типы корпоративной культуры: «...культура принадлежности (коллектив – единая семья, где на первое место ставят комфорт психологического климата);

– культура доминирования (в приоритете сила и власть, данная лидером);

– культура регламента (в основе – нормы и правила, для принятия решения требуется целая цепочка согласований, что создает бюрократические проблемы);

– культура успеха (основная ценность – результат, в почете те, кому удастся добиться успеха, демонстрируя высокие показатели и эффективную работу);

– культура согласия (основа – идея синергии, а главная ценность – способность сотрудников достигать консенсуса при решении важных вопросов);

– культура синтеза (сотрудники оценивают с позиций профессионализма и креативности подхода к решению поставленной задачи, умения работать в команде)...».

Сформированная корпоративная этика и корпоративная культура, с одной стороны, отражают процессы, протекающие внутри коллектива, с другой – связаны со стратегиями развития, сфор-



мулированными и утвержденными руководством [10, 11, 17].

Корпоративная культура выполняет ряд важных функций:

- формирует определенный имидж организации за счет постепенного синтеза отдельных элементов культуры в единое целое, оказывающее эмоциональное воздействие на людей и их позитивное отношение к организации;

- определяет миссию, философию, цели деятельности организации, создает основу мотивации профессиональной деятельности, стимулирует в людях активность, стремление к самореализации;

- формирует стратегию развития организации, регламентирует управленческую деятельность, способствует идентификации работников с организацией, воспитывает чувство преданности и гордости, сопричастности к деятельности организации;

- укрепляет систему социальной стабильности, облегчает процессы адаптации, поддерживает необходимые правила и нормы целесообразного поведения работников, их взаимоотношений, контактов с внешним миром, что является гарантией стабильности организации [9].

Корпоративная культура объединяет сотрудников организации, побуждает их следовать миссии организации, достигать ее единых целей и выполнять задачи.

В менеджменте общепризнанным является утверждение, что процесс определения стратегии компании должен начинаться с формулирования ее миссии. Миссия организации включает в себя краткое описание деятельности, основную общую цель и четко сформулированную причину самого ее существования [1].

Существует широкое и узкое понимание миссии. Широкий подход заключается в стремлении обеспечить максимальный стратегический потенциал и гибкость; определяет миссию в общих терминах и избегает жесткой привязки стратегии компании к какой-либо ограниченной номенклатуре производимой продукции или услуги, группе потребителей или управленческой технологии. К достоинствам широкого подхода следует отнести достижение стратегических преимуществ за счет широкого ассортимента предлагаемой продукции, ориентации на многочисленные сегменты рынка и группы потребителей, гибкость в управлении и изменениях. Недостатком подхода является фактически деспециализация,

размывание рыночного фокуса и имиджа компании, падение эффективности управления из-за неопределенности и организационной нестабильности. Узкий подход, с одной стороны, позволяет избежать ряда недостатков, присущих широкому подходу, т.к. повышает эффективность за счет специализации, делает более определенными рыночную и потребительскую ориентации предприятия, но, с другой стороны, сужает перспективы развития только рамками имеющейся специализации и снижает гибкость реакции предприятия на рыночную ситуацию, возможность производства непрофильной продукции, обслуживания новых клиентов [1].

Миссия выполняет две важнейшие функции – внешнюю и внутреннюю. Внешняя функция миссии заключается в предоставлении субъектам внешней среды объективной информации о философии и предназначении организации; средствах, которые она использует в своей деятельности; ресурсах, которыми располагает; имидже, который формирует; нравственности, которой придерживается; коммуникативных средствах, с помощью которых взаимодействует с партнерами, конкурентами и потребителями. Внутренняя функция миссии – способствовать единению и сплоченности организации, сопряжению целей предприятия и целей сотрудников с организацией, формированию благоприятного внутриорганизационного климата, расширению мотивации, обеспечению преемственности целей при выработке стратегии предприятия [18].

Цели – это конкретное состояние отдельных характеристик организации, достижение которых является для нее желательным в процессе ее деятельности [2].

Планируемые цели могут быть как краткосрочными, так и долгосрочными. Первые направлены на немедленное получение желаемых результатов, вторые – заставляют предпринимать усилия, что необходимо сделать сейчас, чтобы укрепить положение фирмы и улучшить показатели работы в долгосрочной перспективе. Как правило, когда предстоит выбор между достижением долгосрочных или краткосрочных целей, преимущество должны иметь долгосрочные цели [5].

Наиболее значимыми характеристиками корпоративной культуры организации являются: стиль управления, методы совместной деятельности работников, система организационных коммуникаций, отношение к полномочиям и ответственности, деловая этика и деловой этикет,

традиции организации, корпоративные нормы и стандарты поведения (требования к рабочему месту, работе с документацией и базами данных, уровню профессиональной квалификации и обучению, поведению в конфликтных ситуациях, отношению к коллегам и пациентам и пр.) [4, 13].

Необходимость наличия устойчивой корпоративной культуры в учреждениях здравоохранения продиктовано особенностями работы персонала, в первую очередь, медицинского.

Труд работников здравоохранения характеризуется высокой степенью напряженности, ответственности, обязательным наличием целого ряда компетенций (профессиональных, коммуникативных, этико-деонтологических, правовых). Врачи и медицинские сестры обязаны постоянно повышать свой уровень компетентности, передавать опыт молодым, начинающим работу, коллегам (наставничество); принимать мгновенные решения в экстренных ситуациях, нередко идти на обоснованный риск; планировать свою работу и предусматривать возможность ее корректировки с учетом изменившихся обстоятельств.

Наличие в организациях высокотехнологичного оборудования, дающего возможность выполнять вмешательства на современном уровне, требует особой осторожности, ответственности и оптимальности при его использовании. Только команда компетентных профессионалов способна справиться с серьезными задачами, стоящими перед ними.

### Заключение

Качество оказания медицинской помощи напрямую зависит от морально-психологического климата в организации здравоохранения. Сплоченный общностью целей и задач коллектив, имеющий собственные традиции, ритуалы, идеологию, налаженный механизм материального и нематериального стимулирования, в котором каждый работник уверен в оказании помощи и поддержке со стороны коллег; руководимый сильным, уверенным, харизматичным и высокопрофессиональным лидером. В таком коллективе редко возникают деструктивные конфликты, уровень напряженности и тревожности сотрудников невысокий, степень стрессоустойчивости адекватная и, как следствие, низкие показатели эмоционального выгорания. Все вышесказанное создает внутреннюю высокую культуру учреждения здравоохранения и заслуженный имидж среди населения.

### Литература

1. Антонов, В. Маркетинг. Специальные выпуски. Общий менеджмент : (учеб. пособие) / В. Антонов, Г. Серебрякова. Москва : Центр маркетинговых исследований и менеджмента, 2006. 112 с.
2. Виханский, О. С. Менеджмент : учебник / О. С. Виханский, А. И. Наумов. 4-е изд., перераб. и доп. Москва : Экономика, 2006. 670 с.
3. Волкогонова, О. Д. Управленческая психология / О. Д. Волкогонова, А. Т. Зуб. Москва : ФОРУМ-ИНФРА-М, 2009. 352 с.
4. Занковский, А. Н. Организационное лидерство в пространстве организационной культуры / А. Н. Занковский // Изв. Рос. гос. пед. ун-та им. А. И. Герцена. 2012. № 145. С. 72–81.
5. Томпсон, А. А. Стратегический менеджмент. Искусство разработки и реализации стратегии : учебник для вузов / А. А. Томпсон, А. Дж. Стрикленд ; пер. с англ. под ред. Л. Г. Зайцева, М. И. Соколовой. Москва : Банки и биржи : ЮНИТИ, 1998. 576 с.
6. Hogg, M. Friendship and group identification: a new look at the role of cohesiveness in groupthink / M. Hogg, S. Hains // Eur. J. Soc. Psychol. 1998. Vol. 28, N 3. P. 323–341.
7. Pfeffer, J. Managing with Power Politics and Influence in Organizations / J. Pfeffer. Boston : Massachusetts, 1992. 404 p.
8. Влияние деловой этики менеджмента на развитие организационной культуры медицинской организации / Е. П. Жаворонков [и др.] // Медицина и образование в Сибири. 2013. № 3. С. 17–21.
9. Задворная, О. Л. Формирование и развитие корпоративной культуры медицинских организаций / О. Л. Задворная, В. А. Алексеев, К. Н. Борисов // МИР (Модернизация. Инновации. Развитие). 2016. Т. 7, № 3. С. 142–149.
10. Палевская, С. А. Классификация типов корпоративной культуры организации (исторические аспекты) / С. А. Палевская, М. В. Боброва // Бюл. Нац. науч.-исслед. ин-та обществ. здоровья им. Н. А. Семашко. 2019. № 3/4. С. 65–77.
11. Hofstede, G. Cultures and Organizations: Software of the Mind / G. Hofstede, G. J. Hofstede, M. Minkov. New York : McGraw-Hill, 2010. 576 p.
12. Жуков, Е. А. Концептуальные основы эффективной социально-экономической политики государства / Е. А. Жуков // МИР (Модернизация. Инновации. Развитие). 2016. № 1. С. 136–140.
13. Корпоративная культура и лидерство : пер. с англ. Москва : Альпина Бизнес Букс, 2008. 160 с.
14. Камерон, К. Диагностика и изменение организационной культуры / К. Камерон, Р. Куинн ; под науч. ред. И. В. Андреевой. Санкт-Петербург : Питер, 2001. 320 с.
15. Слинкова, О. К. Управление организационной культурой / О. К. Слинкова, Е. Г. Грудистова // Вестн. Южно-Урал. гос. ун-та. 2009. № 21. С. 64–74.
16. Шейн, Э. Организационная культура и лидерство / Э. Шейн ; под науч. ред. В. А. Спивака. Санкт-Петербург : Питер, 2002. 336 с.
17. Бек, Д. Спиральная динамика: управляя ценностями, лидерством и изменениями в XXI веке / Д. Бек, К. Кован. Москва : Best Business Books, 2010. 424 с.
18. Хангер, Дж. Д. Основы стратегического менеджмента / Дж. Д. Хангер, Т. Л. Уилен. 4-е изд. Москва : Юнити-Дана, 2008. 320 с.

Поступила 13.05.2023 г.

Принята в печать 12.06.2023 г.

## References

1. Antonov V, Serebryakova G. Marketing. Special issues. General Management: (uchebn. posobie). Moscow, RF: Tsentr marketingovykh issledovaniy i menedzhmenta, 2006; 112 p. (In Russ.)
2. Vikhanskiy OS, Naumov AI. Management: uchebnik. 4-e izd, pererab. i dop. Moscow, RF: Ekonomist"; 2006. 670 p. (In Russ.)
3. Volkogonova OD, Zub AT. Managerial Psychology. Moscow, RF: FORUM-INFRA-M; 2009. 352 c. (In Russ.)
4. Zankovskiy AN. Organizational leadership in the space of organizational culture. Izv Ros Gos Ped Un-ta im AI Gertsena. 2012;(145):72-81. (In Russ.)
5. Tompson AA, Striklend ADzh; Zaytsev LG, Sokolova MI, red. Strategic Management. The Art of Strategy Development and Implementation: uchebnik dlya vuzov. Moskva, RF: Banki i birzhi: YuNITI; 1998. 576 p. (In Russ.)
6. Hogg M, Hains S. Friendship and group identification: a new look at the role of cohesiveness in groupthink. Eur J Soc Psychol. 1998;28(3):323-41. doi: 10.1002/(SICI)1099-0992(199805/06)28:3<323::AID-EJSP854>3.0.CO;2-Y.
7. Pfeffer J. Managing with Power Politics and Influence in Organizations. Boston: Massachusetts; 1992. 404 p.
8. Zhavoronkov EP, Kim YuO, Kulikova NV, Nikolaeva TG. Influence of Business Management Ethics on the Development of Organizational Culture in a Medical Organization. Meditsina Obrazovanie Sibiri. 2013;(3):17-21. (In Russ.)
9. Zadornaya OL, Alekseev VA, Borisov KN. Formation and development of corporate culture of medical organizations. MIR Modernizatsiya Innovatsii Razvitie. 2016;7(3):142-9. doi:10.18184/2079-4665.2016.7.3.142.149. (In Russ.)
10. Palevskaya SA, Bobrova MV. Classification of types of corporate culture of the organization (historical aspects). Byul Nats Nauch-issled In-ta Obshchestv Zdorov'ya im NA Semashko. 2019;(3-4):65-77. (In Russ.)
11. Hofstede G, Hofstede GJ, Minkov M. Cultures and Organizations: Software of the Mind. New York: McGraw-Hill; 2010. 576 p.
12. Zhukov EA. The conceptual foundations of an effective socio-economic policy of the state. MIR Modernizatsiya Innovatsii Razvitie. 2016;(1):136-40. (In Russ.)
13. Corporate Culture and Leadership: per s angl. Moscow, RF: Al'pina Biznes Buks; 2008. 160 p. (In Russ.)
14. Kameron K, Kuinn R; Andreeva IV, red. Diagnosing and changing organizational culture. St. Petersburg, RF: Piter; 2001. 320 p. (In Russ.)
15. Slinkova OK, Grudistova EG. Organizational culture management. Vestn Yuzhno-Ural Gos Un-ta. 2009;(21):64-74. (In Russ.)
16. Sheyn E, Spivak VA, red. Organizational Culture and Leadership. St. Petersburg, RF: Piter; 2002. 336 p. (In Russ.)
17. Bek D, Kovan K. Spiral Dynamics: Managing Values, Leadership, and Change in the 21st Century. Moscow, RF: Best Business Books; 2010. 424 p. (In Russ.)
18. Khanger DzhD, Uilen TL. Fundamentals of strategic management. 4-e izd. Moskva, RF: Yuniti-Dana; 2008. 320 p. (In Russ.)

*Submitted 13.05.2023*

*Accepted 12.06.2023*

### Сведения об авторах:

Д.В. Чередниченко – врач-организатор здравоохранения, зам. директора по медицинской экспертизе и реабилитации, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, e-mail: zmicer75@yandex.by – Чередниченко Дмитрий Владимирович.

### Information about authors:

D.V. Cherednichenko – doctor-organizer of healthcare, deputy director for medical expertise and rehabilitation, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, e-mail: zmicer75@yandex.by – Dmitry V. Cherednichenko.

## Межуниверситетская олимпиада по учебной дисциплине «Первая помощь»

18 апреля в учебном центре практической подготовки и симуляционного обучения состоялась межуниверситетская олимпиада по учебной дисциплине «Первая помощь» среди студентов учреждений образования, осуществляющих подготовку специалистов с медицинским, фармацевтическим образованием.

В соревновании приняли участие команды лечебного, педиатрического, стоматологического факультетов, факультета подготовки иностранных граждан, а также команда педиатрического факультета Гродненского медицинского университета. На открытии олимпиады проректор по научно-исследовательской работе д.м.н., Асирян Елена Геннадьевна пожелала молодежи успешно пройти все этапы олимпиады, сосредоточиться на практике, применить все знания и умения.

Олимпиада проводилась в два этапа: теоретический (в виде командного компьютерного тестирования) и практический, где все студенты выполняли одинаковое количество заданий по оказанию первой помощи в различных ситуациях.

Первое место по итогам двух этапов заняла команда «Формула спасения» лечебного факультета ВГМУ, второе – команда «Всегда рядом» педиатрического факультета ВГМУ, третье место разделили команды «Auxilium» факультета подготовки иностранных граждан ВГМУ и «Звезды жизни» педиатрического факультета Гродненского медицинского университета, набравшие одинаковое количество баллов.

Дипломами в номинации «За волю к победе» награждена команда «SOSTooth» стоматологического факультета ВГМУ, «За креативность» – команда «Auxilium» факультета подготовки иностранных граждан ВГМУ, а также капитан команды «Звезды жизни» педиатрического факультета Гродненского медицинского университета Толкач Иван Сергеевич «За лучшие лидерские качества».



## Поздравляем команду стоматологического факультета ВГМУ со 2-м местом на олимпиаде по периодонтологии!

21 и 27 апреля 2023 года на кафедре периодонтологии ВГМУ уже по сложившейся доброй традиции состоялась «Олимпиада студенческого мастерства» среди четверокурсников, где будущие стоматологи продемонстрировали свои знания и умения в области периодонтологии. Честь нашего университета отстаивала команда студентов 4 курса 2 группы: Игнатенко Анна Васильевна, Давыдчик Евгений Юрьевич, Богословский Никита Андреевич.

В отборочном теоретическом туре (21 апреля 2023 года) приняли участие более 40 конкурсантов, 16 из которых прошли в основной этап. Все студенты продемонстрировали высокий уровень клинического мышления и профессионального мастерства. В заключительный тур были отобраны 6 участников. В финале конкурсантам предстояло проанализировать и описать конусно-лучевую компьютерную томограмму и сделать заключение о предварительном диагнозе.

Никто не остался незамеченным, все участники получили позитивные впечатления, новые знакомства, ценные призы от спонсоров мероприятия.

Богословский Никита Андреевич был награждён дипломом II степени.

## **Визит директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» в ВГМУ**



10 мая 2023 г. состоялась встреча руководства университета во главе с ректором Чукановым Алексеем Николаевичем, а также представителей кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК и Совета молодых ученых ВГМУ с директором ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова» (ФГБНУ НИИВС им. И.И.Мечникова) д.м.н., членом-корреспондентом Российской Академии Наук Свитич Оксаной Анатольевной.

Во время встречи были обсуждены возможности сотрудничества, планы и перспективы

совместных научных проектов. Ректором ВГМУ Чукановым Алексеем Николаевичем и директором ФГБНУ НИИВС им. И.И.Мечникова Свитич Оксаной Анатольевной подписан Меморандум о сотрудничестве.

## **Студенты ВГМУ приняли участие в заключительном этапе II Белорусской кардиологической олимпиады студентов и молодых ученых**

4-5 мая 2023 года в Минске прошел заключительный этап II Белорусской кардиологической олимпиады студентов и молодых ученых. В соревновании участвовали 10 команд медицинских университетов Республики Беларусь и Российской Федерации, которые успешно прошли отборочный этап в онлайн-формате.

В течение двух дней студенты из 4 медицинских университетов Беларуси и России (ИМО Центра Алмазова – Санкт-Петербург и Казанский ГМУ) демонстрировали свои теоретические и практические знания в дисциплинах: «Неотложная кардиология», «Оказание медицинской помощи при неотложных состояниях», «Внутренние болезни».

ВГМУ представляла команда «Агенты Минздрава»: Ермолицкий Александр, Шилович Карина, Извит Анна, Каратаев Павел и капитан команды Супоненко Захар.

В первый день команды состязались в конкурсе «Домашнее задание» и ЭКГ-разминке, состоявшей из расшифровки 10 клинических электрокардиограмм. Второй день включал эстафету практических навыков, где ребята соревновались в решении многоэтапной практической задачи в симуляционном центре ВГМУ. По результатам указанных конкурсов было выбрано 5 финалистов, которые участвовали в конкурсе «Своя игра».

Команда «Агенты Минздрава» вышла в финал. Судьи отметили отличное владение навыками оказания экстренной медицинской помощи в сложных клинических ситуациях, умение работать в команде, креативность в выполнении домашнего задания и волю к победе. В общекомандном зачете команда ВГМУ заняла 4 место.

Благодаря слаженной командной работе, отличной подготовке ребята получили одну из главных наград олимпиады – возможность проходить интернатуру в Республиканском научно-практическом центре «Кардиология». Счастливым обладателем сертификата стал студент 5 курса лечебного факультета Павел Каратаев!

Желаем дальнейших творческих успехов!



## Студенты ВГМУ приняли участие во Второй Всероссийской олимпиаде «Калейдоскоп знаний»



16-17 мая студенты первого и второго курса педиатрического факультета приняли участие во Второй Всероссийской олимпиаде «Калейдоскоп знаний» с международным участием, которая проходила на базе Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Олимпиада «Калейдоскоп знаний» проходила в формате детективной игры, где участникам предстояло продемонстрировать не только свои теоретические знания в дисциплинах (нормальная анатомия; нормальная физиология; биологическая химия; гистология, цитология и эмбриология, история медицины), но и свою дедукцию и командный дух.

Результат Олимпиады «Калейдоскоп знаний» – раскрытие преступления каждой из команд с

набором баллов в процессе прохождения этапов игры. В ходе состязания команда ВГМУ выиграла в номинации «Лучшая игровая партия». Также в рамках олимпиады для студентов были проведены мастер-классы преподавателями и практикующими врачами «Виртуальный пациент», «Хирургия в педиатрии», «Осмотр новорожденного».

## Республиканская олимпиада студентов и молодых ученых «Клиническая лабораторная диагностика»

24 мая 2023 года в УО «Гомельский государственный медицинский университет» прошла Республиканская олимпиада студентов и молодых ученых «Клиническая лабораторная диагностика». Наш университет представляла команда студентов 4 курса лечебного факультета: Бонцевич Сергей Владимирович, Голубева Ульяна Максимовна, Морговцова Полина Андреевна, Чубукова Анастасия Васильевна.

В трудной борьбе с выпускниками медико-диагностических факультетов наши студенты завоевали 3 место и были отмечены Дипломами III степени. Поздравляем ребят с достойным представлением нашего университета на республиканском уровне!

## Поздравляем участников и призёров III Всероссийской олимпиады по латинскому языку

В январе-апреле 2023 года на базе Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского проходила III Всероссийская олимпиада по латинскому языку для студентов медицинских образовательных организаций. Олимпиада проводилась в два тура, в которых приняли участие 2 студентки 1 курса стоматологического факультета, 6 студентов 1 курса лечебного факультета и 17 студентов 1 курса фармацевтического факультета по специальностям «Стоматология», «Лечебное дело» и «Фармация», соответственно. Студентки Свиридова Арина Алексеевна (лечебный факультет) и Малахова Анастасия Ивановна (фармацевтический факультет) были удостоены дипломов I степени, а студентка Коржова Мария Максимовна (стоматологический факультет) – диплома III степени.

Поздравляем участников и призёров с достойным выступлением на III Всероссийской олимпиаде по латинскому языку и желаем студентам ВГМУ новых успехов!

## 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 после 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 ICMJE).

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 пристатейные 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 12.06.2023 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ.л. 13,26.

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.

---

