



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
№5
**(сентябрь-
октябрь)**

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 №5 (сентябрь-октябрь) 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

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:

Алексей Николаевич Чуканов – к.м.н., доцент, ректор учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университета», 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», Республика Беларусь;
Алина Николаевна Щупакова – д.м.н., профессор, первый проректор учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университета», Республика Беларусь.

Редакционная коллегия:

В.П. Адаскевич – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
С.С. Алексанин – д.м.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;
Ю.В. Алексеенко – к.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
Е.Г. Асирян – д.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
В.Я. Бекшиш – 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. Ключкова – 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;
А.Т. Щастный – 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. Лапурсева (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. 5 (September-October) 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

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:

Alexey N. Chukanov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, rector 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;

Alina N. Shchupakova – Dr. Sci. (Med.), Professor, First Vice-rector 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);
E.G. Asiryanyan – Dr. 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. Zhylytsou – 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);
A.T. Shchastniy – Doctor of Medical Sciences, 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

Д.В. Чередниченко

Коммуникативные барьеры и способы их преодоления при оказании медицинской помощи (обзор литературы)

Гистология, цитология, эмбриология

В.Ю. Земко

Влияние диаллилтрисульфида и наночастиц меди на морфологию и функциональную активность печени

Хирургия

С.А. Рымкевич, А.А. Звонарева, А.Л. Норова, А.Л. Липницкий, А.В. Марочков, И.Я. Савостенко

Катетер-ассоциированные инфекции кровотока у пациентов в критических состояниях

М.В. Кунцевич, С.Н. Ермашкевич, В.И. Петухов

Оценка гипофизарно-гонадной оси у мужчин с острыми инфекционными деструкциями легких

М.С. Курашов, А.В. Марочков, А.С. Кулик, В.Н. Леванович, Д.В. Мотовилов, А.Г. Абрамович

Корреляция периоперационных факторов и объёма кровопотери у пациентов при кардиохирургических вмешательствах

Нервные болезни

В.А. Чижик, В.В. Пономарев, Г.И. Иванчик, Д.Б. Нижегородова, М.М. Зафранская

Динамика ИЛ-10 в сыворотке крови в долгосрочном периоде клеточной терапии болезни Паркинсона

Глазные болезни

А.А. Марченко, В.М. Семенов, С.К. Егоров, Т.И. Дмитраченко, И.А. Лятос

Обнаружение ДНК Torque teno вируса в слезной жидкости у пациентов с катарактой и сопутствующей офтальмопатологией

Фармакология, клиническая фармакология

А.А. Васильук

Противовоспалительная активность ряда новых производных пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положениях

Contents

Review

9 D.V. Cherednichenko

Communication barriers and ways to overcome them while providing medical care (literature review)

Histology, cytology, embryology

18 V.Y. Ziamko

The influence of diallyl trisulfide and copper nanoparticles on the morphology and functional activity of the liver

Surgery

26 S.A. Rymkevich, A.A. Zvonareva, A.L. Norova, A.L. Lipnitski, A.V. Marochkov, I.Y. Savostenko

Catheter-associated bloodstream infections in critically ill patients

34 M.U. Kunczevich, S.M. Yermashkevich, V.I. Petukhov

The assessment of the pituitary-gonadal axis in males with acute infectious lung destructions

46 M.S. Kurashov, A.V. Marochkov, A.S. Kulik, V.N. Levanovich, D.V. Motovilov, A.G. Abramovich

The correlation of perioperative factors and the volume of blood loss in patients during cardiac surgical interventions

Neurology

52 V.A. Chyzyk, V.V. Ponomarev, H.I. Ivanchik, D.B. Nizheharodava, M.M. Zafranskaya

The dynamics of IL-10 in blood serum during the long-term period of cell therapy for Parkinson's disease

Ophthalmology

61 A.A. Marchenko, V.M. Semenov, S.K. Egorov, T.I. Dmitrachenko, I.A. Lyatos

The detection of Torque teno virus DNA in the lacrimal fluid of patients with cataract and concomitant ophthalmopathology

Pharmacology, clinical pharmacology

67 A.A. Vasilyuk

Anti-inflammatory activity of a number of new piperidine derivatives with substitutions in the 1st and the 4th positions

Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела		Technology of drugs production. Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy. Organization of pharmacy	
О.Г. Сечко, О.А. Степура, Н.С. Голяк, З.Н. Брагина, В.М. Царенков, Е.Н. Калиниченко, Т.С. Божок	73	O.G. Sechko, O.A. Stepuro, N.S. Golyak, Z.N. Bragina, V.M. Tsarenkov, E.N. Kalinichenko, T.S. Bozhok	
Поведенческие реакции и морфологическая характеристика внутренних органов крыс при определении подострой токсичности 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензида		Behavioral reactions and morphological characteristic of inner organs of rats while determining subacute toxicity of 3-[4-(2-fluorobenzoyl) piperazine-1-carbonyl]-N-[(3-(trifluoromethyl) phenyl] benzamide	
О.А. Сушинская	82	O.A. Sushinskaya	
Количественное определение суммы флавоноидов в жидком экстракте полыни горькой		Quantitative determination of flavonoids amount in a liquid wormwood extract	
Педагогика и психология высшей школы		Pedagogics and psychology of higher school	
Л.Е. Беляева, Е.А. Гусакова, Н.Ю. Коневалова, А.Н. Чуканов	90	L.Eu. Belyaeva, E.A. Gusakova, N.Yu. Konevalova, A.N. Chukanov	
Вступительная кампания-2023 в новом формате: проблемы и перспективы		The 2023 admission campaign in a new format: problems and prospects	
А.Л. Церковский, О.И. Гапова, Е.А. Скорикова, С.А. Петрович, О.А. Касьян, М.А. Дерябина	96	A.L. Tserkovsky, O.I. Gapova, E.A. Skorikova, S.A. Petrovich, O.A. Kasyan, M.A. Deryabina	
Эмоциональные типы студентов лечебного факультета ВГМУ		Emotional types of the medical students of VSMU	
Новости	102	News	
Правила для авторов	104	Instructions for authors	

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.5.9>

Коммуникативные барьеры и способы их преодоления при оказании медицинской помощи (обзор литературы)

Д.В. Чередниченко

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №5. – С. 9-17.

Communication barriers and ways to overcome them while providing medical care (literature review)

D.V. Cherednichenko

Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(5):9-17.

Резюме.

Проведен обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблематике коммуникации при оказании медицинской помощи.

Основой конструктивных взаимоотношений в системе «медицинский работник-пациент» является эффективная коммуникация. Современный лечебно-диагностический процесс приобретает пациентоориентированный характер и предполагает активное вовлечение в него пациента и/или его законных представителей. Наличие коммуникативных барьеров приводит к некомплайенсу, является потенциальным конфликтогенным фактором и негативно влияет на качество оказания медицинской помощи.

Актуальной является оценка наличия коммуникативных компетенций у врача и умения использовать их на практике. Так как основой конструктивных взаимоотношений в системе «медицинский работник-пациент» является эффективная коммуникация, то актуальной проблемой является разработка методики оценки коммуникативной компетенции врача, использование которой применимо к условиям отечественной системы здравоохранения.

Важной задачей является отработка механизма реализации трансформации оказания медицинской помощи в направлении пациентоориентированности. Требуется внесение изменений в подготовку медицинских работников на уровне среднего и высшего медицинского образования, а также при непрерывном повышении квалификации. Данные изменения требуют детальной проработки, апробирования и оценки их эффективности.

Ключевые слова: коммуникация, комплайенс, некомплайенс, коммуникативные барьеры, личность пациента, личность врача, взаимоотношения «врач-пациент».

Abstract.

A review of domestic and foreign literature dedicated to the problem of communication while providing medical care has been done. The basis of constructive relationships in the system “a medical worker – a patient” is an effective communication. Modern treatment and diagnostic process acquires the character of a patient-centered approach and supposes an active involvement in it of a patient and/or his/her legal representatives. The presence of communicative barriers leads to noncompliance and is a potential conflict factor, negatively influencing the quality of the medical aid provided.

The assessment of doctor’s communicative competences and his/her ability to apply them in practice is of great importance. The basis of constructive relationships in the system “a medical worker – a patient” being an effective communication, the urgent problem is the elaboration of methodology for assessing communicative competence of a doctor, the use of which is applicable to the conditions of the native healthcare system.

An important goal is to practice the mechanisms of transformation realization of providing medical aid considering the aspects of patient-centeredness.

Changes in the training of medical workers at the level of secondary specialized and higher medical education as well as continuing professional education are necessary. These changes require detailed study, testing and the assessment of their efficiency.

Keywords: communication, compliance, noncompliance, communication barriers, patient's personality, doctor's personality, relationships "a doctor – a patient".

Исследование коммуникативных барьеров при оказании медицинской помощи и оценка эффективности существующих способов их нивелирования является темой многих исследований, так как данная проблема является крайне актуальной.

Современное определение термина «коммуникация» дано в «Социологическом энциклопедическом словаре»: «Социальная коммуникация – это процесс взаимодействия, общения между живыми существами с целью передачи информации, эмоций, мыслей и чувств» [1].

Существующие на сегодняшний день термины и определения коммуникации сводятся к общей лексической интерпретации значения как процесса передачи информации, обмена чем-либо, движением [2-5].

По определению Salas et al., «коммуникация – это реципрокный процесс отправки и принятия индивидуумом точной и четкой информации, который влияет на его поведение, мышление и мироощущение под влиянием внутренних и внешних факторов» [6].

К возможным сферам проявления коммуникативной деятельности относятся: социальная коммуникация, биологическая коммуникация, пути сообщения, обмен информацией в неживой природе. Для системы здравоохранения наиболее интересен социальный аспект коммуникации, а именно профессиональная коммуникация при оказании медицинской помощи.

Данная проблематика исследовалась отечественными специалистами (Сурмач М.Ю. и др., 2017 г.; Щастный А.Т. и др., 2018 г.; Климович А.И. и др., 2019 г.).

Так, на международной конференции «Врач-пациент: сотрудничество в решении проблем здоровья» (октябрь 2017 г., Гродно) авторами из Беларуси, Польши, России, Таджикистана были представлены статьи на русском, польском и английском языках, в которых сделана попытка рассмотреть факторы и условия коммуникативного процесса в здравоохранении, сотрудничество

врача и пациента в профилактике, лечении и реабилитации, специфика взаимодействия «врач-пациент» при работе с отдельными возрастными и нозологическими категориями пациентов; этические, правовые, социальные и иные аспекты взаимоотношений «врач-пациент» [7].

В учебно-методическом пособии «Биомедицинская этика и коммуникации в здравоохранении» рассматривались предмет, основные принципы и проблемы биомедицинской этики; изложены сущность и содержательные аспекты современной медицинской деонтологии [8].

В учебно-методическом пособии «Актуальные проблемы биомедицинской этики и коммуникаций в здравоохранении» авторами-исследователями проанализированы основные принципы и правила биомедицинской этики, представлены современные позиции по ее «открытым» проблемам [9].

Исследователями определено, что для эффективного общения между людьми существует две формы коммуникации [10]: вербальная (при помощи слов) и невербальная (жесты, мимика, действия и т.д.). Оба эти канала очень важны, так как они дополняют друг друга. И все же большая часть информации транслируется посредством невербальной коммуникации (до 70%).

Для организаций здравоохранения исследователи выделяют 3 основные функции коммуникации: адаптационную, координационную и интеграционную [11].

Адаптационная функция характеризует способность систем подстраиваться к изменениям, происходящим в окружающем пространстве.

Координационная функция направлена на взаимодействие отдельных частей системы с целью достижения поставленных задач

Интеграционная функция определяет возможность оценки роли и значения каждой составляющей целостной системы через призму поставленных целей и задач [11, 12].

Однако проблемой остается определение ведущего фактора в формировании правильных

коммуникаций, благодаря которому составные независимые системы организаций здравоохранения работают слаженно.

Любые непредвиденные или незапланированные, не относящиеся прямо к характеру течения заболевания события, способные нанести физический или моральный вред пациенту, относят к нежелательным событиям. По данным некоторых исследователей, около 37% от таких наносят тяжелый вред здоровью [13, 14]. По данным исследователей из США экономический ущерб, оцениваемый в связи с наступлением нежелательных событий, вызванных дефектами в коммуникации, составляет приблизительно около 2,2 млн. долларов в год [15].

Мы предполагаем, что некорректное выстраивание коммуникаций персоналом организаций здравоохранения может привести или явиться одной из основных причин более чем половины нежелательных событий в процессе оказания медицинской помощи, на что указывают и другие исследователи [14].

Все это доказывает актуальность проблемы формирования положительных коммуникаций.

Согласно ВОЗ, на высокую или низкую коммуникативную составляющую в современном лечебно-диагностическом процессе влияют, прежде всего, приверженность пациента к лечению, четкому соблюдению врачебных назначений и качество взаимоотношений между участниками процесса лечения и диагностики, которое приводит к удовлетворенности пациента, улучшению состояния здоровья, хорошим отзывам и формированию взаимной лояльности [12]. Но до сегодняшнего дня доля вклада этих факторов не определена.

В зарубежной литературе термин «compliance» в последние годы часто заменяют термином «adherence» (русский перевод – приверженность), поскольку он предполагает не пассивное выполнение предписаний врача, а подчеркивает, что пациент волен решать, следует ли придерживаться медицинских рекомендаций и что он не будет обвинен в их несоблюдении. Этот вариант термина носит более свободный характер и предполагает не абсолютное доминирование в процессе коммуникации врача, а равноценные отношения, где пациент способен влиять на процесс и действовать по своему усмотрению. В формате данного термина подчеркивается, что коммуникация «врач-пациент» носит характер соглашения, неких партнерских отношений [16].

В ряде научных трудов даже подчеркивается, что «adherence» – это назначение препаратов и процедуры лечения, а «compliance» – это непосредственно сам процесс приема лекарств и выполнения медицинских процедур в соответствии с указаниями врача. В отечественной медицинской практике эти два термина объединены в одном – комплаенсе. При этом необходимо отметить, что расширение данного понятия и добавление новых медицинских терминов в практику до сих пор не проводилось.

Несоблюдение комплаенса, или нонкомплаенс, как показывают исследования, характеризуется целым перечнем вариантов поведения пациента, связанного как с недостаточным, так и с чрезмерным приемом лекарственных препаратов преднамеренно или случайно, а именно [17]:

1. Задержка в приеме препарата или несоблюдение приема основного лекарственного средства в лечении.

2. Пропуск графика приема дозировок.

3. Уменьшение дозировки лекарства или прекращение его приема в самом начале лечения.

4. Общее нарушение всех предписаний по лечению, в том числе режима питания.

Коммуникативные барьеры – это преимущественно сложности психологического характера. Они возникают в процессе общения, могут явиться катализатором конфликта либо серьезно усложнить процесс коммуникации [18].

Guttman O.T. с соавторами выделяет пять ведущих групп, относящихся к коммуникативным барьерам: поведенческие, когнитивные, лингвистические, технологические, а также барьеры, обусловленные окружающей средой [19].

Поведенческие барьеры обусловлены действием или бездействием самого медицинского персонала, занимающего пассивную роль в коммуникации с пациентом. Врач или медицинская сестра должны не только демонстрировать внимательное выслушивание пациента, но и пытаться его «разговорить», активно задавая ему вопросы, обмениваясь с ним информацией (так называемое «поведение высказывания», «speak up» behavior в англоязычной терминологии) [20]. Озвучивание своего мнения, а также учет мнения коллег значительно повышают результаты командной работы и служат дополнительной защитой интересов пациента [21, 22].

Когнитивные барьеры чаще всего обусловлены пресловутым «человеческим фактором», который является причиной множества нежела-

тельных событий, обусловленных субъективными причинами (нарушение при идентификации пациента на различных этапах лечения, ошибки при приеме-сдаче дежурной смены, отсутствие слаженности в командной работе, игнорирование специально разработанных чек-листов, установленного процессинга и т.д.).

Лингвистические барьеры могут быть обусловлены особенностями профессиональной речи либо речевыми характеристиками (тон, стиль, скорость, тембр и др.). Использование в разговоре с пациентом «профессионализмов» – специальных медицинских терминов – может существенно затруднить коммуникацию в системе «медицинский работник-пациент». Особенно в тех случаях, когда это делается без соответствующего пояснения.

Технологические барьеры могут возникать при некорректном использовании электронных (цифровых) возможностей современной медицины. Учитывая тот факт, что информатизация здравоохранения широко распространена и создавалась для улучшения оказания медицинской помощи, ценность ее может быть значительно снижена за счет неумелого использования. Это может не только привести к нарушению в «цепочке коммуникации», но и стать причиной непоправимых ошибок.

Барьеры окружающей среды могут быть вызваны целым рядом причин. Во-первых, это шум, источником которого могут являться сами медицинские сотрудники либо работающее высокотехнологичное или рутинное оборудование. Препятствие эффективной коммуникации может возникнуть при отсутствии адекватной визуализации лиц персонала либо его присутствия (медицинские маски, шторы, специальная одежда и т.д.). Очень важным моментом является возможность пациента наблюдать мимику, жесты персонала, их слаженные действия [23].

В силу ряда обстоятельств, связанных с психофизиологическими изменениями состояния пациента, вызванными болезнью, могут нередко возникать препятствия в общении с ним.

Для мнительного человека появления болей в области грудной клетки может вызвать панический страх от мысли, что это может быть инфаркт; частые головные боли – возможна опухоль головного мозга; проблемы со стулом – опухоли желудочно-кишечного тракта и проч. Некоторые люди не способны к критическому осмыслению своего состояния и склонны впасть в панику или депрессивное состояние.

Исследователи описывают несколько вариантов отношения пациента к своей болезни [24]:

– Нормальное, соответствующее психофизиологическому состоянию пациента;

– Пренебрежительное, выражающееся в недооценке своего состояния, нежелании лечиться из-за преуменьшения в сознании серьезности имеющегося заболевания, его тяжести, прогностических моментов;

– Отрицающее (диссимуляция) – пациент не соглашается с самим фактом наличия у него заболевания.

При нозофобном отношении пациент боится заболевания, преувеличивает тяжесть своего состояния, «ищет» заболевания, при этом не удовлетворяется только консультацией одного-двух врачей, не доверяет их мнению об отсутствии патологического состояния.

Нозофильное отношение характеризуется наличием у пациента удовлетворенности от болезни, так как он, находясь в болезненном состоянии, получает больше душевной теплоты и заботы от родных и близких людей.

Чрезмерным проявлением нозофильной реакции является проявление утилитарного отношения к заболеванию. Оно характеризуется стремлением пациента извлечь определенные выгоды или предпочтения в связи с наличием патологического состояния. Встречается и у здоровых людей, пытающихся симулировать заболевание с целью выгоды (материальной или нематериальной) [13].

В этой связи выделяют следующие типы реакций:

– аггравация – сознательное (с течением времени менее осознанное) преувеличение симптомов какой-либо патологии;

– симуляция – выдумка о наличии какой-либо патологии;

– диссимуляция – скрывание объективной или субъективной невыгодности болезни (утрата специальности, длительное лечение, извещение о психическом или венерическом заболевании и выявлении контактов, боязнь оперативного вмешательства и т.д.) [25].

Исследования показывают, что 25-50% всех заболеваний в практике участковых врачей занимают заболевания психогенной природы. В стационарах этот процент достигает половины от всех находящихся на лечении пациентов [26].

Задачей врача является максимальное устранение у пациента страха на протяжении всего

лечебно-диагностического процесса. Чем лучше он справится с этой задачей, тем успешнее будет процесс лечения и его эффективность.

Однако эффективных мер до сих пор не разработано.

Особый интерес вызывают исследования, относящиеся к изучению степени возрастного влияния на осознание имеющейся патологии.

По классификации ВОЗ выделяются следующие возрастные группы и категории [27]: молодость (18-44 года), средний возраст (45-59 лет), пожилой человек (60-74 года), старческий период (75-90 лет), долголетие (90 лет и старше). В соответствии с возрастом у человека меняется отношение к имеющейся патологии. В молодом возрасте отмечается недооценка болезни, в зрелом – адекватное восприятие, в пожилом – переоценка патологии, в старческом – вновь недооценка [25].

Особую категорию пациентов представляют дети. В сущности, врач при осмотре ребенка имеет дело как минимум с двумя-тремя «пациентами» – родителями, бабушками или дедушками. От доктора и медицинской сестры требуется очень тщательный подход к коммуникации в педиатрической практике.

Существуют также коммуникативные барьеры, связанные с изменением личности врача в процессе его профессиональной деятельности.

О профессиональной деформации личности врача следует упомянуть в контексте изменения его взглядов, суждений, ценностных ориентиров под влиянием рабочего процесса. Особенно отчетливо это проявляется в начале практической деятельности, которая нередко связана с нейрофизическими перегрузками, незнакомыми ранее атмосферой и условиями работы в новом коллективе. Молодой врач постепенно адаптируется к этим изменениям, но при этом меняется его личность. Он становится похожим на своих коллег, перенимая их манеру общения с пациентами, поведение с родственниками пациента, отношение к работе. Не всегда эти изменения ведут к улучшению личностных характеристик врача, но они являются адаптационными и, в определенной степени, закономерными, неизбежными. Врач либо становится частью коллектива, принимая его правила, либо вынужден покинуть его, оставаясь верным своим принципам и правилам [28-30].

Отдельные исследования, касающиеся данной проблематики, показывают исключительно

негативную сторону подобных изменений личности врача, закономерно полагая, что данные изменения ухудшают профессиональную деятельность доктора и нарушают эффективный коммуникативный процесс взаимодействия с пациентом и/или его законными представителями [31].

Исследования психолога А.В. Нестерова демонстрируют разную степень выраженности профессиональной деформации личности врача: от должностной и адаптивной деформации до профессиональной деградации как наивысшей степени негативного влияния на личность рабочего процесса [32].

Исследователи Н.Г. Осипова и Т.В. Семина предлагают следующее определение профессиональной деформации: «это существенные изменения психической (стереотипов восприятия, мышления, способов общения) и социальной (характера, ценностных ориентаций, мировоззрения) структур личности под влиянием выполнения профессиональных обязанностей, которые продуцируют конфликтующее с общепринятыми профессиональными нормами и ценностями социальное поведение» [33].

Выделяют три группы профессиональной деформации врачей на основании описания отдельных ее симптомов: апперцепция, деперсонализация, авторитарность [29].

Под апперцепцией понимается такая группа симптомов профессиональной деформации личности врача, при которой меняется его восприятие черт другого человека. Так психиатр оценивает собеседника с точки зрения своей специальности, порой неосознанно ищет признаки психического отклонения. Стоматолог, разговаривая с кем-либо, невольно оценивает состояние челюстно-лицевой области. Хирург может восхищаться идеально сформированной культурой конечности или межкишечным анастомозом [28]. Причиной этому может быть постепенно развивающееся под влиянием профессиональной деятельности сужение оценочных жизненных понятий до уровня специальных знаний, необходимых ему в работе [30].

Под деперсонализацией понимается такой симптомокомплекс, при котором происходит обезличивание пациента. Доктор перестает видеть в пациенте человеческие характеристики. Отсюда циничность высказываний, профессиональный жаргон, способный унижить пациента или его родственников. Потенциальная конфликтоген-

ность такого поведения врача становится очевидной. Синдром эмоционального выгорания в стадии истощения проявляется в полной мере. Происходящие изменения до определенной степени носят адаптивный характер, но затем наступает «срыв адаптации» и коммуникативная компетентность снижается до критически низкой отметки. Контакт с пациентом в таких условиях крайне затруднен [28, 30, 34, 35].

Покровительственное, а в отдельных случаях высокомерное отношение к пациенту (авторитарность) рассматривается исследователями как профессионально-типологическая деформация способностей врача, проявляющаяся в нарциссических наклонностях и завышенных притязаниях [33, 35].

В целом все три описанные группы симптомокомплексов характеризуются значительным ущербом по отношению к коммуникативным способностям врача. Проявления такой «ущербной» коммуникации могут быть очень разнообразными, но всегда носят негативный характер и отрицательно сказываются на профессиональной деятельности доктора.

Следовательно, требуется разработка мер, предотвращающих или нивелирующих описанные негативные проявления.

Amutio-Kareaga Alberto et al. предложили шаги для более эффективной коммуникации между врачом и пациентом [36].

Своевременное определение скрытых и видимых коммуникативных барьеров.

Выявление барьеров коммуникации на основании анализа предположений и имеющиеся в распоряжении либо получаемые данные статистики.

Пациент как полноценный участник коммуникации.

Командная работа с пациентом, выявление приоритетов в лечении, совместное принятие решения, проявление сочувствия по отношению к пациенту и активное слушание.

В целом, начиная с 70-х годов XX-го века, мировое медицинское сообщество отдаёт предпочтение пациентоориентированной модели коммуникации как наиболее соответствующей интересам непосредственных участников современного лечебно-диагностического процесса. В связи с этим в практической работе стала активно использоваться Калгари-Кембриджская модель коммуникации с пациентом [37].

Практическое применение Калгари-Кем-

бриджской модели построения взаимоотношений врача и пациента при первичном контакте значительно повышает вероятность положительного эффекта от проводимой терапии и уровень доверия к врачу. Доказана ее опосредованная экономическая эффективность и влияние на снижение уровня конфликтности во взаимоотношениях между врачом и пациентом [38].

В Российской Федерации владение основами Калгари-Кембриджской модели входит в программу профессиональной аттестации по отдельным специальностям [39].

Однако необходима разработка модели, ориентированной на условия конкретной системы здравоохранения, в частности, применимой в нашей стране.

Заключение

Анализ результатов проведенных к настоящему времени исследований свидетельствует об особой актуальности оценки наличия коммуникативных компетенций у врача, умения использовать их на практике. Основой конструктивных взаимоотношений в системе «медицинский работник-пациент» является эффективная коммуникация. Соответственно, актуальной проблемой является разработка методики оценки коммуникативной компетенции врача, использование которой применимо к условиям отечественной системы здравоохранения.

Современный лечебно-диагностический процесс приобретает пациентоориентированный характер и предполагает активное вовлечение в него пациента и/или его законных представителей. Таким образом, важной задачей является отработка механизма реализации указанной трансформации оказания медицинской помощи.

Преобразования в сфере здравоохранения характеризуются стремительным изменением существовавших ранее подходов в отношении всех этапов лечебно-диагностического процесса. Тем более важное значение будет уделено способности к эффективному общению его непосредственных участников (медицинских работников и пациентов).

Все это, безусловно, потребует внесения соответствующих изменений в подготовку медицинских работников на уровне среднего и высшего медицинского образования, а также при непрерывном повышении квалификации. Данные изменения, соответственно, требуют деталь-

ной проработки, апробирования и оценки их эффективности.

Литература

- Социологический энциклопедический словарь [Электронный ресурс] / ред.-координатор Г. В. Осипов. Москва : Изд. группа ИНФРА М - НОРМА. Режим доступа: https://www.isras.ru/index.php?page_id=1198&id=6556. Дата доступа: 04.12.2023.
- Современный словарь иностранных слов : ок. 20000 слов. Москва : Рус. яз., 1993. 740 с.
- Большая Советская Энциклопедия : энциклопедия : в 30 т. Т. 12 : Кварнер - Конгур / гл. ред. А. М. Прохоров. Изд. 3-е. Москва : Совет. энцикл., 1973. 624 с.
- Даль, В. И. Толковый словарь живого великорусского языка : в 4 т. Т. 2 : И - О / В. И. Даль. Москва : Изд. центр «Терра», 1994. 781 с.
- Ожегов, С. И. Словарь русского языка : ок. 57000 слов / С. И. Ожегов; под ред. Н. Ю. Шведовой. 20-е изд., стер. Москва : Рус. яз., 1989. 748 с.
- Understanding and diagnosing teamwork in organizations: a scientifically based practical guide / E. Salas [et al.] // Hum. Res. Management. 2015. Vol. 54, N 4. P. 599–622.
- Врач-пациент: сотрудничество в решении проблем здоровья : сб. ст. междунар. науч.-практ. конф., 26-27 окт. 2017 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; отв. ред. М. Ю. Сурмач. Гродно : ГрГМУ, 2017. 276 с.
- Биомедицинская этика и коммуникации в здравоохранении : учеб.-метод. пособие : для студентов учреждения высш. образования, обучающихся по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело» / А. Т. Щастный [и др.] ; под ред. А. Т. Щастного. Витебск : ВГМУ, 2018. 310 с.
- Актуальные проблемы биомедицинской этики и коммуникаций в здравоохранении : учеб.-метод. пособие для студентов учреждений высш. образования, обучающихся по специальностям: 1-79 01 01 «Лечебное дело», 1-79 01 03 «Медико-профилактическое дело», 1-79 01 02 «Педиатрия» / А. И. Климович [и др.] ; М-во здравоохранения Республики Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т, Каф. философии и политологии. Минск : БГМУ, 2019. 195 с.
- Шарков, Ф. И. Коммуникология: основы теории коммуникации / Ф. И. Шарков. Москва : Дашков и Ко, 2013. 488 с.
- Costello, D. E. Health communication theory and research: An overview of health organizations / D. E. Costello, L. S. Pettegrew // Ann. Int. Comm. Assoc. 1979. Vol. 3, N 1. P. 605–623.
- Цветкова, А. Б. Коммуникативные составляющие комплаенса в практике медицинского персонала / А. Б. Цветкова, В. А. Евстафьев // Коммуникология. 2018. Т. 6, № 5. С. 49–68.
- Descriptions of verbal communication errors between staff. An analysis of 84 root cause analysis-reports from Danish hospitals / L. I. Rabol [et al.] // BMJ Qual Saf. 2011 Mar. Vol. 20, N 3. P. 268–274.
- Malpractice risks in communication failures 2015: Annual Benchmarking Report [Electronic resource] / ed. G. Ruoff. Boston, 2015. Mode of access: <https://cdn2.hubspot.net/hubfs/217557/Documents%20-%20CBS%20Report%20PDFs/Malpractice%20Risks%20in%20Communication%20Failures%202015.pdf>. Date of access: 04.12.2023.
- Agarwal, R. Quantifying the economic impact of communication inefficiencies in U.S. hospitals / R. Agarwal, D. Z. Sands, J. D. Schneider // J. Healthc. Manag. 2010 Jul-Aug. Vol. 55, N 4. P. 265–282.
- Concordance, adherence and compliance in medicine taking [Electronic resource] : Report for the National Coordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D (NCCSDO), December 2005. Mode of access: <https://www.ahpo.net/assets/NCCSDO%20Compliance%202005.pdf>. Date of access: 04.12.2023.
- Medication adherence – improving health outcomes. A Resource from the American College of Preventive Medicine [Electronic resource]. Mode of access: https://ogg.osu.edu/media/documents/agingconnections/MedicationAdherenceTool_syndromes-screenings.pdf. Date of access: 05.12.2023.
- Игебаева, Ф. А. Деловые коммуникации в формировании коммуникативной компетентности современного специалиста агроуниверситета / Ф. А. Игебаева // Репликация культуры общества в контексте профессионального образования. Кн. 2 : коллектив. монография / под ред. Д. В. Гулякина. Георгиевск : Георгиев. техн. ин-т, 2013. С. 78–113.
- Dissecting Communication Barriers in Healthcare: A Path to Enhancing Communication Resiliency, Reliability, and Patient Safety / O. T. Guttman [et al.] // J. Patient Saf. 2021 Dec. Vol. 17, N 8. P. e1465–e1471.
- Predictors of likelihood of speaking up about safety concerns in labour and delivery / A. Lyndon [et al.] // BMJ Qual. Saf. 2012 Sep. Vol. 21, N 9. P. 791–799.
- Zee, J. WIHI: How to Speak Up for Safety [Electronic resource] / J. Zee, B. Kenefick, G. Meyer. Mode of access: <https://staff.ihl.org/resources/Pages/AudioandVideo/WIHI-Speak-Up-For-Safety.aspx>. Date of access: 06.12.2023.
- Speaking up is related to better team performance in simulated anesthesia inductions: an observational study / M. Kolbe [et al.] // Anesth Analg. 2012 Nov. Vol. 115, N 5. P. 1099–1108.
- Калдарбеков, С. Н. Коммуникативные барьеры и методы их преодоления в медицинской организации / С. Н. Калдарбеков, С. А. Мамырбекова, А. Б. Токбай // Вестн. науки и творчества. 2022. № 5. С. 40–45.
- Конечный, Р. Психология в медицине / Р. Конечный, М. Боухал. Прага : Авиценум, 1983. 405 с.
- Колягин, В. В. Коммуникация в медицине. Основы транскрипционного анализа : пособие для врачей / В. В. Колягин. Иркутск, 2012. 60 с.
- Харди, И. Врач, сестра, больной. Психология работы с больными / И. Харди. Будапешт : Изд-во Акад. наук Венгрии, 1988. 338 с.
- Improving prescription medicine adherence is key to better health care [Electronic resource]. Mode of access: https://uhealth-wp-uploads.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/sites/6/2017/02/28144820/PhRMA_Improving20Medication20Adherence_Issue20Brief.pdf. Date of access: 05.12.2023.
- Глазырин, Е. А. Профессиональная деформация личности врача-хирурга / Е. А. Глазырин, В. Ф. Таланова, А. А. Насонов // Вестн. Совета молодых учёных и специалистов Челябин. обл. 2016. Т. 2, № 1. С. 23–25.
- Потапова, Ю. В. Профессиональная деформация врачей разных специальностей как фактор формирования коммуникативных барьеров в общении с пациентом / Ю. В. Потапова, Б. В. Кузьмин // Вестн. Омского ун-та. Сер. Психолог.

- логия. 2019. № 1. С. 39–45.
30. Синдром хронической усталости и профессиональная деформация врача [Электронный ресурс] / В. В. Шевчук [и др.] // Междунар. студенч. науч. вестн. 2018. № 5. Режим доступа: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19005>. Дата доступа: 05.12.2003.
 31. Силуянова, И. В. Избранные. О призвании врача / И. В. Силуянова. Москва : Формат т, 2008. 256 с.
 32. Нестеров, А. В. Деформация личности в профессиональной деятельности врача судебно-медицинского эксперта, как ведущая проблема в комплексной оценке качества судебно-медицинской деятельности / А. В. Нестеров // Избр. вопр. судеб.-мед. экспертизы. 2007. № 81. С. 28–33.
 33. Осипова, Н. Г. Идеальный тип и профессиональные деформации личности врача в условиях современного этапа глобализации / Н. Г. Осипова, Т. В. Семина // Общество: социология, психология, педагогика. 2017. № 5. С. 32–36.
 34. Абрамова, Г. С. Психология в медицине : учеб. пособие для студентов вузов, обучающихся по мед. специальностям / Г. С. Абрамова, Ю. А. Юдчиц. Москва : Кафедра-М, 1998. 272 с.
 35. Зеер, Э. Ф. Психология профессиональных деструкций / Э. Ф. Зеер, Э. Э. Сыманюк. Москва : Академ. Проект ; Екатеринбург : Деловая книга, 2005. 240 с.
 36. Improving Communication between Physicians and Their Patients through Mindfulness and Compassion-Based Strategies: A Narrative Review / A. Amutio-Kareaga [et al.] // J. Clin. Med. 2017 Mar. Vol. 6, N 3. P. 33.
 37. Абаева, В. А. Калгари-Кембриджская модель общения с пациентом / В. А. Абаева. Молодой ученый. 2022. № 1. С. 23–24.
 38. Heritage, J. The structure of patients' presenting concerns: physicians' opening questions / J. Heritage, J. D. Robinson // Health Commun. 2006. Vol. 19, N 2. P. 89–102.
 39. Коммуникация с неврологическим пациентом / Е. В. Бриль [et al.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2022. Т. 122, № 2. С. 36–42.

Поступила 21.08.2023 г.

Принята в печать 17.10.2023 г.

References

1. Osipov GV, red-koordinator. Sociological Encyclopedic Dictionary. Moscow, RF: Izd gruppa INFRA M - NORMA. Available from: https://www.isras.ru/index.php?page_id=1198&id=6556. [Accessed 4th December 2023]. (In Russ.)
2. Modern Dictionary of Foreign Words: ok. 20000 slov. Moscow, RF: Rus jaz, 1993. 740 p. (In Russ.)
3. Prohorov AM, red. Big Soviet Encyclopedia: jenciklopedija: v 30 t. T 12: Kvarner – Kongur. Izd. 3-e. Moscow, RF: Sovet jencikl, 1973. 624 p. (In Russ.)
4. Dal VI. Explanatory Dictionary of the Living Great Russian Language: v 4 t. T 2: I - O. Moscow, RF: Izd centr «Terra»; 1994. 781 p. (In russ.)
5. Ozhegov SI, Shvedova NYu, red. Russian dictionary: ok 57000 slov. 20-e izd, ster. Moscow, RF: Rus jaz; 1989. 748 p. (In Russ.)
6. Salas E, Shuffler ML, Thayer AL, Bedwell WL, Lazzara EH. Understanding and diagnosing teamwork in organizations: a scientifically based practical guide. Hum Res Management. 2015;54(4):599-622.
7. Grodn gos med un-t; Surmach MYu, otv red. Doctor-patient: collaboration in solving health problems: sb st mezhdunar nauch-prakt konf, 26-27 okt 2017 g. Grodno, RB: GrGMU; 2017. 276 p. (In Russ.)
8. Shchastnyy AT, Glushanko VS, Kulik SP, Mishatkina TV, Gerberg AA, Korolev MG, Shchastnyy AT, red. Biomedical ethics and communication in health care: ucheb-metod posobie: dlja studentov uchrezhdenija vyssh obrazovaniya, obuchajushhihsja po special'nosti 1-79 01 01 «Lechebnoe delo». Vitebsk, RB: VGMU; 2018. 310 p. (In Russ.)
9. Klimovich AI, Pererezhko IR, Krasnikova IG, Bursevich VV, Sovostyuk TA, Shvabovskaya OV; M-vo zdavoohraneniya Respubliki Belarus', Belarus gos med un-t, Kaf filosofii i politologii. Current issues in biomedical ethics and communication in health care: ucheb-metod posobie dlja studentov uchrezhdenij vyssh obrazovaniya, obuchajushhihsja po special'nostjam: 1-79 01 01 «Lechebnoe delo», 1-79 01 03 «Mediko-profilakticheskoe delo», 1-79 01 02 «Pediatrija». Minsk, RB: BGMU; 2019. 195 p. (In Russ.)
10. Sharkov FI. Communicology: fundamentals of communication theory. Moscow, RF: Dashkov i Ko; 2013. 488 p. (In Russ.)
11. Costello DE, Pettegrew LS. Health communication theory and research: An overview of health organizations. Ann Int Comm Assoc. 1979;3(1):605-623. doi: 10.1080/23808985.1979.11923785
12. Tsvetkova AB, Evstafyev VA. Communicative components of compliance in the practice of medical personnel. Kommunikologija. 2018;6(5):49-68. (In Russ.). doi: 10.21453/2311-3065-2018-6-5-49-68
13. Rabøl LI, Andersen ML, Østergaard D, Bjørn B, Lilja B, Mogensen T. Descriptions of verbal communication errors between staff. An analysis of 84 root cause analysis-reports from Danish hospitals. BMJ Qual Saf. 2011 Mar;20(3):268-74. doi: 10.1136/bmjqs.2010.040238
14. Ruoff G, ed. Malpractice risks in communication failures 2015: Annual Benchmarking Report. Boston; 2015. Available from: <https://cdn2.hubspot.net/hubfs/217557/Documents%20-%20CBS%20Report%20PDFs/Malpractice%20Risks%20in%20Communication%20Failures%202015.pdf>. [Accessed 4th December 2023].
15. Agarwal R, Sands DZ, Schneider JD. Quantifying the economic impact of communication inefficiencies in U.S. hospitals. J Healthc Manag. 2010 Jul-Aug;55(4):265-82.
16. Concordance, adherence and compliance in medicine taking: Report for the National Coordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D (NCCSDO), December 2005. Available from: <https://www.ahpo.net/assets/NCCSDO%20Compliance%202005.pdf>. [Accessed 4th December 2023].
17. Medication adherence – improving health outcomes. A Resource from the American College of Preventive Medicine. Available from: https://ogg.osu.edu/media/documents/agingconnections/MedicationAdherenceTool_syndromescreenings.pdf. [Accessed 4th December 2023].
18. Igebaeva FA. Business communications in the formation of communicative competence of modern specialist of agrarian university. V: Guljakin DV, red. Replikacija kul'tury obshhestva v kontekste professional'nogo obrazovaniya. Kn 2: kollektiv monografija. Georgievsk, RF: Georgiev tehn in-t; 2013. P. 78-113. (In Russ.)

19. Guttman OT, Lazzara EH, Keebler JR, Webster K LW, Gisick LM, Baker AL. Dissecting Communication Barriers in Healthcare: A Path to Enhancing Communication Resiliency, Reliability, and Patient Safety. *J Patient Saf.* 2021 Dec;17(8):e1465-71. doi: 10.1097/PTS.0000000000000541
20. Lyndon A, Sexton JB, Simpson KR, Rosenstein A, Lee KA, Wachter RM. Predictors of likelihood of speaking up about safety concerns in labour and delivery. *BMJ Qual Saf.* 2012 Sep;21(9):791-9. doi: 10.1136/bmjqs-2010-050211
21. Zee J, Kenefick B, Meyer G. WIHI: How to Speak Up for Safety. Available from: <https://staff.ihl.org/resources/Pages/AudioandVideo/WIHI-Speak-Up-For-Safety.aspx>. [Accessed 6th December 2023].
22. Kolbe M, Burtscher MJ, Wacker J, Grande B, Nohynkova R, Manser T, et al. Speaking up is related to better team performance in simulated anesthesia inductions: an observational study. *Anesth Analg.* 2012 Nov;115(5):1099-108. doi: 10.1213/ANE.0b013e318269cd32
23. Kaldarbekov SN, Mamyrbekova SA, Tokbay AB. Communication barriers and methods of overcoming them in a medical organization. *Vestn Nauki Tvorchestva.* 2022;(5):40-5. (In Russ.)
24. Konechnyy R, Boukhal M. Psychology in medicine. Praha, Czech Republic: Avicenum; 1983. 405 p. (In Russ.)
25. Kolyagin VV. Communication in medicine. Fundamentals of transactional analysis: posobie dlja vrachej. Irkutsk, RF; 2012. 60 p. (In Russ.)
26. Hardi I. The doctor, the nurse, the patient. Psychology of working with patients. Budapest, Hungary: Izd-vo Akad nauk Vengrii; 1988. 338 p. (In Russ.)
27. Improving prescription medicine adherence is key to better health care. Available from: https://uhealth-wp-uploads.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/sites/6/2017/02/28144820/PhRMA_Improving20Medication20Adherence_Issue20Brief.pdf. [Accessed 5th December 2023].
28. Glazyrin EA, Talanova VF, Nasonov AA. Professional deformation of the personality of a doctor-surgeon. *Vestn Soveta Molodyh Uchjonyh Specialistov Cheljab Obl.* 2016;2(1):23-5. (In Russ.)
29. Potapova YuV, Kuzmin BV. Professional deformation of doctors of different specialties as a factor in the formation of communicative barriers in communication with the patient. *Vestn Omskogo Un-ta Ser Psihologija.* 2019;(1):39-45. (In Russ.). doi: 10.25513/2410-6364.2019.1.39-45
30. Shevchuk VV, Kashkina NV, Vysotin SA, Sayfitova AT. Chronic fatigue syndrome and professional deformation of the physician. *Mezhdunar Ctudench Nauch Vestn* 2018;(5). Available from: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19005>. [Accessed 5th December 2023]. (In Russ.)
31. Siluyanova IV. Favorites. About the vocation of a doctor. Moscow, RF: Format t; 2008. 256 p. (In Russ.)
32. Nesterov AV. Personality deformation in the professional activity of a forensic physician as a leading problem in the comprehensive assessment of the quality of forensic activity. *Izbr Vopr Sudeb-Med Jekspertizy.* 2007;(81):28-33. (In Russ.)
33. Osipova NG, Semina TV. Ideal type and professional deformations of doctor's personality in the conditions of the modern stage of globalization. *Obshhestvo: Sociologija Psihologija Pedagogika.* 2017;(5):32-6. (In Russ.)
34. Abramova GS, Yudchits YuA. Psychology in medicine: ucheb posobie dlja studentov vuzov, obuchajushhihsja po med special'nostjam. Moscow, RF: Kafedra-M; 1998. 272 p. (In Russ.)
35. Zeer EF, Symanyuk EE. The psychology of occupational disruption. Moscow, RF: Akademy Proekt; Ekaterinburg: Delovaja kniga; 2005. 240 p. (In Russ.)
36. Amutio-Kareaga A, García-Campayo J, Delgado LC, Hermosilla D, Martínez-Taboada C. Improving Communication between Physicians and Their Patients through Mindfulness and Compassion-Based Strategies: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2017 Mar;6(3):33. doi: 10.3390/jcm6030033
37. Abaeva VA. Calgary-Cambridge Model of Patient Communication. *Molodoj Uchenyj.* 2022;(1):23-4. (In Russ.)
38. Heritage J, Robinson JD. The structure of patients' presenting concerns: physicians' opening questions. *Health Commun.* 2006;19(2):89-102. doi: 10.1207/s15327027hc1902_1
39. Bril EV, Khasina AV, Zimnyakova OS, Fedorova NV. Communication with the neurological patient. *Zhurn Nevrologii Psihatrii im SS Korsakova.* 2022;122(2):36-42. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202212202136

Submitted 21.08.2023

Accepted 17.10.2023

Сведения об авторах:

Д.В. Чередниченко – зам. директора по медицинской экспертизе и реабилитации, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, <https://orcid.org/0009-0009-3336-4103>, 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, <https://orcid.org/0009-0009-3336-4103>, e-mail: zmicer75@yandex.by – Dmitry V. Cherednichenko.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.5.18>

Влияние диаллилтрисульфида и наночастиц меди на морфологию и функциональную активность печени

В.Ю. Земко

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

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №5. – С. 18-25.

The influence of diallyl trisulfide and copper nanoparticles on the morphology and functional activity of the liver

V.Y. Ziamko

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

Vestnik VGMU. 2023;22(5):18-25.

Резюме.

Цель – изучить влияние диаллилтрисульфида и наночастиц меди на печень.

Материал и методы. Выделено 3 группы белых крыс-самцов весом 250-300 г: группа 1 (n=7) – контрольная, не подвергалась воздействиям, группа 2 (n=5) – вводили диаллилтрисульфид интражелудочно ежедневно, группа 3 (n=5) – наночастицы меди внутримышечно трехкратно с интервалом в 7 дней. Производили забор крови и печени для последующего биохимического, гистологического и иммуногистохимического исследований.

Результаты исследования. В обеих опытных группах наблюдалось достоверное снижение уровня общего белка по сравнению со здоровыми крысами в 1,2 раза (p=0,005). Уровень аспаратаминотрансферазы был выше в 1,8 раза в группе диаллилтрисульфида и составил 244 [232,9-264,5] U/L (p=0,022). Общий билирубин был достоверно выше в группе 3 в 1,8 раза и составил 26,5 [26,2-27,9] мкмоль/л (p=0,005). Внутривенное введение диаллилтрисульфида и наночастиц меди повышало компенсаторные приспособительные реакции печени за счет роста количества двуядерных гепатоцитов в 2,3 раза в двух опытных группах (p=0,009 и p=0,001 соответственно). Процент экспрессии CD68 в здоровой группе составил 62,0%, в группе наночастиц меди – 55,2% (p=0,082), в группе диаллилтрисульфида – 53,1% (p=0,080) и не различался.

Заключение. Введение диаллилтрисульфида и наночастиц меди снижало уровень общего протеина в сыворотке крови, повышало сывороточные уровни аспаратаминотрансферазы в группе диаллилтрисульфида и общего билирубина в группе наночастиц меди, что свидетельствует о наличии повреждения печени и потере функции. В ответ на введение диаллилтрисульфида и наночастиц меди в печень отмечен рост количества двуядерных гепатоцитов в 2,3 раза, что указывало на повышение компенсаторно-приспособительных реакций.

Ключевые слова: диаллилтрисульфид, наночастицы меди, печень, гепатотоксичность, компенсаторно-приспособительные реакции, CD68.

Abstract.

Objectives. To study the effect of diallyl trisulfide and copper nanoparticles on the liver.

Material and methods. There were 3 groups of white male rats weighing 250-300 g: group 1 (n=7) was the control group, it was not exposed to any influences, group 2 (n=5) took diallyl trisulfide intragastrically daily, group 3 (n=5) got copper nanoparticles intramuscularly every 7 days. Blood and liver samples were taken for biochemical, histological and immunohistochemical studies.

Results. There was 1.2 times reliable decrease of total protein in both experimental groups (p=0.005). Aspartate aminotransferase was 1.8 times higher in diallyl trisulfide group and made up 244 [232.9-264.5] U/L (p=0.022). Total bilirubin was 1.8 times higher in group 3 and made up 26.5; [26.2-27.9] μmol/l (p=0.005). Intragastric administration of diallyl trisulfide and copper nanoparticles increased compensatory adaptive reactions of the liver due to 2.3 times increase

in the number of binuclear hepatocytes in both experimental groups ($p=0.009$; $p=0.001$, respectively). The percentage of CD68 expression in healthy group was 62%, in copper nanoparticles group – 55.2% ($p=0.082$), in diallyl trisulfide group – 53.1% ($p=0.080$) and didn't differ.

Conclusions. The administration of diallyl trisulfide and copper nanoparticles reduced the level of total protein in blood serum, increased serum levels of aspartate aminotransferase in diallyl trisulfide group and total bilirubin in copper nanoparticles group, which indicates the presence of liver damage and loss of its function. In response to introduction of diallyl trisulfide and copper nanoparticles 2.3 times increase in the binuclear hepatocytes number was observed. It indicated an increase of compensatory adaptive reactions of the liver.

Keywords: diallyl trisulfide, copper nanoparticles, liver, hepatotoxicity, compensatory adaptive reactions, CD68.

Введение

Резекция печени является окончательным решением на поздних стадиях заболеваний печени. Трансплантация печени от живого донора используется в медицинских целях ограничено из-за небольшой доступности доноров. Ингибирование передачи сигналов H_2S демонстрирует снижение скорости регенерации печени и повышение печеночного индекса. Повышение маркерных ферментов печени в сыворотке, таких как аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза и щелочная фосфатаза, дополнительно подтверждает повреждение гепатоцитов. Введение диаллилтрисульфида (ДАТС) в регенерирующую печень, согласно исследованиям Нитьянхан С. и соавторов, продемонстрировало усиление печеночных антиоксидантов (SOD, каталаза и GSH) и регенеративного потенциала (PCNA и Ki-67). Это исследование заключает, что передача сигналов H_2S в частично гепатэктомированной печени посредством ДАТС опосредована фосфорилированием $Vcl-xL$ и Akt и повышает выживаемость гепатоцитов и регенерацию печени [1]. ДАТС также известен как аллитридин, или 4,5,6-третиа-1,8-нонадиен, один из наиболее стабильных и безопасных встречающихся в природе полисульфидов, является привлекательным донором H_2S для исследований *in vivo* с прицелом на клиническую значимость [2, 3]. Более того, ДАТС проявляет противораковую химиотерапевтическую, иммуностимулирующую, антиоксидантную, антимикробную, гепатопротекторную, антифиброзную, антиэстрогенную, антиметастатическую, противовоспалительную, антиангиогенную и кардиозащитную активность. *In vivo* он ингибирует перекисное окисление липидов, увеличивает активность ферментов фазы II, таких как каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза, и уменьшает дисфункцию печени, вызванную при

отравлении мышьяком. ДАТС также уменьшает отложение коллагена, активацию звездчатых клеток печени, фиброз и уровни проколлагена I и α -SMA [4]. Обладая способностью активировать Nrf2, он также защищает нервные клетки от повреждения, вызванного кислородно-глюкозной депривацией [5]. Несмотря на способность ДАТС ингибировать пролиферацию клеток и запускать апоптоз в различных линиях раковых клеток, его механизм ингибирования активности звездчатых клеток печени остается неизвестным. Согласно данным Чен Л.Ю. и соавторов, ДАТС ингибировал пролиферацию клеток и индуцировал апоптоз гепатоцитов [6]. В то же время антиоксидантный и антиапоптотический потенциал ДАТС через H_2S уменьшал опосредованное этанолом повреждение гепатоцитов и стеатоз печени, защищал печень от ишемически-реперфузионного повреждения и действовал как химиопрофилактическое средство против фиброза печени, вызванного CCl₄, путем подавления активации звездчатых клеток печени [7, 8]. ДАТС значительно снижает гепатотоксичность, опосредованную вальпроатом, за счет подавления NF- κ B и воспаления печени. Полученные данные дают представление о потенциальном антифибротическом механизме ДАТС. Соответствующее исследование *in vivo* показало, что ДАТС проявляет защитный эффект на фиброз печени, вызванный диметилнитрозаминном у крыс [9].

Наночастицы меди (НЧ) также являются модуляторами апоптоза. В ходе экспериментального исследования Рузаков О.В. установил существенное воздействие НЧ меди на печень, а именно сокращение количества двуядерных гепатоцитов, что отражало угнетение репарационного деления клеток и рост активности звездчатых макрофагов. Наряду с тем, выявленный апоптоз свидетельствует о запуске патологической цепи, результатом которой являются необратимые структурные изменения в печени при введении НЧ меди [10].

В то же время не представлено убедительных данных о безопасной дозе НЧ металлов и структурно-функциональных изменениях, происходящих в тканях, при увеличении вводимой дозы в организм. Отдельные публикации сообщают о некоторых морфологических особенностях, происходящих в сосудистой части перипортальных гепатоцитов и в цитоплазме звездчатых макрофагов, в том числе признаки гидропической дегенерации, после однократного внутримышечного введения НЧ меди в дозе 2 мг/кг массы тела животных, которые исчезают на 7-е сутки. В то же время гепатотоксичность НЧ меди, регистрируемая при введении 6 мг/кг массы тела, включает следующие морфологические изменения в печени: венозную гиперемия в центральных венах и синусоидах, цитоплазматическую вакуолизацию, клеточное перерождение и некроз гепатоцитов [11].

Таким образом, изучение влияния ДАТС и НЧ меди на потенциал регенерации печени и поиск минимальной безопасной дозы представляются весьма актуальными и перспективными к использованию в клинической медицине, а именно пациентам с массивной резекцией печени или тяжелым заболеванием печени, так как могут способствовать ее регенерации. В то же время анализ CD68, преимущественно экспрессируемого тканевыми макрофагами, также позволяет оценить влияние препаратов на активность иммунной системы, что представляется важным для предотвращения гиперактивации звездчатых макрофагов и самоповреждения печени [12].

Цель – изучить влияние ДАТС и НЧ меди на функциональную активность, морфологию печени.

Материал и методы

В ходе исследования изучено влияние химических веществ, а именно ДАТС (в виде 20%-ного водного раствора) и НЧ меди (99,5%, размер частиц 60-80 нм, производство Sigma-Aldrich, США) на морфологию, функциональную активность печени и экспрессию CD68.

Исследование проводилось на 17 взрослых самцах крыс-альбиносов линии Вистар весом 250-300 г. Обращение с животными соответствовало этическим принципам Комитета по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными Витебского государственного орден Дружбы народов медицинского университета (протокол №11 от 24.01.2022). Крысы были слу-

чайным образом разделены на три группы. Группа 1 (n=7) – контрольная, не подвергалась воздействиям. Группа 2 (n=5) – животные ежедневно в течение 30 дней получали ДАТС внутривенно в дозе 500 мг/кг массы тела. Группа 3 (n=5) – животным вводили НЧ меди внутримышечно в дозе 2 мг/кг массы тела 1 раз в 7 дней. Длительность эксперимента составила 1 месяц. Ежедневно за животными наблюдали в фиксированное время и отмечали изменения в состоянии и поведении. В течение трех суток до выведения из эксперимента крысам вводили 0,5 мл трипанового синего внутривенно. В конце экспериментального периода крысы голодали в течение ночи. Выводили крыс методом декапитации под легким эфирным наркозом. Собирали образцы крови. Сыворотки отделяли центрифугированием при 1500 об/мин в течение 7 минут и выдерживали при -10°C для последующей оценки активности аланинаминотрансферазы и аспаргатамино-трансферазы, общего билирубина, общего белка, альбумина, амилазы, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, лактатдегидрогеназы, глюкозы, кальция, магния, фосфора. Образцы печени фиксировали в 10%-ом забуференном нейтральном формалине. С применением микротомы (Leica RM2135 Rotary Microtome, Wichita, KS, США) готовили срезы тканей толщиной 5 мкм, заливали парафином, окрашивали гематоксилином и эозином и трипановым синим и эозином для последующего гистопатологического исследования с помощью светового микроскопа Leica 2000 (увеличение 400) в 3 случайных полях зрения. Оценивали структуру печени, наличие инфильтрации, подсчитывали количество и размер гепатоцитов и их ядер, диаметр синусоидов. С помощью иммуногистохимии оценивали степень экспрессии иммунологического маркера CD68. Использовали моноклональное мышинное антитело anti-human CD68 в разведении 1:500 по стандартному протоколу, рекомендуемому фирмой-производителем (производство Elabscience, Китай), набор системы для визуализации 2-step plus Poly-HRP Anti Rabbit/Mouse IgG Detection System/with DAB Solution (производство Elabscience, Китай), систему для демаскировки антигенов Retrieve-All Antigen, буфер для разведения антител, фосфатно-солевой буфер [13]. Иммунореактивность первичных моноклональных антител CD68 выявляли с помощью вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой, входящей в набор реактивов по стандартной методике. Для оценки

степени экспрессии иммунологического маркера CD68 определяли локализацию окрашивания в клетках, процент и интенсивность положительно окрашенных клеток, которую выполняли с помощью светового микроскопа Leica 2000 (увеличение 400) со встроенной фотокамерой и программы анализа изображений ImageScore.

Результаты были статистически проанализированы с использованием программного обеспечения Statistika. Для каждой выборки определяли нормальность частотного распределения каждого признака по критерию Шапиро-Уилка. Так как выборки отличались от нормального распределения, для статистического анализа использовали критерий Манна-Уитни. Данные были выражены в виде медианы (Me), 25-ого (LQ) и 75-ого квартилей (UQ). Для оценки достоверности различий в экспрессии CD68 в клетках применяли тест Фишера. Для выявления степени взаимосвязи ис-

пользовали непараметрический критерий Спирмена.

Результаты и обсуждение

Масса крыс в экспериментальных группах не различалась и составила 350 [333-378] г в группе 1, 404 [394-410] г – в группе 2 ($p=0,088$), 350 [333-378] г – в группе 3 ($p=0,291$).

Результаты лабораторных показателей крови контрольной и опытных групп в виде Me [LQ-UQ] представлены в таблице 1. Как видно из нее, по сравнению со здоровыми крысами в обеих опытных группах наблюдалась статистически доказанная гипопроteinемия в 1,2 раза, что является одним критериев развития печеночной недостаточности. В группе крыс, получавших ДАТС, уровень протеина составил 69,2 [69,2-69,3] г/л ($p=0,005$), в группе, получавшей НЧ меди, – 70,5 [70,1-71,1]

Таблица 1 – Лабораторные показатели крови контрольной и опытных групп, Me [LQ-UQ]

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	$P_{\text{Манна-Уитни}}$
Глюкоза, ммоль/л	6,25 [6,2-6,95]	6,9 [6,5-7,35]	6,3 [6,3-6,6]	$p_{\text{но1}}=0,769$ $p_{\text{но2}}=0,885$
Общий белок, г/л	84,2 [77,0-87,6]	69,2 [69,2-69,3]	70,5 [70,1-71,1]	$p_{\text{но1}}=0,005^*$ $p_{\text{но2}}=0,005^*$
Альбумин, г/л	40,9 [38,2-45,35]	39,4 [38,5-40,3]	35,6 [33,6-36,6]	$p_{\text{но1}}=0,768$ $p_{\text{но2}}=0,088$
Аланинаминотрансфераза, U/L	72,65 [49,4-83,53]	58,1 [57,1-59,4]	45,1 [43,7-49,8]	$p_{\text{но1}}=0,768$ $p_{\text{но2}}=0,368$
Аспаратаминотрансфераза, U/L	135,85 [113,78-150,43]	244 [232,9-264,5]	190,4 [189,9-237,3]	$p_{\text{но1}}=0,022^*$ $p_{\text{но2}}=0,060$
Билирубин общий, мкмоль/л	5,5 [4,4-12,8]	14,8 [14,7-16,25]	26,5 [26,2-27,9]	$p_{\text{но1}}=0,088$ $p_{\text{но2}}=0,005^*$
Амилаза, U/L	1031,0 [750-1797,8]	1908 [1844-1972]	2003 [1802-2007,5]	$p_{\text{но1}}=0,170$ $p_{\text{но2}}=0,088$
Мочевая кислота, мкмоль/л	286,2 [256,1-292]	192,8 [188,3-244]	-	$p_{\text{но1}}=0,400$
Лактатдегидрогеназа, МЕ	3352,0 [2225-4766]	3444 [1825-4772]	-	$p_{\text{но1}}=1,000$
Мочевина, ммоль/л	5,34 [3,2-5,8]	5,1 [5,0-5,5]	6,91 [6,13-6,95]	$p_{\text{но1}}=1,000$ $p_{\text{но2}}=0,126$
Креатинин, мкмоль/л	78,4 [72,6-81,3]	75,5 [72-81,3]	75,8 [74,2-76,9]	$p_{\text{но1}}=0,885$ $p_{\text{но2}}=0,456$
Ca, ммоль/л	1,73 [1,29-2,56]	2,58 [2,5-2,64]	2,5 [2,48-2,76]	$p_{\text{но1}}=0,555$ $p_{\text{но2}}=0,225$
P, ммоль/л	1,01 [0,76-1,3]	2,7 [2,45-2,82]	2,36 [2,21-2,44]	$p_{\text{но1}}=0,022^*$ $p_{\text{но2}}=0,038^*$
Mg, ммоль/л	0,77 [0,74-0,82]	0,85 [0,82-0,87]	1,11 [1,03-1,17]	$p_{\text{но1}}=0,368$ $p_{\text{но2}}=0,022^*$

Примечание: * – отмечены статистически значимые различия.

г/л ($p=0,005$). Уровень аспаратаминотрансферазы был выше в 1,8 раза в группе ДАТС и составил 244 [232,9-264,5] U/L ($p=0,022$). Общий билирубин был достоверно выше в группе 3 в 1,8 раза и составил 26,5 [26,2-27,9] мкмоль/л ($p=0,005$). При анализе электролитного состава было установлено, что уровень фосфора был достоверно выше в обеих опытных группах и составил 2,7 [2,45-2,82] ($p=0,022$) и 2,36 [2,21-2,44] ммоль/л ($p=0,038$) соответственно, что имеет достаточно важное значение, учитывая, что гипофосфатемия повышает риск неблагоприятного прогноза [14]. Уровень магния был также выше в опытной группе 2 и составил 1,11 [1,03-1,17] ммоль/л ($p=0,022$).

Морфологические показатели препаратов печени контрольной и опытных групп в виде Ме [LQ-UQ] представлены в таблице 2.

Согласно полученным результатам исследования введение ДАТС и НЧ меди повышало компенсаторно-приспособительные реакции печени

за счет роста количества двуядерных гепатоцитов в 2,3 раза в двух опытных группах ($p=0,009$, $p=0,001$ соответственно) и ядерно-цитоплазматического отношения в 1,4 раза в опытной группе 1 и 1,3 раза в опытной группе 2 ($p=0,000$ для обеих групп) (рис.).

В то же время в обеих группах площадь гепатоцитов уменьшилась, вероятно, за счет сокращения общего числа ядер в группе ДАТС ($p=0,000$ и $p=0,011$ соответственно). Выявлена прямая сильная корреляция между площадью ядер и гепатоцитов, составившая 0,8 ($p=0,000$). При изучении препаратов печени НЧ меди не зафиксировано, что подтверждает полную элиминацию НЧ меди через 7 суток после последнего введения и соответствует результатам исследования Рузакова О.В. и соавторов [10]. Более того окрашивание трипановым синим эозином не выявило очагов некроза во всех трех группах за счет отсутствия окрашивания клеток.

Таблица 2 – Морфологические показатели препаратов печени контрольной и опытных групп, Ме [LQ-UQ]

Показатель	Интактная группа	Опытная группа 1	Опытная группа 2	$p_{\text{Манна-Уитни}}$
Количество ядер	73 [63-78]	70,3 [65,6-75,4]	77 [74-84]	$p_{\text{но1}}=0,000^*$ $p_{\text{но2}}=0,086$
Количество двуядерных гепатоцитов	3 [2-5]	7 [5-9]	7 [6-7]	$p_{\text{но1}}=0,009^*$ $p_{\text{но2}}=0,001^*$
S ядер, мкм ²	76,7 [62,8-150,0]	85,8 [73,4-101,8]	92,7 [76,1-105,5]	$p_{\text{но1}}=0,657$ $p_{\text{но2}}=0,292$
S гепатоцитов, мкм ²	513,6 [417,0-803,1]	372,9 [323,4-427,9]	424,3 [379,1-523,6]	$p_{\text{но1}}=0,000^*$ $p_{\text{но2}}=0,011^*$
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,16 [0,14-0,19]	0,23 [0,19-0,27]	0,20 [0,18-0,24]	$p_{\text{но1}}=0,000^*$ $p_{\text{но2}}=0,000^*$
D просвета синусоидов, мкм	1,45 [1,06-3,49]	1,94 [1,35-2,44]	1,78 [1,42-2,19]	$p_{\text{но1}}=0,800$ $p_{\text{но2}}=0,864$

Примечание: * – отмечены статистически значимые различия.

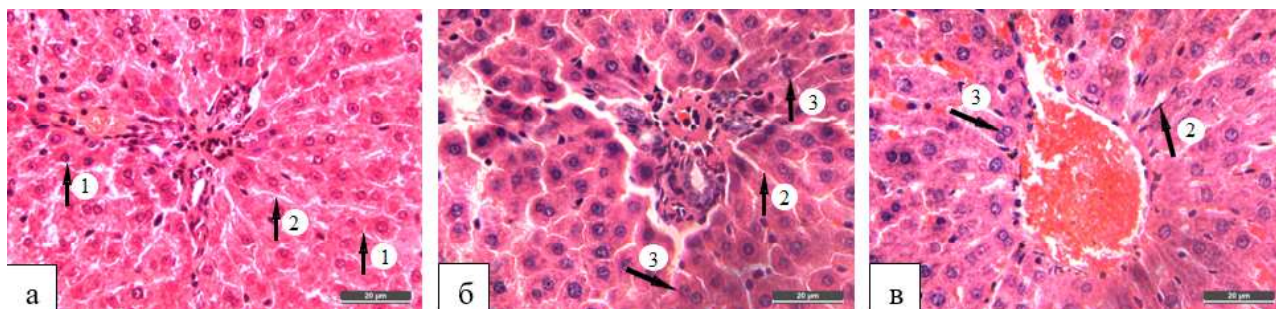


Рисунок – Морфологические изменения в печени крыс контрольной (а), опытной 1 (б) и опытной 2 (в) групп, окрашивание гематоксилин-эозином, увеличение 400: 1 – четкие границы между гепатоцитами, 2 – синусоидные капилляры не расширены, 3 – двуядерные гепатоциты

Полученные данные частично согласовываются с результатом исследования Абделазама А. и соавторов, согласно которому было выявлено, что инъекция НЧ меди крысам повышала сывороточные уровни аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, общего билирубина и снижала уровень альбумина в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о наличии выраженного повреждения печени (гепатотоксичности), и в дальнейшем подтверждалось дегенерацией печени и некрозом, появившимся при гистопатологическом исследовании [15]. Однако следует отметить, что доза НЧ меди в вышеуказанном исследовании составила 100 мг/кг в течение 2-х недель, что превышало в 50 раз используемую нами. Эль-Магд также сообщал, что пероральное введение крысам НЧ меди вызывало заметное снижение уровня альбумина в сыворотке, указывая на повреждение печени и потерю функции, что свидетельствует о возникновении печеночной недостаточности [16].

Для изучения особенностей внутрипеченочного иммунного ответа при применении ДАТС и НЧ меди проведен сравнительный анализ показателей экспрессии иммунологического маркера CD68 на клетках печени. Несмотря на повышение числа резидентных макрофагов при внутрибрюшинной заправке на крысах НЧ по данным Рузакова О.В., а также их снижение при внутривенном введении ДАТС совместно со стволовыми клетками при моделировании диабета на крысах, в данном исследовании процент экспрессии CD68 в контрольной группе составил 62,0%, в группе НЧ – 55,2% ($p=0,082$), в группе ДАТС – 53,1% ($p=0,080$), причем CD68-положительные клетки наблюдали преимущественно в синусоидных капиллярах и небольшое их количество отмечали около центральных вен и междольковых сосудов [10, 17].

Заключение

Введение ДАТС и НЧ меди снижало уровень общего протеина в сыворотке крови, повышало сывороточные уровни аспаратаминотрансферазы в группе ДАТС и общего билирубина в группе НЧ меди, что свидетельствует о тяжелых функциональных нарушениях в печени и указывает на развитие печеночной недостаточности (гепатотоксичности). В то же время в ответ на введение ДАТС и НЧ меди в печени происходило повышение компенсаторно-приспособительных реакций

за счет роста количества двуядерных гепатоцитов в 2,3 раза.

Работа выполнена в рамках темы НИР «Влияние печеночной дисфункции на развитие системного воспалительного ответа», договор с БРФФИ № M23M-046 от 02.05.2023.

The work has been done within the frames of the research theme “The influence of liver dysfunction on the development of systemic inflammatory response”, the agreement with BRFFR No. M23M-046 dated 02.05.2023.

Литература

- Enhanced hepatocyte survival and anti-apoptosis via Akt by Diallyl trisulfide, augments hepatic regeneration through hydrogen sulfide in partially hepatectomized rats / A. Nithyanathan [et al.] // *Phytomed. Plus.* 2021 Nov. Vol. 1, N 4. Art. 100048.
- Garlic Derived Diallyl Trisulfide in Experimental Metabolic Syndrome: Metabolic Effects and Cardioprotective Role / J. N. Jeremic [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Nov. Vol. 21, N 23. Art. 9100.
- Diallyl trisulfide is a fast H₂S donor, but diallyl disulfide is a slow one: The reaction pathways and intermediates of glutathione with polysulfides / D. Liang [et al.] // *Org. Lett.* 2015 Sep. Vol. 17, N 17. P. 4196–4199.
- Diallyl Trisulfide Protects Rat Brain Tissue against the Damage Induced by Ischemia-Reperfusion through the Nrf2 Pathway / C. A. Silva-Islas [et al.] // *Antioxidants (Basel).* 2019 Sep. Vol. 8, N 9. Art. 410.
- Miltonprabu, S. Diallyl trisulfide, a garlic polysulfide protects against As-induced renal oxidative nephrotoxicity, apoptosis and inflammation in rats by activating the Nrf2/ARE signaling pathway / S. Miltonprabu, N. C. Sumedha, P. Senthilraja // *Int. Immunopharmacol.* 2017 Sep. Vol. 50. P. 107–120.
- Diallyl trisulfide protects against ethanol-induced oxidative stress and apoptosis via a hydrogen sulfide-mediated mechanism / L. Y. Chen [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* 2016 Jul. Vol. 36. P. 23–30.
- Diallyl trisulfide plays an antifibrotic role by inhibiting the expression of Bcl-2 in hepatic stellate cells / H. Pang [et al.] // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2022 Aug. Vol. 36, N 8. Art. e23097.
- Diallyl trisulfide suppresses oxidative stress-induced activation of hepatic stellate cells through production of hydrogen sulfide / F. Zhang [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. Vol. 2017. Art. 1406726
- Apoptosis of rat hepatic stellate cells induced by diallyl trisulfide and proteomics profiling in vitro / Y. Zhang [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 201 May. Vol. 95, N 5. P. 463–473.
- Рузаков, В. О. Биологические эффекты воздействия наночастиц меди: маркеры экспозиции / В. О. Рузаков // *Гигиена и санитария.* 2023. Т. 102, № 3. С. 292–298.
- Sublethal effects of copper nanoparticles on the histology of gill, liver and kidney of the Caspian roach / S. Aghamirkarimi [et al.] // *Global J. Environmental Sci. Management.* 2017. Vol. 3, N 3. P. 323–332.

12. Реакция CD68-позитивных клеток печени и селезенки крыс на поступление кремния с питьевой водой / Е. А. Григорьева [и др.] // Acta Med. Eurasica. 2021. № 2. С. 34–43.
13. 2-step plus Poly-HRP Anti Mouse/Rabbit IgG Detection System (with DAB solution) [Electronic resource]. Mode of access: https://www.elabscience.com/p-2_step_plus_poly_hrp_anti_mouse_rabbit_igg_detection_system_with_dab_solution_-356126.html. Date of access: 16.10.2023.
14. Гипофосфатемия и исходы лечения пациентов в отделении анестезиологии и реанимации многопрофильного стационара / И. Г. Голубцов [и др.] // Вестн. ВГМУ. 2023. Т. 22, № 2. С. 54–61.
15. Amelioration of oxidative stress-mediated apoptosis in copper oxide nanoparticles-induced liver injury in rats by potent antioxidants / S. A. Abdelazeim [et al.] // Sci. Rep. 2020 Jul. Vol. 10, N 1. Art. 10812.
16. Eid, R. S. Effect of naringenin and hesperidin in amelioration of copper oxide nanoparticles toxicity in rat liver / R. S. Eid, M. M. Hussein, A. H. Soliman // AJMS. 2018. Vol. 1, N 1. P. 14–18.
17. Restoration of Hydrogen Sulfide Production in Diabetic Mice Improves Reparative Function of Bone Marrow Cells / Z. Cheng [et al.] // Circulation. 2016 Nov. Vol. 134, N 19. P. 1467–1483.

*Поступила 18.07.2023 г.
Принята в печать 17.10.2023 г.*

References

1. Nithyanathan A, Guha S, Mir I, Thirunavukkarasu C. Enhanced hepatocyte survival and anti-apoptosis via Akt by Diallyl trisulfide, augments hepatic regeneration through hydrogen sulfide in partially hepatectomized rats. *Phytomed Plus*. 2021 Nov;1(4):100048. doi: 10.1016/j.phyplu.2021.100048
2. Jeremic JN, Jakovljevic VL, Zivkovic VI, Srejsovic IM, Bradic JV, Milosavljevic IM, et al. Garlic Derived Diallyl Trisulfide in Experimental Metabolic Syndrome: Metabolic Effects and Cardioprotective Role. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov;21(23):9100. doi: 10.3390/ijms21239100
3. Liang D, Wu H, Wong MW, Huang D. Diallyl trisulfide is a fast H₂S donor, but diallyl disulfide is a slow one: The reaction pathways and intermediates of glutathione with polysulfides. *Org Lett*. 2015 Sep;17(17):4196-9. doi: 10.1021/acs.orglett.5b01962
4. Silva-Islas CA, Chánez-Cárdenas M E, Barrera-Oviedo D, Ortiz-Plata A, Pedraza-Chaverri J, Maldonado PD. Diallyl Trisulfide Protects Rat Brain Tissue against the Damage Induced by Ischemia-Reperfusion through the Nrf2 Pathway. *Antioxidants (Basel)*. 2019 Sep;8(9):410. doi: 10.3390/antiox8090410
5. Miltonprabu S, Sumedha NC, Senthilraja P. Diallyl trisulfide, a garlic polysulfide protects against As-induced renal oxidative nephrotoxicity, apoptosis and inflammation in rats by activating the Nrf2/ARE signaling pathway. *Int Immunopharmacol*. 2017 Sep;50:107-20. doi: 10.1016/j.intimp.2017.06.011
6. Chen LY, Chen Q, Zhu XJ, Kong DS, Wu L, Shao JJ, et al. Diallyl trisulfide protects against ethanol-induced oxidative stress and apoptosis via a hydrogen sulfide-mediated mechanism. *Int Immunopharmacol*. 2016 Jul;36:23-30. doi: 10.1016/j.intimp.2016.04.015
7. Pang H, Wang C, Ye J, Wang L, Zhou X, Ge X, et al. Diallyl trisulfide plays an antifibrotic role by inhibiting the expression of Bcl-2 in hepatic stellate cells. *J Biochem Mol Toxicol*. 2022 Aug;36(8):e23097. doi: 10.1002/jbt.23097
8. Zhang F, Jin H, Wu L, Shao J, Zhu X, Chen A, et al. Diallyl trisulfide suppresses oxidative stress-induced activation of hepatic stellate cells through production of hydrogen sulfide. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1406726. doi: 10.1155/2017/1406726
9. Zhang Y, Zhou X, Xu L, Wang L, Liu J, Ye J, et al. Apoptosis of rat hepatic stellate cells induced by diallyl trisulfide and proteomics profiling in vitro. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017 May;95(5):463-73. doi: 10.1139/cjpp-2015-0527
10. Ruzakov VO. Biological effects of exposure to copper nanoparticles: markers of exposure. *Gigiena Sanitariya*. 2023;102(3):292-8. (In Russ.) doi: 10.47470/0016-9900-2023-102-3-292-298
11. Aghamirkarimi S, Moradi A, Sharifpour I, Jamili S, Mostafavi P. Sublethal effects of copper nanoparticles on the histology of gill, liver and kidney of the Caspian roach. *Global J Environmental Sci Management*. 2017;3(3): 323-32. doi: 10.22034/gjesm.2017.03.03.009
12. Grigoryeva EA, Gordova VS, Cergeeva VE, Smorodchenko AT. Response of CD68-positive rat liver and spleen cells to silicon ingestion with drinking water. *Acta Med Eurasica*. 2021;(2):34-43. (In Russ.)
13. 2-step plus Poly-HRP Anti Mouse/Rabbit IgG Detection System (with DAB solution). Available from: https://www.elabscience.com/p-2_step_plus_poly_hrp_anti_mouse_rabbit_igg_detection_system_with_dab_solution_-356126.html. [Accessed 16th October 2023].
14. Golubtsov IG, Dudko VA, Marochkov AV, Lipnitskiy AL, Tochilo SA. Hypophosphatemia and patient outcomes in the anesthesiology and intensive care unit of a multidisciplinary hospital. *Vestn VGMU*. 2023;22(2):54-61. (In Russ.)
15. Abdelazeim SA, Shehata NI, Aly HF, Eldin Shams SG. Amelioration of oxidative stress-mediated apoptosis in copper oxide nanoparticles-induced liver injury in rats by potent antioxidants. *Sci Rep*. 2020 Jul;10(1):10812. doi: 10.1038/s41598-020-67784-y
16. Eid RS, Hussein MM, Soliman AH. Effect of naringenin and hesperidin in amelioration of copper oxide nanoparticles toxicity in rat liver. *AJMS*. 2018;1(1):14-8. doi: 10.5455/ajms.3
17. Cheng Z, Garikipati VNS, Nickoloff E, Wang C, Polhemus DJ, Zhou J, et al. Restoration of Hydrogen Sulfide Production in Diabetic Mice Improves Reparative Function of Bone Marrow Cells. *Circulation*. 2016 Nov;134(19):1467-83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022967

*Submitted 18.07.2023
Accepted 17.10.2023*

Сведения об авторах:

В.Ю. Земко – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-6753-2074>, e-mail: viktoryiazia@gmail.com – Земко Виктория Юрьевна.

Information about authors:

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

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.5.26>

Катетер-ассоциированные инфекции кровотока у пациентов в критических состояниях

С.А. Рымкевич¹, А.А. Звонарева¹, А.Л. Норова¹, А.Л. Липницкий^{1,2}, А.В. Марочков^{1,2}, И.Я. Савостенко¹

¹Могилёвская областная клиническая больница, г. Могилёв, Республика Беларусь

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №5. – С. 26-33.

Catheter-associated bloodstream infections in critically ill patients

S.A. Rymkevich¹, A.A. Zvonareva¹, A.L. Norova¹, A.L. Lipnitski^{1,2}, A.V. Marochkov^{1,2}, I.Y. Savostenko¹

¹Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

²Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(5):26-33.

Резюме.

Инфекционный контроль – это система обеспечения защиты пациентов с недостаточностью иммунной системы. Важнейшим элементом инфекционного контроля является система оценки его эффективности.

Цель исследования – определение показателей для количественной оценки эффективности инфекционного контроля в условиях многопрофильного стационара у больных в критическом состоянии.

Материал и методы. Было проведено ретроспективное исследование результатов бактериологических исследований посевов крови у пациентов отделения анестезиологии и реанимации с синдромом системного воспалительного ответа и/или синдромом полиорганной недостаточности за 2022 г.

Результаты. В 2022 г. на бактериологическое исследование было взято 3271 анализ крови, в среднем за месяц 268 (221; 310,5) анализов. Из 3271 бактериологического анализа на флору было получено 573 (17,5%) положительных посевов. Всего за 2022 г. было имплантировано 1157 центральных венозных катетеров, из которых 151 катетер был поставлен вместо ранее удаленного катетера. В 122 (34%) случаях из крови были выделены изоляты *Acinetobacter spp.*, в 85 (24%) случаях – изоляты *K. pneumoniae*, дрожжеподобные грибы и кандиды в 54 (15%), *S. epidermidis* в 46 (13%), *S. saprophyticus* в 22 (6%), *P. aeruginosa* в 14 (4%), *S. aureus* в 13 (4%). Установлено, что получение положительных бактериологических тестов не имеет значимой корреляции с отрицательным исходом лечения у пациентов в критическом состоянии.

Заключение. При анализе бактериологических посевов периферической крови за 2022 г. было установлено, что причиной катетер-ассоциированной инфекции кровотока у пациентов в 62% является грамотрицательная бактериальная флора, в 23% – грамположительная и в 15% – грибковая флора.

Ключевые слова: инфекционный контроль, катетер-ассоциированная инфекция кровотока, катетеризационный сепсис, центральный венозный катетер.

Abstract.

Infection control is a system for ensuring the protection of patients with an insufficiency of the immune system. The most important element of infection control is the system for evaluating its effectiveness. The goal of this work is to identify the indicators for quantification of the infection control effectiveness in a multidisciplinary hospital in critically ill patients.

Material and methods. A retrospective study of the results of bacteriological research of blood cultures in intensive care units (ICU) patients with the systemic inflammatory response syndrome and/or multiple organ failure syndrome for 2022 was carried out.

Results. 3271 blood tests were taken for bacteriological examination in 2022, on an average 268 (221; 310.5) tests per month. Out of 3271 bacteriological analyses for flora, 573 (17.5%) positive cultures were obtained. A total of 1157 central venous catheters were implanted in 2022, out of which 151 catheters were placed instead of the previously removed ones. In 122 (34%) cases, isolates of *Acinetobacter* spp. were isolated from the blood, in 85 (24%) cases – isolates of *K. pneumoniae*, fungi and candida in 54 (15%); *S. epidermidis* – in 46 (13%), *S. saprophyticus* – in 22 (6%), *P. aeruginosa* – in 14 (4%), *S. aureus* – in 13 (4%) cases. It has been established that obtaining positive bacteriological tests does not have any significant correlation with a negative outcome of treatment in critically ill patients.

Conclusions. When analyzing bacteriological cultures of peripheral blood for 2022, it was found that the cause of catheter-associated bloodstream infection in patients in 62% is gram-negative bacterial flora, in 23% – gram-positive and in 15% – fungal flora.

Keywords: infection control, catheter-associated bloodstream infection, catheterization sepsis, central venous catheter.

Введение

Инфекционный контроль представляет собой систему обеспечения защиты пациентов с дефицитом иммунной системы (приобретенной или наследственной), которая представляет реальную угрозу для пациентов в критических состояниях. Важнейшим элементом инфекционного контроля является система оценки его эффективности. При этом при ухудшении показателей инфекционного контроля врач-анестезиолог-реаниматолог имеет возможность определить слабые звенья в защите пациента и разработать меры по их профилактике. Наиболее часто при присоединении госпитальной инфекции, развитии септического процесса одним из решений является назначение и замена антибиотиков в соответствии с данными, полученными из бактериологической лаборатории.

Наиболее сложным вопросом, который позволял бы установить неэффективность разработанных и предлагаемых мер, входящих в систему инфекционного контроля, является на наш взгляд, определение показателей, которые могли бы количественно охарактеризовать эффективность проводимого инфекционного контроля в многопрофильном стационаре у пациентов в критическом состоянии [1-4]. В настоящее время нет абсолютно точного показателя для количественной оценки эффективности инфекционного контроля [5].

Наиболее тяжелым инфекционным осложнением интенсивной терапии пациентов в критическом состоянии является катетер-ассоциированная инфекция кровотока, связанная с постановкой и эксплуатацией у пациента центрального венозного катетера (ЦВК) [6-8]. Катетер-ассоциированная инфекция кровотока (КИК) – это первичная гематогенная инфекция у пациента с центральным венозным катетером, который был установлен за 2 суток до возникновения соответствующих симптомов инфицирования [4, 7].

На данный момент известны такие количественные параметры инфекционного контроля за катетер-ассоциированными инфекциями кровотока, как инцидентность – количество впервые возникших случаев КИК за определенный период времени и плотность инцидентности – частота возникновения новых случаев КИК за установленный период времени с учетом суммарного времени воздействия факторов риска [7]. Показатель инцидентности КИК рассчитывается делением числа выявленных случаев КИК за определенный промежуток времени на общее число пролеченных пациентов в отделении анестезиологии и реанимации за этот же период в пересчете на 100 пациентов. Плотность инцидентности рассчитывается делением количества впервые выявленных случаев КИК за конкретный период времени на число дней стояния ЦВК у всех пациентов за это же время в пересчете на 1000 катетеро-дней [7].

Однако оценка с помощью данных показателей требует большого числа данных и является одним из наиболее трудоёмких способов для применения в клинической практике врачами-анестезиологами-реаниматологами. В связи с этим целью данного исследования является создание простого инструмента для количественной оценки эффективности инфекционного контроля у пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Материал и методы

В УЗ «Могилевская областная клиническая больница» (УЗ «МОКБ») было проведено ретроспективное исследование результатов бактериологических исследований посевов крови у пациентов отделения анестезиологии и реанимации в период с 01.01.22 по 31.12.22 г.

Из отделения анестезиологии и реанимации УЗ «МОКБ» в бактериологическую лабораторию УЗ «Могилевская областная детская больница»

доставлялись посевы крови, взятые с соблюдением правил стерильности согласно действующему алгоритму действий медицинской сестры при выполнении забора крови из периферической вены на стерильность.

Все пациенты, у которых производился забор крови на бактериологическое исследование, находились в критическом состоянии с оценкой тяжести по шкалам SOFA (5 и более баллов) и APACHE II (10 и более баллов). Одновременно у пациентов имелись данные о наличии синдрома системного воспалительного ответа и/или синдрома полиорганной недостаточности. Всем пациентам проводилось лечение основной и сопутствующей патологии согласно действующим протоколам Республики Беларусь.

Центральные венозные катетеры были установлены в стерильных условиях в правую внутреннюю яремную вену из центрального доступа и в течение 1-10 суток были использованы для проведения трансфузионно-инфузионной терапии и введения антибиотиков.

Наличие положительного результата бактериологического исследования крови у пациента, у которого ранее, не менее чем за 2 суток, была проведена постановка центрального венозного катетера, считалось за случай катетер-ассоциированной инфекции кровотока.

Результаты бактериологических посевов крови были зарегистрированы в бактериологической лаборатории и проанализированы ретроспективно. Данные посевов крови регистрировали в «Журнале регистрации исследований и результатов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам» №377 Ф357/У08 по месяцам (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь №7 от 12.05.2008). Нами проанализированы данные статистического отчета отделения анестезиологии и реанимации УЗ «МОКБ», из которых взяты данные о количестве пролеченных пациентов, койко-дней по месяцам, данные из операционного журнала отделения, данные о количестве проведенных катетеризаций центральных вен.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлялись в виде медианы (Me) и квартилей (25%; 75%). Для определения корреляции между показателями рассчитывались коэффициенты корреляции Спирмена. Полученные различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В течение 2022 года в многопрофильном отделении анестезиологии и реанимации УЗ «МОКБ» было пролечено 1627 пациентов. У 257 пациентов интенсивная терапия оказалась неэффективной и зарегистрирован неблагоприятный исход (летальность составила 15,8%). При анализе количества неблагоприятных исходов в течение года выяснилось, что наибольшая летальность была зарегистрирована в июне – 22,33%, наименьшая – в феврале (7,96%). Пациенты провели в отделении анестезиологии и реанимации за анализируемый год 5637 койко-дней.

Всего за 2022 г. на бактериологическое исследование был взят 3271 анализ крови, в среднем за месяц 268 (221; 310,5) анализов. Из 3271 бактериологического анализа на микрофлору было получено 573 (17,5%) положительных посевов. Наибольшее количество анализов было набрано в декабре (382 (11,7%)), наименьшее – в октябре (204 (6,2%)) (табл. 1).

Всего за 2022 г. было имплантировано 1157 центральных венозных катетеров, из которых 151 катетер был поставлен вместо ранее удаленного ЦВК. Среднемесячное число поставленных ЦВК было 98 (92,5; 105) имплантаций (от 76 в феврале до 108 в декабре) (табл. 2).

Проведенный анализ положительных посевов на бактериологическое исследование показал следующее. В 122 (34%) случаях из крови были выделены изоляты *Acinetobacter spp.*, в 85 (24%) случаях – изоляты *K. pneumoniae*, дрожжеподобные грибы и кандиды в 54 (15%), *S. epidermidis* 46 (13%), *S. saprophyticus* 22 (6%), *P. aeruginosa* 14 (4%), *S. aureus* 13 (4%).

Количество КИК, связанных с выделением изолятов *Acinetobacter spp.* на 100 пролеченных пациентов, составило по месяцам от 1,76 до 15,7 случая на 100 пациентов. При помесечном анализе было установлено, что наибольшее число выделенных изолятов *Acinetobacter spp.* получено в июне-июле и ноябре-декабре (рост в 1,8 раза по сравнению со среднемесячным уровнем), наименьшее – в августе (табл. 3). Количество КИК, связанных с *Acinetobacter spp.*, на 1000 койко-дней составило от 4,88 до 41,74 случая в месяц.

Количество КИК, связанных с выделением изолятов *K. pneumoniae* на 100 пролеченных пациентов, составило по месяцам от 1,24 до 10,34 случая на 100 пациентов. Наибольшее число изолятов было выделено в феврале и августе (рост в

Таблица 1 – Количество бактериологических исследований крови в течение года, n /%

	Январь	Февраль	Март	Апрель	Май	Июнь	Июль	Август	Сентябрь	Октябрь	Ноябрь	Декабрь	Всего
Кол-во бак. иссл. крови, n	219	220	295	262	274	326	284	222	255	204	329	382	3271
Кол-во «+» бак. иссл. крови, n / %	29/ 13,2	37/ 16,8	34/ 11,5	45/ 17,2	44/ 16,1	67/ 20,6	61/ 21,5	39/ 17,6	38/ 14,9	50/ 24,5	57/ 17,3	72/ 18,8	573/ 17,5

Таблица 2 – Количество койко-дней и катетеризаций ЦВК в отделении анестезиологии и реанимации, n

	Январь	Февраль	Март	Апрель	Май	Июнь	Июль	Август	Сентябрь	Октябрь	Ноябрь	Декабрь	Всего
Кол-во койко-дней	488	382	471	461	505	501	471	409	465	461	496	527	5637
Кол-во катетеризаций ЦВК	78	76	98	104	106	94	102	91	106	98	96	108	1157

3 раза), наименьшее в сентябре и октябре. Количество случаев КИК на 1000 койко-дней составило от 4,30 до 36,67 случая в месяц.

Количество КИК, связанных с выделением изолятов *S. epidermidis* на 100 пролеченных пациентов, составило по месяцам от 0,97 до 7,82 случая на 100 пациентов. Наибольшее число изолятов было выделено в октябре-ноябре, наименьшее – в марте-мае. Количество случаев КИК на 1000 койко-дней составило от 1,98 до 18,15 случая в месяц.

Количество КИК, связанных с выделением изолятов грибковой флоры (дрожжеподобные грибы и кандиды) на 100 пролеченных пациентов, составило по месяцам от 0 до 12,14 случая на 100 пациентов. Выделение грибковой флоры в наибольшем количестве было отмечено в апреле-июне (рост в 2,2 раза). Количество случаев КИК на 1000 койко-дней составило от 0 до 32,25 случая в месяц.

Количество КИК, связанных с выделением изолятов *S. saprophyticus* на 100 пролеченных пациентов, составило по месяцам от 0 до 12,14 случая на 100 пациентов. Наибольшее число изолятов было выделено в апреле-мае и декабре, наименьшее – в январе-феврале и августе-октябре. Количество КИК на 1000 койко-дней составило от 0 до 12,09 случая в месяц.

Количество КИК, связанных с выделением изолятов *S. aureus* на 100 пролеченных пациентов, составило по месяцам от 0 до 4,13 случая на 100 пациентов. Наибольшее число изолятов было выделено в августе-сентябре. Количество КИК на 1000 койко-дней составило от 0 до 10,62 случая в месяц.

Количество КИК, связанных с выделением изолятов *P. aeruginosa* на 100 пролеченных пациентов, составило по месяцам от 0 до 2,91 случая на 100 пациентов. Наибольшее число изолятов было выделено в июне и июле. Количество КИК на 1000 койко-дней составило от 0 до 6,36 случая в месяц.

С целью установления зависимости между летальными исходами у пациентов в критическом состоянии и получением положительных результатов бактериологических анализов нами был проведен корреляционный анализ. Коэффициент корреляции Спирмена между месячной летальностью и числом выделенных положительных бактериологических исследований составил $R=0,48$, $p>0,1$. Между месячной летальностью и отношением числа положительных исследований к числу пролеченных пациентов за этот же период – $R=0,5$, $p>0,1$. Между месячной летальностью и отношением числа положительных исследований к количеству им-

Таблица 3 – Количество выделенных изолятов микроорганизмов (n /%) по месяцам

n / %	Январь	Февраль	Март	Апрель	Май	Июнь	Июль	Август	Сентябрь	Октябрь	Ноябрь	Декабрь	Всего
<i>Acinetobacter</i> spp.	5 / 25	7 / 26,9	6 / 40	9 / 30	5 / 17,9	18 / 46,2	17 / 37,8	2 / 8,7	5 / 35,7	10 / 47,6	16 / 42,1	22 / 38,6	122 / 34,3
<i>K. pneumoniae</i>	9 / 45	14 / 53,9	6 / 40	4 / 13,3	6 / 21,4	6 / 15,4	9 / 20	15 / 65,2	2 / 14,3	3 / 14,3	4 / 10,5	7 / 12,3	85 / 23,9
Грибковая флора	0	0	1 / 6,7	12 / 40	11 / 39,2	7 / 17,9	4 / 8,9	0	0	0	2 / 5,3	17 / 29,8	54 / 15,2
<i>S. epidermidis</i>	3 / 15	3 / 11,5	2 / 13,3	2 / 6,7	1 / 3,6	3 / 7,7	5 / 11,1	3 / 13	5 / 35,7	5 / 23,8	9 / 23,7	5 / 8,7	46 / 12,9
<i>S. saprofiticus</i>	2 / 10	0	0	1 / 3,3	3 / 10,7	2 / 5,1	3 / 6,7	0	0	2 / 9,5	6 / 15,8	3 / 5,3	22 / 6,2
<i>P. aeruginosa</i>	1 / 5	2 / 7,7	0	0	1 / 3,6	3 / 7,7	2 / 4,4	1 / 4,4	0	1 / 4,8	1 / 2,6	2 / 3,5	14 / 3,9
<i>S. aureus</i>	0	0	0	2 / 6,7	1 / 3,6	0	5 / 11,1	2 / 8,7	2 / 14,3	0	0	1 / 1,8	13 / 3,6

планированных ЦВК за этот период – $R=0,48$, $p>0,1$. Таким образом, статистически значимого влияния на летальность данных показателей выявлено не было.

Обсуждение

Нами была проанализирована база данных PubMed на наличие исследований по данной теме. При введении ключевых слов «инфекционный контроль», «катетер-ассоциированная инфекция», «катетеризационный сепсис» было выявлено за последние 48 лет 1146 исследований. При этом за последние 3 года отмечается значительное увеличение числа работ по данным запросам, что свидетельствует о росте актуальности темы данного исследования.

По данным литературы, инфекции кровотока являются третьей по значимости причиной внутрибольничных инфекций с летальностью от 12 до 25% [9]. Частота КИК, по данным литературы, значительно различается не только между разными странами, но и даже между разными больницами [8]. Так, в исследовании Singh S. et al. было показано, что распространенность КИК составляет 0,48 случая на 1000 дней стояния ЦВК (катетеро-дней) [9]. В исследовании же Parameswaran R. et al. частота катетер-ассоциированной инфекции кровотока составила 8,75 случая на 1000 катетеро-дней [11]. Заболеваемость КИК зависит и от преимущественной патологии, с которой проходят лечение пациенты. Так, в отчете Национального центра по контролю инфекционных заболеваний США уровень КИК

для пульмонологических отделений интенсивной терапии составлял 2,1 случая на 1000 катетеродней, для общехирургических отделений интенсивной терапии – 5,1 случая, для травматологических отделений интенсивной терапии – 5,8 случая, а для ожоговых отделений – 30,2 случая на 1000 катетеродней [12].

В отделениях анестезиологии и реанимации нашего стационара не учитывается такой трудоёмкий показатель, как общее время стояния всех центральных венозных катетеров. Именно поэтому целью данного исследования было создать более простой показатель, характеризующий эффективность инфекционного контроля в отделениях анестезиологии и реанимации.

Данные литературы показывают, что с наибольшей частотой КИК вызывается грамположительной бактериальной флорой. Так, в исследовании Ragameswaran R. et al. было установлено, что 64% патогенов, вызывающих КИК, были грамположительными, а 36% – грамотрицательными. Наиболее частыми микроорганизмами, вызывающими КИК, были *S. aureus* – 40%, *P. aeruginosa* – 16%, коагулазонегативные стафилококки – 8%, *E. coli* – 8%, *K. pneumoniae* – 8% и *A. baumannii* – 4% [11]. При этом в другом подобном исследовании, проведенном уже в Азиатском регионе, было показано, что грамположительные кокки составляли всего 27% изолятов, а грамотрицательные палочки – 56% [13]. Из грамотрицательных бактерий с наибольшей частотой причиной КИК были *Klebsiella pneumoniae* (16%) и *Pseudomonas aeruginosa* (11%). По нашим данным, частота выделения грамположительной флоры составляет 23%, грамотрицательной – 62%.

Что касается частоты фунгемии, то различные исследования показали разную частоту грибковых инфекционных агентов, ответственных за КИК, в основном это дрожжеподобные грибы. По данным двух исследований, наиболее частым грибковым инфекционным агентом были грибы рода *Candida spp.* с частотой 11,7-16% [10, 14]. По нашим данным, частота выделения дрожжеподобных грибов и кандид была в указанном диапазоне – 15%.

В нашем исследовании было показано, что получение положительных бактериологических анализов не имеет значимой корреляции с отрицательным исходом лечения у данных пациентов. Это, возможно, связано с тем, что вероятность получения гемокультуры коррелирует не с тяжестью заболевания, а с качеством как забора био-

логического материала, так и с качеством работы бактериологической лаборатории.

Также в нашей работе было установлено наличие сезонности в выделении конкретных изолятов микроорганизмов в отделении анестезиологии и реанимации многопрофильного стационара. Так наибольшее число изолятов *Acinetobacter spp.* выделено в июне-июле и ноябре-декабре, *K. pneumoniae* – в феврале и августе, грибковой флоры – в апреле-июне. В изученной нами литературе отсутствуют исследования, в которых анализировалась бы сезонность выделения конкретных изолятов микроорганизмов, являющихся причиной возникновения КИК.

Заключение

1. Количество случаев катетер-ассоциированной инфекции кровотока на 100 пациентов и на 1000 койко-дней является простым объективным критерием эффективности инфекционного контроля в отделении анестезиологии и реанимации.

2. При анализе бактериологических посевов периферической крови за 2022 г. было установлено, что причиной катетер-ассоциированной инфекции кровотока у пациентов в 62% является грамотрицательная бактериальная флора, в 23% – грамположительная и в 15% – грибковая флора.

3. Было выявлено наличие сезонности в выделении следующих микроорганизмов: наибольшее число изолятов *Acinetobacter spp.* выделено в июне-июле и ноябре-декабре, *K. pneumoniae* – в феврале и августе, грибковой флоры – в апреле-июне.

Литература

1. Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infections Through Educational Interventions in Adult Intensive Care Units: A Systematic Review / M. Foka [et al.]. *Cureus*. 2021 Aug. Vol. 13, N 8. Art. e17293.
2. Evidence-based measures to prevent central line-associated bloodstream infections: a systematic review / D. S. Perin [et al.] // *Rev. Lat. Am. Enfermagem*. 2016 Sep. Vol. 24. Art. e2787.
3. Risk factors associated with increased incidences of catheter-related bloodstream infection / K. Moriyama [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. 2022 Oct. Vol. 101, N 42. Art. e31160.
4. Ставчиков, Е. Л. Рациональная антибиотикотерапия у пациентов с синдромом диабетической стопы / Е. Л. Ставчиков, С. Д. Федянин // *Хирургия. Восточ. Европа*. 2023. Т. 12, № 1. С. 80–89.
5. Clinical practice guidelines for the diagnosis and

- management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America / L. A. Mermel [et al.] // Clin. Infect. Dis. 2009 Jul. Vol. 49, N 1. P. 1–45.
6. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide [Electronic resource] / World Health Organization. Mode of access: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/80135/1/9789241501507_eng.pdf. Date of access: 17.10.2023.
 7. Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за центральным венозным катетером (ЦВК) : клин. рекомендации / М-во здравоохранения Рос. Федерации. Москва, 2017. 44 с.
 8. Catheter-related bloodstream infections / R. Gahlot [et al.] // Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci. 2014 Apr. Vol. 4, N 2. P. 162–167.
 9. Attributable morbidity and mortality of catheter-related septicemia in critically ill patients: a matched, risk-adjusted, cohort study / L. Soufir [et al.] // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 1999 Jun. Vol. 20, N 6. P. 396–401.
 10. Surveillance of device-associated infections at a teaching hospital in rural Gujarat – India / S. Singh [et al.] // Indian J. Med. Microbiol. 2010 Oct-Dec. Vol. 28, N 4. P. 342–347.
 11. Intravascular catheter-related infections in an Indian tertiary care hospital / R. Parameswaran [et al.] // J. Infect. Dev. Ctries. 2011 Jul. Vol. 5, N 6. P. 452–458.
 12. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004 // Am. J. Infect. Control. 2004 Dec. Vol. 32, N 8. P. 470–485.
 13. Krishnan, R. G. Changing Trends in Antimicrobial Susceptibility and Hospital Acquired Infections Over an Year Period in a Tertiary Care Hospital in Relation to Introduction of an Infection Control Programme / R. G. Krishnan, S. Dorairajan // J. Assoc. Physicians India. 2010 Dec. Vol. 58, suppl. P. 25–31.
 14. Central venous catheter-related blood stream infections: incidence, risk factors, outcome, and associated pathogens / M. Pawar [et al.] // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2004 Jun. Vol. 18, N 3. P. 304–308.

Поступила 23.06.2023 г.

Принята в печать 17.10.2023 г.

References

1. Foka M, Nicolaou E, Kyprianou T, Palazis L, Kyranou M, Papatheanassoglou E, et al. Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infections Through Educational Interventions in Adult Intensive Care Units: A Systematic Review. Cureus. 2021 Aug 18;13(8):e17293. doi: 10.7759/cureus.17293
2. Perin DC, Erdmann AL, Higashi GDC, Dal Sasso GTM. Evidence-based measures to prevent central line-associated bloodstream infections: a systematic review. Rev Lat Am Enfermagem. 2016 Sep;24:e2787. doi: 10.1590/1518-8345.1233.2787
3. Moriyama K, Ando T, Kotani M, Tokumine J, Nakazawa H, Motoyasu A, et al. Risk factors associated with increased incidences of catheter-related bloodstream infection. Medicine (Baltimore). 2022 Oct 21;101(42):e31160. doi: 10.1097/MD.00000000000031160
4. Stavchikov EL, Fedyanin SD. Rational antibiotic therapy in patients with diabetic foot syndrome. Khirurgiya Vostoch Evropa. 2023;12(1):80-9. (In Russ.)
5. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009 Jul 1;49(1):1-45. doi: 10.1086/599376
6. World Health Organization. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/80135/1/9789241501507_eng.pdf. [Accessed 17th October 2023].
7. M-vo zdravookhraneniya Ros Federatsii. Prevention of catheter-associated bloodstream infections and central venous catheter (CVC) care: klin rekomendatsii. Moscow, RF; 2017. 44 p. (In Russ.)
8. Gahlot R, Nigam C, Kumar V, Yadav G, Anupurba S. Catheter-related bloodstream infections. Int J Crit Illn Inj Sci. 2014 Apr;4(2):162-7. doi: 10.4103/2229-5151.134184
9. Soufir L, Timsit JF, Mahe C, Carlet J, Regnier B, Chevret S. Attributable morbidity and mortality of catheter-related septicemia in critically ill patients: a matched, risk-adjusted, cohort study. Infect Control Hosp Epidemiol. 1999 Jun;20(6):396-401. doi: 10.1086/501639
10. Singh S, Pandya Y, Patel R, Paliwal M, Wilson A, Trivedi S. Surveillance of device-associated infections at a teaching hospital in rural Gujarat – India. Indian J Med Microbiol. 2010 Oct-Dec;28(4):342-7. doi: 10.4103/0255-0857.71830
11. Parameswaran R, Sherchan JB, Varma DM, Mukhopadhyay C, Vidyasagar S. Intravascular catheter-related infections in an Indian tertiary care hospital. J Infect Dev Ctries. 2011 Jul;5(6):452-8. doi: 10.3855/jidc.1261
12. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control. 2004 Dec;32(8):470-85. doi: 10.1016/S0196655304005425
13. Krishnan RG, Dorairajan S. Changing Trends in Antimicrobial Susceptibility and Hospital Acquired Infections Over an Year Period in a Tertiary Care Hospital in Relation to Introduction of an Infection Control Programme. Assoc Physicians India. 2010 Dec;58 Suppl:25-31.
14. Pawar M, Mehta Y, Kapoor P, Sharma J, Gupta A, Trehan N. Central venous catheter-related blood stream infections: incidence, risk factors, outcome, and associated pathogens. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2004 Jun;18(3):304-8. doi: 10.1053/j.jvca.2004.03.009

Submitted 23.06.2023

Accepted 17.10.2023

Сведения об авторах:

С.А. Рымкевич – врач высшей категории, зав. отделением анестезиологии и реанимации, Могилёвская областная клиническая больница, <https://orcid.org/0009-0000-0682-1836>;

А.А. Звонарева – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Могилёвская областная клиническая больница, <https://orcid.org/0009-0007-6659-6838>;

А.Л. Норова – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Могилёвская областная клиническая больница, <https://orcid.org/0009-0006-9224-7079>;

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

e-mail: Lipnitski.al@gmail.com – Липницкий Артур Леонидович;

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

И.Я. Савостенко – врач-хирург высшей категории, зам. главного врача по хирургической помощи, Могилёвская областная клиническая больница, <https://orcid.org/0009-0004-4751-5551>.

Information about authors:

S.A. Rymkevich – doctor of the highest category, head of the anesthesiology and resuscitation department, Mogilev Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0009-0000-0682-1836>;

A.A. Zvonareva – anesthesiologist-resuscitator of the anesthesiology and resuscitation department, Mogilev Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0009-0007-6659-6838>;

A.L. Norova – anesthesiologist-resuscitator of the anesthesiology and resuscitation department, Mogilev Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0009-0006-9224-7079>;

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

e-mail: Lipnitski.al@gmail.com – Artur L. Lipnitski;

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

I.Y. Savostenko – surgeon of the highest category, deputy chief physician for surgery, Mogilev Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0009-0004-4751-5551>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.5.34>

Оценка гипофизарно-гонадной оси у мужчин с острыми инфекционными деструкциями легких

М.В. Кунцевич, С.Н. Ермашкевич, В.И. Петухов

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

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №5. – С. 34-45.

The assessment of the pituitary-gonadal axis in males with acute infectious lung destructions

M.U. Kuncvicz, S.M. Yermashkevich, V.I. Petukhov

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

Vestnik VGMU. 2023;22(5):34-45.

Резюме.

Цель исследования – изучить состояние гипофизарно-гонадной оси у мужчин с острыми инфекционными деструкциями легких (ОИДЛ).

Материал и методы. Обследовано 80 мужчин с ОИДЛ, требующих хирургического лечения, и 30 здоровых мужчин-добровольцев. При проведении исследования учитывали клинические формы и осложнения ОИДЛ, балльную оценку тяжести гнойно-деструктивного процесса в легких, длительность течения заболевания, возраст пациентов. Для оценки гипофизарно-гонадной оси определяли содержание лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина и общего тестостерона в сыворотке крови. Полученные данные были обработаны с применением методов описательной и непараметрической статистики.

Результаты. У мужчин с ОИДЛ происходило снижение уровней ЛГ, ФСГ, общего тестостерона и повышалось содержание пролактина в сыворотке крови пропорционально тяжести течения заболевания ($r_s = -0,32$; $p = 0,004$; $r_s = -0,29$; $p = 0,01$; $r_s = -0,38$; $p = 0,00043$ и $r_s = 0,30$; $p = 0,007$ соответственно). Андрогенный статус у мужчин с ОИДЛ имел прямую корреляционную связь умеренной силы с тяжестью гнойно-деструктивного процесса в легких ($r_s = 0,37$; $p = 0,0007$), а также обратную корреляционную связь умеренной силы с длительностью заболевания ($r_s = -0,40$; $p = 0,0002$) и не был связан с возрастом пациентов ($r_s = 0,06$; $p = 0,61$). Андрогенный дефицит был диагностирован у 78% (95% ДИ: 68-87) мужчин с ОИДЛ, требующих хирургического лечения. Гипергонадотропный андрогенный дефицит был у 9% (95% ДИ: 3-15) мужчин с ОИДЛ, нормогонадотропный – у 64% (95% ДИ: 53-75), гипогонадотропный – у 5% (95% ДИ: 0-10). У мужчин с ОИДЛ андрогенный дефицит чаще регистрировался и протекал более выраженно в течение первых 4 недель заболевания.

Заключение. Полученные данные целесообразно учитывать при диагностике дефицита тестостерона и планировании проведения заместительной терапии андрогенами у мужчин с ОИДЛ.

Ключевые слова: острые инфекционные деструкции легких, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), пролактин, общий тестостерон, андрогенный дефицит.

Abstract.

Objectives. To study the state of the pituitary-gonadal axis in males with acute infectious lung destructions (AILD).

Material and methods. 80 males with AILD requiring surgical treatment and 30 healthy male volunteers were examined. The study considered the clinical forms and complications of AILD, the scoring of the severity of the lung purulent-destructive process, the duration of the course of the disease, and the age of the patients. The content of the luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), prolactin and total testosterone in blood serum was determined to

assess the pituitary-gonadal axis. The obtained data were processed using the methods of descriptive and non-parametric statistics.

Results. The serum levels of LH, FSH, total testosterone decreased and serum levels of prolactin increased proportionally the severity of the disease in males with AILD ($r_s = -0.32$; $p = 0.004$; $r_s = -0.29$; $p = 0.01$; $r_s = -0.38$; $p = 0.00043$ and $r_s = 0.30$; $p = 0.007$, respectively). Androgenic status in males with AILD had a direct moderate correlation with the severity of the lung purulent-destructive process ($r_s = 0.37$; $p = 0.0007$), as well as a moderate inverse correlation with the duration of the disease ($r_s = -0.40$; $p = 0.0002$) and was not associated with patients' age ($r_s = 0.06$; $p = 0.61$). Androgen deficiency was diagnosed in 78% (95% CI: 68–87) of males with AILD requiring surgery. Hypergonadotropic androgen deficiency was found in 9% (95% CI: 3–15) of males with AILD, normogonadotropic – in 64% (95% CI: 53–75), hypogonadotropic – in 5% (95% CI: 0–10). Androgen deficiency was found more often and passed worse during the first 4 weeks of the disease in males with AILD.

Conclusions. The obtained data should be taken into account in diagnosing testosterone deficiency and planning androgen replacement therapy in males with AILD.

Keywords: acute infectious lung destructions, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), prolactin, total testosterone, androgen deficiency.

Введение

Развитие острых инфекционных деструкций легких (ОИДЛ) у мужчин сопровождается выраженным снижением уровня общего тестостерона сыворотки крови вплоть до развития его дефицита. Это, среди прочих факторов, играет роль в возникновении тяжелых метаболических нарушений, характеризующихся выраженной и длительной по времени катаболической фазой обмена веществ и выступает в качестве индикатора тяжелого и прогностически неблагоприятного варианта течения заболевания [1, 2].

В настоящее время важная роль для оценки патогенеза дефицита тестостерона отводится определению концентраций лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. В зависимости от их показателей выделяют первичный (гипергонадотропный) и вторичный (гипо- или нормогонадотропный) гипогонадизм [3]. Пролактин относится к стрессовым гормонам, выработка которого повышается при заболеваниях и травмах. Он также способен оказывать влияние на секрецию тестостерона [4].

В настоящее время отсутствуют данные о состоянии гипофизарно-гонадной оси у мужчин с ОИДЛ. Изучение этого вопроса позволит получить новые сведения об особенностях патогенеза эндокринно-метаболических нарушений при ОИДЛ, обосновать и разработать методы их диагностики и лечения.

Цель исследования – изучить состояние гипофизарно-гонадной оси у мужчин с ОИДЛ.

Материал и методы

Обследовано 80 мужчин с ОИДЛ в возрасте от 29 до 84 (Me [LQ; UQ] – 55 [44; 62]) лет, находившихся в торакальном гнойном хирургическом отделении учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» (УЗ «ВОКБ») в период с ноября 2016 г. по октябрь 2019 г. Выборка включает в себя всех пациентов мужского пола с ОИДЛ, обследованных и пролеченных в указанный отрезок времени.

Критериями включения в исследование пациентов с ОИДЛ являлись: мужской пол; формы, варианты клинического течения и осложнения ОИДЛ, требующие хирургического лечения или обследования и динамического наблюдения в условиях специализированного хирургического отделения для определения дальнейшей тактики ведения, с учетом течения заболевания; добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения (невключения) из исследования были: хронический абсцесс легкого, специфическое инфекционное поражение легких (туберкулез, аспергиллез и др.), нагноившаяся киста легкого, бронхоэктатическая болезнь, рак легкого, отказ пациента от участия в исследовании.

Форму, клинический вариант и осложнения ОИДЛ устанавливали на основании комплексного клинического, лабораторного, рентгенологического (обязательно включающего мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки) и инструментального (видеофибробронхоскопия) методов исследования. Под-

тверждение диагноза проводили с учетом цитологического (плевральный выпот, бронхиальный аспират) и патогистологического (операционный материал) исследований.

Длительность течения заболевания на момент поступления в отделение у мужчин с ОИДЛ составляла от 1 до 8 (Me [LQ; UQ] – 3 [2; 4]) недель. Острый абсцесс легкого (ОАЛ) был диагностирован у 14 из 80 пациентов (17,5%), острый гангренозный абсцесс легкого (ОГАЛ) – у 24 (30%), гангрена легкого (ГЛ) – у 42 (52,5%). Осложнения ОИДЛ имелись у 67 из 80 (84%) пациентов. Эмпиема плевры была диагностирована в 40 из 80 (50%) случаев, из них в 8 наблюдениях (20% от всех эмпием плевры) был пиопневмоторакс, синдром системного воспалительного ответа (ССВО) (согласно критериям согласительной конференции американской коллегии торакальных врачей и общества критической медицины [5]) – в 43 (54%), сепсис (на основании дефиниций и критериев третьего международного консенсуса по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3) [6]) – в 16 (20%), септической шок – в 4 (5%), гнойно-резорбтивное истощение и кахексия – в 11 (14%), кровохарканье – в 3 (4%). Оценку тяжести гнойно-деструктивного процесса в легких проводили по А.Н. Лаптеву (1996 г.).

Для получения данных о медианных значениях изучаемых показателей в норме было обследовано 30 здоровых добровольцев-мужчин в возрасте от 29 до 66 (Me [LQ; UQ] – 52 [42; 55]) лет. Критериями включения в исследование для здоровых добровольцев были: мужской пол; возраст от 29 лет; отсутствие каких-либо жалоб на состояние здоровья и острых или хронических заболеваний, подтвержденное регулярными комплексными профилактическими медицинскими осмотрами; добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения для здоровых добровольцев: отказ от участия в исследовании, наличие жалоб на состояние здоровья, острые или хронические заболевания, периодический или постоянный прием каких-либо лекарственных средств, злоупотребление алкогольными напитками. Мужчины с ОИДЛ и здоровые мужчины-добровольцы были сопоставимы по возрасту ($U=929,0$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,069$) и распределению по возрастным периодам жизни ($U=1008,5$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,20$) согласно схеме возрастной периодизации Международного симпозиума по возрастной физиологии (г. Москва, 1965 г.) [7].

Для оценки гипофизарно-гонадной оси определяли содержание лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина и общего тестостерона в сыворотке крови. Лицам, включенным в исследование, выполняли забор образцов венозной крови в 8 часов утра натощак: у пациентов с ОИДЛ – на следующие сутки после поступления в отделение; у здоровых мужчин-добровольцев – в день обследования. Определение уровней гормонов в сыворотке крови проводили на базе отделения радионуклидной диагностики УЗ «ВОКБ» методом одностадийного твердофазного конкурентного радиоиммунного анализа на автоматическом гамма-счетчике Wizard 1470 (PerkinElmer Inc., Финляндия) с использованием наборов реагентов ИРМА-ЛГ-СТ, ИРМА-ФСГ-СТ, ИРМА-ПРОЛАКТИН-СТ, РИА-ТЕСТОСТЕРОН-СТ (Унитарное предприятие «Хозрасчетное опытное производство Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», Республика Беларусь) согласно инструкциям по применению производителя [8-11]. Дефицит тестостерона диагностировали при его концентрации в сыворотке крови меньше 3,5 нг/мл [12-14]. Нормы содержания ЛГ соответствовали диапазону 1-9,0 МЕ/л, ФСГ – 1,5-7 МЕ/л, пролактина – 81,8-484,8 мкМЕ/мл [8-10].

Полученные результаты исследования были систематизированы в базу данных и подвергнуты статистическому анализу с использованием лицензионных пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США, лицензия №89388-707-1528066-65679) и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США, лицензия №СТАФ999К347156W). Качественные данные представлены в виде абсолютных величин и процентов (при числе наблюдений равном или большим 20) с расчетом для них 95% доверительного интервала (95% ДИ), количественные данные – минимальных и максимальных значений (min-max) с расчетом медианы (Me) и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м квартилями [LQ; UQ]. Для дальнейшего анализа применяли непараметрические методы статистики. Сравнительный анализ по количественным признакам между двумя независимыми группами проводили с применением U-критерия Mann-Whitney, между тремя и более – H-теста Kruskal-Wallis. При анализе в двух независимых группах сравнения качественных критериев, которые можно представить в виде таблиц сопряженности

2×2, при наличии хотя бы в одной ячейке числа, меньшего 5, использовали двусторонний точный критерий Fisher. Если числа в ячейках таблицы ожидаемых частот были больше или равны 5, но меньше 10, то использовали критерий хи-квадрат (χ^2) по Pearson с поправкой Yates (χ^2_{Yates}). При сравнении качественных данных в трех и более независимых группах применяли Н-тест Kruskal-Wallis ANOVA. Величину и значимость корреляции между количественными величинами вычисляли с использованием г-критерия Spearman (r_s) с расчетом 95% ДИ. Сравнение величин двух коэффициентов корреляции проводили в модуле программы STATISTICA 10.0 с использованием одностороннего теста. Уровень значимости «р» принимали равным 0,05. При значениях $p \leq 0,05$ различия между исследуемыми показателями считали статистически значимыми, при $0,05 < p \leq 0,1$ – обнаруженными на уровне статистической тенденции.

Результаты

Результаты определения исследуемых гормонов в сыворотке крови лиц, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Здоровые мужчины-добровольцы и мужчины с ОИДЛ статистически значимо различались между собой по содержанию в сыворотке крови ЛГ и общего тестостерона.

У обследованных здоровых мужчин-добровольцев андрогенный дефицит был выявлен в 4 из 30 (13%, 95% ДИ: 1–25) случаев. При этом на фоне низкого уровня общего тестостерона в 1 наблюдении содержание ЛГ, ФСГ и пролактина в сыворотке крови было в пределах нормы, в 1 – при нормальных уровнях ЛГ и ФСГ была увеличена концентрация пролактина, в 1 – снижен ЛГ при нормальной концентрации ФСГ и пролактина и в 1 – при нормальном значении ЛГ и пролактина был повышен ФСГ. Среди обследованных здоровых мужчин-добровольцев без андрогенного дефицита во всех случаях уровень ЛГ находился в диапазоне референтных значений; содержание ФСГ было снижено у 2, в норме – у 15, повышено – у 9; пролактин был в пределах нормы у 21, повышен – у 5.

Характеристика содержания исследуемых гормонов в сыворотке крови у мужчин в зависимости от формы ОИДЛ приведена в таблице 2.

При анализе данных таблицы 2 было установлено, что содержание ЛГ, ФСГ и общего те-

Таблица 1 – Сравнительная характеристика уровней лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, пролактина и общего тестостерона в сыворотке крови у здоровых мужчин-добровольцев и мужчин с острыми инфекционными деструкциями легких

Показатель (единица измерения)	Значения показателей		Значимость различий показателей между анализируемыми группами (U; $p_{\text{Mann-Whitney}}$)
	Здоровые мужчины- добровольцы (N=30)	Мужчины с острыми инфекционными деструкциями легких (N=80)	
	Me [LQ; UQ] (min–max)	Me [LQ; UQ] (min–max)	
Лютеинизирующий гормон (МЕ/л)	2,11 [1,59; 3,95] (0,97–8,76)	4,96 [2,68; 8,63] (0,10–37,87)	U=658,0; p=0,00
Фолликулостиму- лирующий гормон (МЕ/л)	5,69 [2,43; 7,64] (0,99–20,37)	3,50 [1,67; 8,12] (0,33–52,61)	U=1023,5; p=0,24
Пролактин (мкМЕ/мл)	320,97 [273,60; 469,37] (103,62–757,0)	339,94 [270,41; 527,67] (121,50–1112,13)	U=1069,5; p=0,38
Общий тестостерон (нг/мл)	5,98 [4,59; 7,60] (1,95–11,88)	1,46 [0,61; 3,14] (0,17–52,58)	U=334,0; p=0,00

Примечания: N – число наблюдений, здесь и далее в таблицах жирным начертанием отмечены результаты, имеющие статистическую значимость.

Таблица 2 – Характеристика содержания лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, пролактина и общего тестостерона в сыворотке крови у мужчин с различными формами острых инфекционных деструкций легких

Показатель (единица измерения)	Формы острых инфекционных деструкций легких			Значимость различий показателей между анализируемыми группами (H; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}$)
	Острый абсцесс легкого (N=14)	Острый гангренозный абсцесс легкого (N=24)	Гангрена легкого (N=42)	
	Me [LQ; UQ] (min-max)	Me [LQ; UQ] (min-max)	Me [LQ; UQ] (min-max)	
Лютеинизирующий гормон (МЕ/л)	5,11 [3,01; 6,34] (1,33–23,13)	7,22 [2,63; 13,64] (1,51–37,87)	3,63 [2,41; 7,42] (0,10–15,89)	H=4,13; p=0,13
Фолликулостимулирующий гормон (МЕ/л)	3,45 [1,73; 8,60] (0,92–32,20)	5,82 [2,48; 10,82] (1,13–52,61)	2,51 [1,21; 6,91] (0,33–15,76)	H=7,34; p=0,026
Пролактин (мкМЕ/мл)	271,73 [239,37; 487,52] (200,88–669,63)	335,72 [254,58; 485,56] (139,98–775,34)	357,69 [286,03; 567,38] (121,50–1112,13)	H=2,94; p=0,23
Общий тестостерон (нг/мл)	1,39 [1,09; 2,71] (0,68; 8,43)	2,69 [0,70; 5,94] (0,17; 52,58)	1,31 [0,43; 2,32] (0,41; 1,74)	H=3,51; p=0,17

тестостерона при ГЛ было статистически значимо ниже, чем при ОГЛ ($U=353,0$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,044$; $U=310,5$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,009$ и $U=341,5$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,031$ соответственно). Но при этом уровни этих гормонов не различались между собой при сравнении пациентов с ОАЛ и ОГЛ ($U=132,0$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,29$; $U=133,0$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,30$ и $U=149,0$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,58$ соответственно), ОАЛ и ГЛ ($U=265,0$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,59$; $U=227,5$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,21$ и $U=225,0$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,19$ соответственно). Концентрация пролактина статистически значимо не отличалась при различных формах ОИДЛ. Тест Kruskal-Wallis продемонстрировал статистическую значимость различий только для уровней ФСГ в зависимости от формы заболевания.

Характеристика содержания исследуемых гормонов в сыворотке крови у мужчин в зависимости от наличия и варианта осложнений ОИДЛ представлена в таблице 3.

Тест Kruskal-Wallis показал статистическую значимость различий только для уровней ЛГ и общего тестостерона в зависимости от наличия и характера осложнений ОИДЛ. При дальнейшей оценке полученных показателей было определено, что уровни ЛГ и ФСГ у пациентов с сепсисом были статистически значимо меньше, чем у пациентов без него ($U=224,0$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,0003$ и $U=280,0$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,005$ соответственно). С

развитием и увеличением тяжести осложнений ОИДЛ происходило статистически значимое прогрессивное снижение содержания общего тестостерона в сыворотке крови.

Были обнаружены обратные корреляционные связи концентраций ЛГ ($r_s=-0,32$ (95% ДИ: -0,51...-0,10); $p=0,004$), ФСГ ($r_s=-0,29$ (95% ДИ: -0,48...-0,07); $p=0,01$) и общего тестостерона ($r_s=-0,38$ (95% ДИ: -0,56...-0,17); $p=0,00043$) в сыворотке крови с баллами тяжести гнойно-деструктивного процесса в легких по А.Н. Лаптеву (1996 г.). Уровень пролактина имел прямую корреляционную связь ($r_s=0,30$ (95% ДИ: 0,08-0,49); $p=0,007$) с балльной оценкой тяжести заболевания.

Таким образом, на основании представленных данных можно сделать вывод, что по мере утяжеления состояния мужчин с ОИДЛ у них происходит снижение содержания ЛГ, ФСГ и общего тестостерона на фоне роста уровня пролактина в сыворотке крови. При этом наиболее значимые изменения, по сравнению с нормой, затрагивают показатели концентраций ЛГ и общего тестостерона.

Уровни ЛГ ($r_s=0,37$ (95% ДИ: 0,16-0,55); $p=0,0007$), ФСГ ($r_s=0,44$ (95% ДИ: 0,23-0,61); $p=0,00005$) и общего тестостерона ($r_s=0,27$ (95% ДИ: 0,05-0,47); $p=0,015$) в сыворотке крови положительно коррелировали с длительностью заболевания, а пролактина ($r_s=0,03$; $p=0,80$) – нет. Т.е.

Таблица 3 – Характеристика содержания лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, пролактина и общего тестостерона в сыворотке крови у мужчин с острыми инфекционными деструкциями легких в зависимости от наличия и варианта осложнений заболевания

Показатель (единица измерения)	Осложнения острых инфекционных деструкций легких						Значимость различий показателей между анализируемыми группами (H; p _{Kruskal-Wallis})
	без эмпиемы плевры, ССВО и сепсиса (N=13)	эмпиема плевры без ССВО и сепсиса (N=8)	ССВО без эмпиемы (N=23)	эмпиема плевры и ССВО (N=20)	сепсис без эмпиемы плевры (N=4)	эмпиема плевры и сепсис (N=12)	
	Me [LQ; UQ] (min-max)	Me [LQ; UQ] (min-max)	Me [LQ; UQ] (min-max)	Me [LQ; UQ] (min-max)	Me [LQ; UQ] (min-max)	Me [LQ; UQ] (min-max)	
Лютеинизирующий гормон (МЕ/л)	5,35 [3,14; 8,12] (1,33–37,87)	6,94 [3,78; 10,29] (1,63–16,39)	5,05 [3,01; 10,01] (1,93–23,13)	6,61 [3,03; 8,27] (1,31–15,19)	1,06 [0,86; 4,75] (0,83–8,26)	2,82 [1,55; 4,50] (0,10–7,15)	H=12,48; p=0,029
Фолликулостимулирующий гормон (МЕ/л)	4,67 [2,45; 8,60] (1,13–52,61)	5,06 [1,43; 9,44] (1,13–15,76)	3,82 [1,69; 8,06] (0,80–32,20)	3,21 [1,85; 8,42] (0,80–11,92)	1,31 [0,80; 5,50] (0,66–9,30)	1,60 [0,89; 3,93] (0,33–9,39)	H=8,26; p=0,14
Пролактин (мкМЕ/мл)	332,39 [239,37; 441,47] (220,58– 702,35)	347,67 [298,75; 535,52] (238,91– 630,84)	286,03 [233,61; 459,04] (139,98– 1112,13)	343,46 [279,51; 614,78] (121,50– 994,45)	483,52 [328,15; 747,15] (256,64– 926,93)	381,32 [300,27; 509,64] (233,0– 761,43)	H=3,25; p=0,66
Общий тестостерон (нг/мл)	2,80 [1,09; 6,22] (0,26–15,89)	3,81 [1,29; 7,17] (0,67–52,58)	1,84 [1,11; 3,38] (0,39–9,67)	1,03 [0,51; 1,49] (0,17–9,64)	0,97 [0,45; 1,72] (0,29–2,11)	0,40 [0,33; 1,24] (0,19; 3,89)	H=18,34; p=0,0025

по мере течения ОИДЛ происходило увеличение содержания ЛГ, ФСГ и общего тестостерона в сыворотке крови. В то же время, у пациентов с ГЛ тенденция роста значений уровней общего тестостерона в сыворотке крови с увеличением длительности заболевания не демонстрировала достижения нижней границы нормы (3,5 нг/мл). Взаимосвязи длительности заболевания и уровней ЛГ, ФСГ и общего тестостерона в сыворотке крови у мужчин с ОИДЛ графически представлены на рисунке 1.

Возраст пациентов и показатели ЛГ ($r_s=0,10$; $p=0,39$), ФСГ ($r_s=0,18$; $p=0,39$) и пролактина ($r_s=0,03$; $p=0,76$) у мужчин с ОИДЛ не имели значимой корреляционной связи, а взаимосвязь возраста и уровня общего тестостерона имела слабую отрицательную силу на уровне статистической тенденции ($r_s=-0,20$; $p=0,072$). Это позволяет утверждать, что вышеописанные изменения концентраций исследуемых гормонов были обусловлены прежде всего тяжестью и фазой течения ОИДЛ, без существенного влияния на них возраста пациентов.

Содержание общего тестостерона в сыворотке крови у мужчин с ОИДЛ имело прямые

корреляционные связи с уровнями ЛГ ($r_s=0,50$ (95% ДИ: 0,30-0,66); $p=0,000003$) и ФСГ ($r_s=0,44$ (95% ДИ: 0,23-0,61); $p=0,00005$), и не было связано с концентрацией пролактина ($r_s=-0,05$; $p=0,66$).

Дефицит тестостерона был выявлен у 62 из 80 (78%, 95% ДИ: 68–87) мужчин с ОИДЛ. Различия по частоте андрогенного дефицита между здоровыми мужчинами-добровольцами и мужчинами с ОИДЛ были статистически значимы ($p_{\text{Fisher}}=0,00$). Данные о частоте дефицита тестостерона у мужчин с различными формами и вариантами осложнений ОИДЛ систематизированы в таблице 4.

Из анализа данных, представленных в таблице 4, следует, что наиболее высокая частота андрогенного дефицита по отношению к другим формам ОИДЛ была при ГЛ ($\chi^2_{\text{Yates}}=4,49$; $p=0,034$) – 37 из 42 (88%, 95% ДИ: 78–98). Частота андрогенного дефицита у пациентов с ОАЛ и ОГАЛ статистически значимо не различалась ($p_{\text{Fisher}}=0,29$). Также было установлено, что дефицит тестостерона возникал в 15 из 16 случаев осложнения ОИДЛ сепсисом и при всех осложненных вариантах ОАЛ.

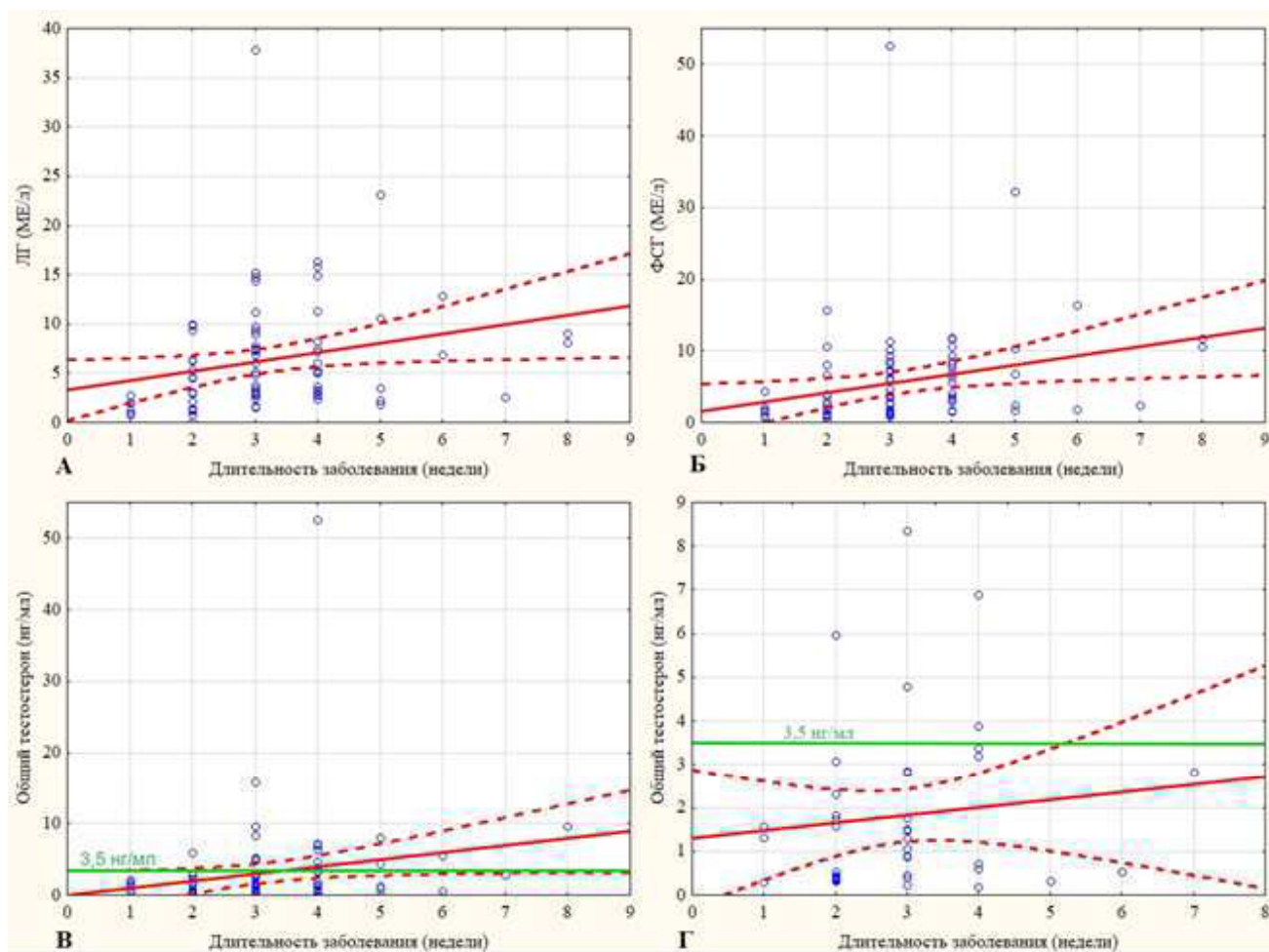


Рисунок 1 – А – связь уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови и длительности заболевания у пациентов с острыми инфекционными деструкциями легких, Б – связь уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови и длительности заболевания у пациентов с острыми инфекционными деструкциями легких, В – связь уровня общего тестостерона в сыворотке крови и длительности заболевания у пациентов с острыми инфекционными деструкциями легких, Г – связь уровня общего тестостерона в сыворотке крови и длительности заболевания у пациентов с гангреной легкого

Таблица 4 – Частота дефицита тестостерона у мужчин с различными формами и вариантами осложненных острых инфекционными деструкциями легких

Формы острых инфекционных деструкций легких	Осложнения острых инфекционных деструкций легких					
	без эмпиемы плевры, ССВО и сепсиса	эмпиема плевры без ССВО и сепсиса	ССВО без эмпиемы	эмпиема плевры и ССВО	сепсис без эмпиемы плевры	эмпиема плевры и сепсис
	n из N	n из N	n из N	n из N	n из N	n из N
Острый абсцесс легкого	3 из 6	1 из 1	3 из 3	3 из 3	–	1 из 1
Острый гангренозный абсцесс легкого	4 из 7	1 из 2	4 из 8	5 из 7	–	–
Гангрена легкого	–	2 из 5	11 из 12	10 из 10	4 из 4	10 из 11

Примечание: n – число пациентов с изучаемым признаком.

Для дальнейшего анализа мужчины с ОИДЛ были разделены на 2 подгруппы: без дефицита тестостерона и с дефицитом тестостерона.

Результаты оценки андрогенного статуса мужчин с ОИДЛ представлены в таблицах 5 и 6. Для статистической обработки полученные данные были ранжированы следующим образом: 0 – без дефицита тестостерона, 1 – гипергонадотропный

андрогенный дефицит, 2 – нормогонадотропный андрогенный дефицит, 3 – гипогонадотропный андрогенный дефицит. Как следует из анализа данных таблиц 5 и 6, андрогенный статус мужчин с ОИДЛ статистически значимо различался в зависимости от формы и характера осложнений заболевания.

Варианты андрогенного статуса у мужчин с ОИДЛ имели прямую корреляционную связь

Таблица 5 – Характеристика андрогенного статуса у мужчин с различными формами острых инфекционных деструкций легких

Признак	Форма острых инфекционных деструкций легких			Значимость различий признаков между анализируемыми группами (H; p _{Kruskal-Wallis})
	Острый абсцесс легкого (N=14)	Острый гангренозный абсцесс легкого (N=24)	Гангрена легкого (N=42)	
	n	n (%)	n (%)	
Без дефицита тестостерона:	3	10 (42%)	5 (12%)	H=8,31; p=0,016
с повышенным уровнем лютеинизирующего гормона	–	8 (33%)	2 (5%)	
с нормальным уровнем лютеинизирующего гормона	3	2 (9%)	3 (7%)	
С дефицитом тестостерона:	11	14 (58%)	37 (88%)	
гипергонадотропный	1	2 (8%)	4 (9,5%)	
нормогонадотропный	10	12 (50%)	29 (69%)	
гипогонадотропный	–	–	4 (9,5%)	

Таблица 6 – Характеристика андрогенного статуса у мужчин с острыми инфекционными деструкциями легких в зависимости от наличия и варианта осложнений заболевания

Признак	Осложнения острых инфекционных деструкций легких						Значимость различий признаков между анализируемыми группами (H; p _{Kruskal-Wallis})
	без эмпиемы плевры, ССВО и сепсиса (N=13)	эмпиема плевры без ССВО и сепсиса (N=8)	ССВО без эмпиемы (N=23)	эмпиема плевры и ССВО (N=20)	сепсис без эмпиемы плевры (N=4)	эмпиема плевры и сепсис (N=12)	
	n	n	n (%)	n (%)	n	n	
Без дефицита тестостерона:	6	4	5 (22%)	2 (10%)	–	1	H=18,84; p=0,0021
с повышенным содержанием лютеинизирующего гормона	2	2	3 (13%)	2 (10%)	–	–	
с нормальным содержанием лютеинизирующего гормона	4	2	2 (9%)	–	–	1	
С дефицитом тестостерона:	7	4	18 (78%)	18 (90%)	4	11	
гипергонадотропный	1	1	3 (13%)	2 (10%)	–	–	
нормогонадотропный	6	3	15 (65%)	16 (80%)	2	9	
гипогонадотропный	–	–	–	–	2	2	

умеренной силы с баллами тяжести гнойно-деструктивного процесса в легких ($r_s=0,37$ (95% ДИ: 0,16-0,55); $p=0,0007$), а также обратную корреляционную связь умеренной силы с длительностью заболевания ($r_s=-0,40$ (95% ДИ: -0,58...-0,19); $p=0,0002$) и не были взаимосвязаны с возрастом пациентов ($r_s=0,06$; $p=0,61$).

У мужчин с ОИДЛ без дефицита тестостерона в 10 из 18 наблюдений уровень ЛГ в сыворотке крови был повышен, а в 8 из 18 случаев – оставался в пределах нормы. При этом варианты содержания ЛГ отличались при различных формах ОИДЛ ($N=6,29$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,043$) и не зависели от наличия и характера осложнений заболевания ($N=3,65$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,46$).

Гипергонадотропный андрогенный дефицит был у 7 из 80 (9%, 95% ДИ: 3-15) мужчин с ОИДЛ или в 7 из 62 (11%, 95% ДИ: 3-19) наблюдений дефицита тестостерона у них, нормогонадотропный – у 51 (64%, 95% ДИ: 53-75 или 82%, 95% ДИ: 72-92 соответственно), гипогонадотропный – у 4 (5%, 95% ДИ: 0-10 или 6%; 95% ДИ: 0-12 соответственно). Таким образом, у 55 из 80 (69%, 95% ДИ: 59-79) пациентов или в 55 из 62 (89%, 95% ДИ: 81-97) случаев дефицита тестостерона гипопункция яичек наблюдалась при гипопункции гипофиза.

Уровни общего тестостерона в сыворотке крови у пациентов с гипергонадотропным андрогенным дефицитом варьировали в пределах от 0,26 до 3,04 (Me [LQ; UQ] – 1,58 [1,26; 3,04]) нг/мл, нормогонадотропным – от 0,17 до 3,38 (Me [LQ; UQ] – 0,88 [0,51; 1,77]) нг/мл, гипогонадотропным – от 0,29 до 1,33 (Me [LQ; UQ] – 0,38 [0,32; 0,87]) нг/мл и имели статистическую тенденцию к различию между собой ($N=4,55$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,1$). Эта тенденция характеризовалась обратной зависимостью слабой силы ($r_s=-0,26$ (95% ДИ: -0,48...-0,01); $p=0,038$), отражающей снижение содержания общего тестостерона в сыворотке крови при переходе по направлению от гипергонадотропного к гипогонадотропному андрогенному дефициту (рис. 2).

Варианты андрогенного дефицита статистически значимо не отличались при различных формах ОИДЛ ($N=1,24$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,54$) и различались в зависимости от наличия и характера осложнений заболевания ($N=12,72$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,026$). Частота вариантов андрогенного дефицита статистически значимо различалась у пациентов с сепсисом и без него ($U=220,0$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,029$), а все случаи гипогонадотропного

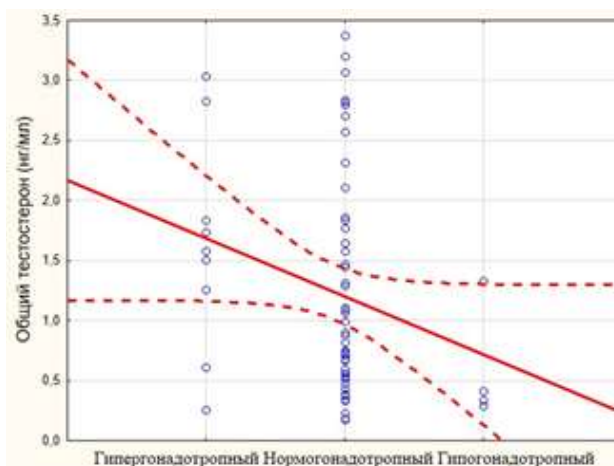


Рисунок 2 – Взаимосвязь уровня общего тестостерона в сыворотке крови и различных вариантов андрогенного дефицита

андрогенного дефицита были зафиксированы только у мужчин с ГЛ, осложненной сепсисом.

Длительность течения заболевания на момент поступления в стационар у мужчин с ОИДЛ без дефицита тестостерона составляла от 2 до 8 (Me [LQ; UQ] – 4 [3; 5]) недель, с дефицитом – от 1 до 7 (Me [LQ; UQ] – 3 [2; 4]) недель. Эти различия были статистически значимыми ($U=280,5$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,00096$). Дефицит тестостерона у пациентов с ОИДЛ, поступавших в сроки до 4 недель от момента начала болезни, был выявлен у 57 из 70 (81%) обследованных, у лиц, поступавших на 5-8 неделе от начала заболевания – у 5 из 10 ($\chi^2_{\text{Yates}}=3,32$; $p=0,069$). Все случаи гипогонадотропного андрогенного дефицита имели место при длительности заболевания 1-2 недели. Длительность заболевания на момент госпитализации у пациентов с гипергонадотропным (Me [LQ; UQ] – 3 [2; 3] недели) и нормогонадотропным (Me [LQ; UQ] – 3 [2; 4] недели) дефицитом тестостерона не отличалась ($U=219,5$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,98$) и была статистически значимо больше, чем у мужчин с гипогонадотропным андрогенным дефицитом ($N=6,88$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,032$).

По возрасту пациенты без андрогенного дефицита (Me [LQ; UQ] – 50,5 [40; 59] лет) и с ним (Me [LQ; UQ] – 55,5 [44; 63] лет) статистически значимо не различались ($U=444,0$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,19$). Возраст пациентов с различными вариантами андрогенного дефицита также не имел значимых отличий ($N=1,27$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,53$).

Коэффициент корреляции между содержанием ЛГ и концентрацией общего тестостерона в сыворотке крови у мужчин с ОИДЛ без андрогенного

дефицита составил $r_s=0,63$ (95% ДИ: 0,19-0,86) при $p=0,005$, а с андрогенным дефицитом – $r_s=0,24$ при $p=0,065$. Различие между этими двумя коэффициентами корреляции было статистически значимым ($p=0,045$). Это можно трактовать как проявление дисбаланса механизмов регуляции выработки ЛГ и продукции общего тестостерона у пациентов с андрогенным дефицитом.

Концентрации пролактина не различались у пациентов с различными вариантами андрогенного дефицита ($N=2,58$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,27$), что еще раз указывает на отсутствие значимого участия этого гормона у мужчин с ОИДЛ в возникновении недостаточной продукции тестостерона.

Представленные сведения отражают особенности андрогенного статуса у мужчин с ОИДЛ, которые целесообразно учитывать при диагностике дефицита тестостерона и планировании проведения заместительной терапии андрогенами. Так, характер нарушений гипофизарно-гонадной оси у мужчин с ОИДЛ может оказывать влияние на тактику использования (кратность введения) препаратов тестостерона при его дефиците.

Заключение

1. У мужчин с ОИДЛ происходит снижение уровней ЛГ, ФСГ, общего тестостерона и повышается содержание пролактина в сыворотке крови пропорционально тяжести течения заболевания ($r_s=-0,32$ (95% ДИ: -0,51...-0,10); $p=0,004$; $r_s=-0,29$ (95% ДИ: -0,48...-0,07); $p=0,01$; $r_s=-0,38$ (95% ДИ: -0,56...-0,17); $p=0,00043$ и $r_s=0,30$ (95% ДИ: 0,08-0,49); $p=0,007$ соответственно). При этом наиболее значимые, по сравнению с нормой, изменения затрагивают показатели концентраций ЛГ ($U=658,0$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,00$) и общего тестостерона ($U=334,0$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,00$).

2. Андрогенный статус у мужчин с ОИДЛ имеет прямую корреляционную связь умеренной силы с тяжестью гнойно-деструктивного процесса в легких ($r_s=0,37$ (95% ДИ: 0,16-0,55); $p=0,0007$), а также обратную корреляционную связь умеренной силы с длительностью заболевания ($r_s=-0,40$ (95% ДИ: -0,58...-0,19); $p=0,0002$) и не взаимосвязан с возрастом пациентов ($r_s=0,06$; $p=0,61$).

3. Андрогенный дефицит встречается у 78% (95% ДИ: 68–87) мужчин с ОИДЛ, требующих хирургического лечения. У 69% (95% ДИ: 59-79) пациентов или в 89% (95% ДИ: 81-97) случаев дефицита тестостерона гипофункция яичек наблюдается при гипофункции гипофиза.

4. У мужчин с ОИДЛ андрогенный дефицит чаще регистрируется ($\chi^2_{\text{Yates}}=3,32$; $p=0,069$) и протекает более выражено ($N=6,88$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,032$) в течение первых 4 недель заболевания.

5. Полученные данные целесообразно учитывать при диагностике дефицита тестостерона и планировании проведения заместительной терапии андрогенами у мужчин с ОИДЛ.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов: Исследования были проведены в рамках темы «Разработать и внедрить комплекс мероприятий по диагностике и лечению метаболических нарушений при острых инфекционных деструкциях легких» (№ государственной регистрации 20190175 от 14.03.2019 г., срок выполнения 2019–2021 гг.) задания 3.39 подпрограммы 3 «Новые технологии купирования заболеваний» Государственной программы научных исследований (ГПНИ) «Фундаментальные и прикладные науки – медицине», финансируемой Министерством здравоохранения Республики Беларусь в 2019–2020 гг., и задания 4.3.17 подпрограммы 4.3 «Инновационные технологии клинической медицины» ГПНИ 4 «Трансляционная медицина», финансируемой Министерством здравоохранения Республики Беларусь в 2021 г.

Information about the source of support in the form of grants, equipment, drugs: The investigations were carried out within the framework of the theme «To develop and implement a set of measures for the diagnosis and treatment of metabolic disorders in acute infectious lung destructions» (State Registration №20190175 dated 14.03.2019, implementation date 2019–2021) task 3.39 of subprogram 3 «New technologies for the treatment of diseases» of the State Program for Scientific Research (SPSR) «Fundamental and applied sciences for medicine», funded by the Ministry of Health of the Republic of Belarus in 2019–2020, and task 4.3.17 of subprogram 4.3 «Innovative technologies in clinical medicine» SPSR 4 «Translational Medicine», funded by the Ministry of Health of the Republic of Belarus in 2021.

Литература

1. Корепанов, А. М. Аминокислоты и анаболические стероиды в лечении нагноительных заболеваний легких / А. М. Корепанов, И. А. Курникова // Клиническая медицина. 1987. Т. 65, № 2. С. 61–64.
2. Клиническая и экономическая эффективность примене-

- ния препарата смеси эфиров тестостерона при хирургическом лечении мужчин с острыми инфекционными деструкциями легких / В. И. Петухов [и др.] // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. 2020. Т. 18, № 2. С. 112–118.
3. Поздняк, А. О. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / А. О. Поздняк // *Практ. медицина*. 2010. Т. 41, № 2. С. 105–109.
 4. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин : пособие для врачей / Г. А. Мельниченко [и др.] ; под ред. Г. А. Мельниченко. Москва, 2007. 56 с.
 5. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine / R. C. Bone [et al.] // *Chest*. 1992 Jun. Vol. 101, N 6. P. 1644–1655.
 6. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer [et al.] // *JAMA*. 2016 Feb. Vol. 315, N 8. P. 801–810.
 7. Бунак, В. В. Выделение этапов онтогенеза и хронологические границы возрастных периодов / В. В. Бунак // *Совет. педагогика*. 1965. № 11. С. 105–119.
 8. Инструкция по применению набора реактивов для определения лютеинизирующего гормона в сыворотке или плазме крови человека методом иммунорадиометрического анализа ИРМА-ЛГ-СТ [Электронный ресурс] : согласована М-вом здравоохранения Респ. Беларусь. Режим доступа: <http://www.hopiboh.org/files/54.pdf>. Дата доступа: 10.11.2023.
 9. Инструкция по применению набора реагентов для определения фолликулостимулирующего гормона в сыворотке или плазме крови человека методом иммунорадиометрического анализа ИРМА-ФСГ-СТ [Электронный ресурс] : согласована М-вом здравоохранения Респ. Беларусь. Режим доступа: <http://www.hopiboh.org/files/53.pdf>. Дата доступа: 10.11.2023.
 10. Инструкция по применению набора реагентов для определения пролактина в сыворотке или плазме крови человека методом иммунорадиометрического анализа ИРМА-ПРОЛАКТИН-СТ [Электронный ресурс] : согласована М-вом здравоохранения Респ. Беларусь. Режим доступа: <http://www.hopiboh.org/files/55.pdf>. Дата доступа: 10.11.2023.
 11. Инструкция по применению набора реагентов для определения тестостерона в сыворотке крови человека методом радиоиммунологического анализа РИА-ТЕСТОСТЕРОН-СТ [Электронный ресурс] : ТУ РБ 03535291.016-96 : прил. Б. – Режим доступа: <http://www.hopiboh.org/files/56.pdf>. Дата доступа: 10.11.2023.
 12. Мурашко, Н. В. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома дефицита тестостерона у мужчин : учеб.-метод. пособие / Н. В. Мурашко. Минск : БелМА-ПО, 2016. 20 с.
 13. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин [Электронный ресурс] / И. И. Дедов [и др.]. Москва, 2016. Режим доступа: <https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/hypogon.pdf>. Дата доступа: 10.11.2023.
 14. European Association of Urology Guidelines on Male Hypogonadism [Electronic resource] / G. R. Dohle [et al.]. Mode of access: <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/media/EAU-Guidelines-on-Male-Hypogonadism-2019v2.pdf>. Date of access: 10.11.2023.

Поступила 21.06.2023 г.

Принята в печать 17.10.2023 г.

References

1. Korepanov AM, Kurnikova IA. Amino acids and anabolic steroids in the treatment of suppurative lung diseases. *Klin Meditsina*. 1987;65(2):61-4. (In Russ.)
2. Petukhov VI, Kubrakov KM, Kornilov AV, Kuntsevich MV. Clinical and economic effectiveness of testosterone ester mixture preparation in surgical treatment of men with acute infectious pulmonary destructions. *Zhurn Grodn Gos Med Un-ta*. 2020;18(2):112-8. (In Russ.)
3. Pozdnyak AO. Age-related androgen deficiency in men. *Prakt Meditsina*. 2010;41(2):105-9. (In Russ.)
4. Melnichenko GA, Marova EI, Dzeranova LK, Vaks VV; Melnichenko GA, red. Hyperprolactinemia in women and men: posobie dlya vrachei. Moscow, RF; 2007. 56 p.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644-55. doi: 10.1378/chest.101.6.1644
6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287
7. Bunak VV. Identification of ontogenesis stages and chronological boundaries of age periods. *Sovet Pedagogika*. 1965;(11):105-19. (In Russ.)
8. Instructions for use of reagent kit for determination of luteinizing hormone in human serum or blood plasma by IRMA-LH-ST immunoradiometric assay: soglasovana M-vom zdravookhraneniya Resp Belarus'. Available from: <http://www.hopiboh.org/files/54.pdf>. [Accessed 10th November 2023]. (In Russ.)
9. Instructions for use of reagent kit for the determination of follicle-stimulating hormone in human serum or plasma by immunoradiometric analysis IRMA-FSH-ST: soglasovana M-vom zdravookhraneniya Resp Belarus'. Available from: <http://www.hopiboh.org/files/53.pdf>. [Accessed 10th November 2023]. (In Russ.)
10. Instructions for use of reagent kit for the determination of prolactin in human serum or plasma by immunoradiometric analysis IRMA-PROLACTIN-ST: soglasovana M-vom zdravookhraneniya Resp Belarus'. Available from: <http://www.hopiboh.org/files/55.pdf>. [Accessed 10th November 2023]. (In Russ.)
11. Instructions for use of reagent kit for the determination of testosterone in human serum by radioimmunoassay RIA-TESTOSTERON-ST: TU RB 03535291.016-96: pril B. Available from: <http://www.hopiboh.org/files/56.pdf>. [Accessed 10th November 2023]. (In Russ.)

12. Murashko NV. Modern approaches to diagnosis and treatment of testosterone deficiency syndrome in men: ucheb-metod posobie. Minsk, RB: BelMAPO; 2016. 20 p. (In Russ.)
13. Dedov II, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kurbatov DG. Recommendations for diagnosis and treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in men. Moscow, RF; 2016. Available from: <https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/hypogon.pdf>. [Accessed 10th November 2023]. (In Russ.)
14. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S. European Association of Urology Guidelines on Male Hypogonadism. Available from: <https://d56bochlqxqz.cloudfront.net/media/EAU-Guidelines-on-Male-Hypogonadism-2019v2.pdf>. [Accessed 10th November 2023].

Submitted 21.06.2023

Accepted 17.10.2023

Сведения об авторах:

М.В. Кунцевич – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-8122-6655>,

e-mail: kuncevicz@mail.ru – Кунцевич Максим Владимирович;

С.Н. Ермашкевич – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-0866-9070>;

В.И. Петухов – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-4042-3978>.

Information about authors:

M.U. Kuncevicz – 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, <https://orcid.org/0000-0002-8122-6655>,

e-mail: kuncevicz@mail.ru – Maksim U. Kuncevicz;

S.M. Yermashkevich – 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, <https://orcid.org/0000-0002-0866-9070>;

V.I. Petukhov – Doctor of Medical Sciences, 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, <https://orcid.org/0000-0002-4042-3978>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.5.46>

Корреляция периоперационных факторов и объёма кровопотери у пациентов при кардиохирургических вмешательствах

М.С. Курашов¹, А.В. Марочков^{1,2}, А.С. Кулик¹, В.Н. Леванович¹, Д.В. Мотовилов¹, А.Г. Абрамович¹

¹Могилёвская областная клиническая больница, г. Могилёв, Республика Беларусь

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №5. – С. 46–51.

The correlation of perioperative factors and the volume of blood loss in patients during cardiac surgical interventions

M.S. Kurashov¹, A.V. Marochkov^{1,2}, A.S. Kulik¹, V.N. Levanovich¹, D.V. Motovilov¹, A.G. Abramovich¹

¹Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

²Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(5):46-51.

Резюме.

Цель – определение влияния периоперационных факторов на кровопотерю у пациентов, нуждающихся в операции на открытом сердце с использованием аппарата искусственного кровообращения (ИК).

Материал и методы. Проведено проспективное нерандомизированное когортное исследование по определению корреляции периоперационных факторов и объёма интра- и послеоперационной кровопотери у 114 пациентов, перенесших кардиохирургическую операцию.

Результаты. Корреляция объёма периоперационной кровопотери была выявлена с длительностью операции ($R=0,28$, $p=0,002$), временем ИК ($R=0,30$, $p=0,001$) и временем ишемии миокарда ($R=0,26$, $p=0,005$). Умеренная корреляция интраоперационной кровопотери была выявлена со временем ИК ($R=0,33$, $p=0,02$). Отсутствует взаимосвязь периоперационной кровопотери с дозой гепарина ($R=0,031$, $p=0,74$) и протамина-сульфата ($R=0,14$, $p=0,16$), а также с интраоперационной кровопотерей – дозой гепарина ($R=0,073$, $p=0,64$) и протамина-сульфата ($R=0,086$, $p=0,58$). Была выявлена корреляция слабой силы предоперационного уровня тромбоцитов и объёмом периоперационной кровопотери ($R=0,22$, $p=0,02$). Нами не выявлено корреляции предоперационной концентрации фибриногена с периоперационной ($R=0,11$, $p=0,27$), а также с интраоперационными кровопотерями ($R=0,16$, $p=0,31$).

Заключение. Нами было выявлено три ключевых фактора, достоверно влияющих на объём кровопотери при операциях с аппаратами ИК – длительность операции, время искусственного кровообращения, время ишемии миокарда. Дозы введённых за время операции, гепарина и протамина-сульфата не оказывают влияния на кровопотерю.

Ключевые слова: кардиохирургия, кровопотеря, корреляция, периоперационные факторы, операция на открытом сердце.

Abstract.

Objectives. To determine the effect of perioperative factors on blood loss in patients requiring open heart surgery with the use of cardiopulmonary bypass (CPB).

Material and methods. A prospective non-randomized cohort study was conducted for determining the correlation of perioperative factors and the volume of intra- and postoperative blood loss in 114 patients undergoing cardiac surgery.

Results. A correlation was found between the volume of perioperative blood loss and the duration of the operation ($R=0.28$, $p=0.002$), the time of CPB ($R=0.30$, $p=0.001$), and the time of myocardial ischemia ($R=0.26$, $p=0.005$). Moderate

correlation of intraoperative blood loss was found with CPB time ($R=0.33$, $p=0.02$). There is no relationship between perioperative blood loss and the dose of heparin ($R=0.031$, $p=0.74$) and protamine sulfate ($R=0.14$, $p=0.16$), as well as with intraoperative blood loss – the dose of heparin ($R=0.073$, $p=0.64$), and protamine sulfate ($R=0.086$, $p=0.58$). Weak correlation was revealed between preoperative platelet level and the volume of perioperative blood loss ($R=0.22$, $p=0.02$). We didn't detect any correlation of preoperative fibrinogen concentration with the perioperative one ($R=0.11$, $p=0.27$), as well as with intraoperative bloodlosses ($R=0.16$, $p=0.31$).

Conclusions. We have identified three key factors that significantly affect the volume of blood loss during operations with CPB – the duration of the operation, the time of cardiopulmonary bypass, the time of myocardial ischemia. The doses of heparin and protamine sulfate administered during the operation do not affect blood loss.

Keywords: cardiac surgery, blood loss, correlation, perioperative factors, open heart surgery.

Введение

Кровопотеря после операций на открытом сердце с использованием аппарата искусственного кровообращения (ИК), а также связанные с ней трансфузии приводят к увеличению летальности в течение первых 30 дней после операции, послеоперационным осложнениям, что ведёт к увеличению продолжительности пребывания в стационаре кардиохирургических больных [1-3].

Кровотечение после операций является распространённым явлением в кардиохирургической практике [4].

Кровотечение часто возникает или усугубляется из-за наличия у пациента коагулопатии, которая вызвана сложным взаимодействием крови и аппарата ИК, серьёзной хирургической травмой, антикоагулянтной терапией и дополнительными периоперационными факторами [5].

Выявление периоперационных факторов, определяющих возможный объём кровопотери, может явиться ключевым моментом в определении дальнейшей тактики ведения пациента, а также для отказа пациенту в плановом кардиохирургическом вмешательстве.

Поиск публикаций по данной теме осуществлялся в открытых базах данных (PubMed, КиберЛенинка, eLibrary). Наибольшее число публикаций найдено в PubMed, где по март 2023 г. при введении запросов «cardiac surgery blood loss factors» найдено 8532 публикации с 1965 г., «cardiac surgery perioperative management» найдено 3591 публикация с 1978 г., «preoperative factors cardiac surgery blood loss» найдено 467 публикаций с 1976 г., «correlation of perioperative factors and blood loss in cardiac surgery» получено 104 публикации с 1982 г., по запросу «correlation blood lost cardiac surgery» получено 62 публикации с 1981 г.

В проанализированных нами публикациях авторами отдавалась определяющее значение

таким факторам, как состояние коагуляционной системы и оценка активности различных компонентов системы гемостаза на разных этапах оперативного лечения. Данные исследования требовали значительного времени и средств, при этом публикации, в которых приведен анализ корреляции предоперационных факторов с объёмом кровопотери после операции, немногочисленны.

Целью настоящего исследования является определение влияния периоперационных факторов на кровопотерю у пациентов, нуждающихся в операции на открытом сердце с использованием аппарата ИК.

Материал и методы

Нами проведено проспективное нерандомизированное когортное исследование по определению корреляции периоперационных факторов и объёма интра- и послеоперационной кровопотери у пациентов, перенесших кардиохирургическую операцию.

Нами сформирована группа из 114 пациентов. Возраст пациентов составил от 43 до 77 (63 (58; 69)) лет, распределение по полу: мужчин – 83 (72,8%), женщин – 31 (27,2%), рост – 170,0 (164,0; 176,0) см, масса тела – 82,5 (73,0; 92,0) кг, ИМТ – 28,7 (25,2; 31,5).

Показания к проведению кардиохирургических вмешательств: стенозы коронарных артерий, тяжёлый стеноз и/или недостаточность на клапанном аппарате сердца.

Пациенты имели сопутствующую патологию, такую как перенесённый ранее инфаркт миокарда (ИМ), мочекаменная болезнь (МКБ), сахарный диабет 2-го типа (СД 2 тип), подагра, хроническая болезнь почек (ХБП), хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХНМК), атеросклероз БЦА, артериальная гипертензия (АГ), аутоиммунный тиреоидит (АИТ).

Выполнено 114 операций на открытом сердце в условиях ИК: коронарное шунтирование (КШ) – 89 пациентам, КШ с клапанной коррекцией – 10 пациентам, клапанная коррекция (протезирование) – 11 пациентам, протезирование аортального клапана, корня аорты и восходящей аорты с реимплантацией коронарных артерий в трансплантат (операция Бенталла) была выполнена 4 пациентам.

Критерии включения пациента в исследование: наличие показания для операции на сердце с применением аппарата ИК, возраст пациента старше 18 лет.

Критериями исключения являлись: операция на работающем сердце без подключения аппарата ИК, послеоперационное кровотечение в первые 24 часа, требующее повторной операции, расслаивающаяся аневризма аорты, предоперационная анемия (гемоглобин 100 г/л и менее), тромбоцитопения ($150 \times 10^9/\text{л}$ и менее).

На протяжении всех этапов оперативного лечения проводился расширенный мониторинг витальных функций пациента (гемодинамика, BIS-мониторинг, оксигенация, термометрия, диурез).

Раннее послеоперационное лечение проводилось в отделении анестезиологии, предусматривающее профилактику тромбоэмболических осложнений, контроль лабораторных показателей.

Все учитываемые данные вносились в протокол учёта данных пациента (табл.). Методом гемоглобинового баланса производился расчёт интра- и периперационной кровопотери в течение 18-24 часов после окончания операции.

При расчёте кровопотери учитывался объём циркулирующей крови (ОЦК), рассчитанный с учётом гендерных коэффициентов, концентрация гемоглобина в общем анализе крови (предоперационная и через 24 часа после начала операции). Обязательным условием расчёта являлся учёт количества гемоглобина, необходимого для компенсации кровопотери посредством гемотрансфузий, при расчёте исходили из того, что 1 стандартная доза эритроцитарной массы содержит 50 ± 2 г гемоглобина [6].

Для расчёта интраоперационной кровопотери из периперационного количества потерянного гемоглобина вычиталось количество гемоглобина (в граммах) в отделяемом по дренажу.

Необходимыми условиями для выполнения расчёта кровопотери по методу гемоглобинового баланса являлись: отсутствие выраженных нарушений гемодинамики, отсутствие титрования инотропных и вазопрессорных препаратов, уровень лактата менее 2 ммоль/л, восстановление ОЦК по показателям инвазивной гемодинамики, диурез более 0,5-1 мл/кг в час [7, 8].

Далее проводили статистическую обработку данных. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Проверку данных на нормальность распределения проводили с использованием теста Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk Test). Данные представляли в виде медианы (Me) и квартилей (LQ; UQ). Для установления значимости различий двух независимых групп использовали тест Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test).

Таблица – Протокол учёта данных пациента

Протокол учёта данных пациента			
Отделение РАО ЦССХ / Кардиохирургическое отделение			
№ истории болезни			
Количество дней в стационаре			
ФИО пациента			
Возраст		ПОЛ	муж/жен
Рост, см		Масса тела, кг	
Объём циркулирующей крови, мл			
Сопутствующие заболевания			
Название операции		eS II	
Длительность операции, мин			
Длительность ИК, мин			
Длительность ишемии миокарда, мин			
Доза введенного гепарина, ЕД			
Доза введенного протамин-сульфата, мл			

Для оценки корреляции применяли непараметрический коэффициент корреляции Спирмена (Spearman rank, R).

Результаты

Всем пациентам проведены успешные кардиохирургические вмешательства с применением аппарата искусственного кровообращения.

Время искусственного кровообращения составило 114,5 мин (96,0; 128,0), время ишемии миокарда составило 91,5 мин (74,0; 105,0).

Объем циркулирующей крови составил 5048,4 (4436,2; 5480,6) мл.

Объем интраоперационной кровопотери составил 1250,8 мл (964,9; 1491,65) или 24,8% от ОЦК.

Объем периоперационной (интраоперационная и послеоперационная в первые 18-24 часа после операции) кровопотери составил 1475,8 мл (1230,4; 1687,6), или 29,2% от ОЦК.

Количество гемоглобина в отделяемом по дренажам в первые 18 часов после операции составило 15,3 г (9,6; 35,9).

Корреляция объема периоперационной кровопотери была выявлена с длительностью операции ($R=0,28$, $p=0,002$), временем ИК ($R=0,30$, $p=0,001$) и временем ишемии миокарда ($R=0,26$, $p=0,005$).

Умеренная корреляция интраоперационной кровопотери была выявлена со временем ИК ($R=0,33$, $p=0,02$).

Отсутствует взаимосвязь периоперационной кровопотери с дозой гепарина ($R=0,031$, $p=0,74$) и протамина-сульфата ($R=0,14$, $p=0,16$), а также с интраоперационной кровопотерей – доза гепарина ($R=0,073$, $p=0,64$) и протамина-сульфат ($R=0,086$, $p=0,58$).

Была выявлена корреляция слабой силы предоперационного уровня тромбоцитов и объемом периоперационной кровопотери ($R=0,22$, $p=0,02$).

Нами не выявлено корреляции предоперационной концентрации фибриногена с периоперационной ($R=0,11$, $p=0,27$), а также с интраоперационной кровопотерями ($R=0,16$, $p=0,31$).

Обсуждение

Среди изученных факторов слабая корреляция имеется между объемом периоперационной кровопотери и длительностью операции, а также временем ишемии миокарда.

Умеренной силы корреляция имеется между временем ИК с периоперационной и интраоперационной кровопотерей.

Анализ исследовательских работ по изучаемой теме в базе данных PubMed показал, что достоверных предоперационных факторов, коррелирующих с кровопотерей, нет, а представленные значения корреляций лишь слабой и умеренной силы. Наиболее исследования посвящены изучению управления кровью пациентов, что реализуемо за счет прогнозирования, предотвращения, мониторинга и лечения кровотечений и переливаний на каждом этапе пребывания пациента в стационаре [5].

В исследовании М. Ranucci и соавторов за период 2000-2012 гг. было проанализировано 16154 последовательных пациента, перенесших операцию на сердце. Выявлено, что тяжелое кровотечение связано с трехкратным увеличением риска госпитальной летальности. При этом данных, указывающих на влияния длительности оперативного лечения, времени ишемии миокарда, длительности искусственного кровообращения, представлено не было [9].

Белов Ю.В. и соавторы, исследовавшие продолжительность искусственного кровообращения как предиктора ранних результатов после операции на сердце, выявили, что существует слабая корреляция времени ИК и кровопотери у пациента ($R=0,27$, $p<0,05$) [10].

Полученный результат согласуется с данными, полученными нами, однако мы получили корреляцию умеренной силы ($R=0,30$, $p=0,001$).

Группой исследователей под руководством Н.В. Гусевой были изучены данные 73 пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования в условиях ИК, пациенты были разделены на 2 группы по объему периоперационной кровопотери (группа 1 – 10 и более мл/кг, группа 2 – менее 10 мл/кг). В интраоперационном периоде в первой группе были использованы более ($p<0,01$) высокие суммарные дозы гепарина (для обеспечения ИК) и протамина-сульфата (для нейтрализации гепарина). ИК в этой группе больных имело тенденцию ($p<0,1$) к большей длительности. При построении ROC-кривых исследователи установили, что величина кровопотери после коронарного шунтирования в условиях ИК зависит как от антиагрегантного эффекта аспирина, так и от суммарной дозы гепарина [11].

Нами не было выявлено взаимосвязи кровопотери пациента с вводимыми дозами гепарина и протамина-сульфата.

Элин А. Влот и соавторы проанализировали ассоциации периоперационных концентраций фибриногена, тромбоцитов, результаты тромбоэластограммы у 89 пациентов, перенесших комбинированные операции на сердце. Однако исследователи учитывали не предоперационные значения показателей коагуляции, а показатели в четырёх временных точках: исходно после индукции анестезии, во время искусственного кровообращения, после деканюляции и введения протамина, и после прибытия в отделение интенсивной терапии.

Полученные ими результаты указывают на то, что во все периоперационные моменты времени концентрация фибриногена коррелировала с 24-часовой кровопотерей. Самая сильная корреляция присутствовала после прибытия в отделение интенсивной терапии ($R=-0,291$, $p=0,007$). Корреляция между фибриногеном и 6-часовой кровопотерей была значимой только после поступления в отделение интенсивной терапии [12].

Нами была выявлена слабая корреляция предоперационного уровня тромбоцитов и объёма периоперационной кровопотери ($R=0,22$, $p=0,02$), однако взаимосвязи периоперационной кровопотери с концентрацией фибриногена перед операцией ($R=0,11$, $p=0,27$), а также с интраоперационной кровопотерей ($R=0,16$, $p=0,31$) не определено.

Объём кровопотери отражает качество подготовки пациента к операции, мастерство хирурга, анестезиолога и перфузиолога. Эффективная совместная работа способна существенно улучшить результаты операционного лечения и, как следствие, снизить кровопотерю.

Заключение

1. В результате исследования выявили три ключевых фактора, достоверно влияющих на объём кровопотери при операциях с ИК, – длительность операции ($R=0,28$, $p=0,002$), время искусственного кровообращения ($R=0,30$, $p=0,001$), время ишемии миокарда ($R=0,26$, $p=0,005$).

2. Имеется слабая корреляция периоперационной кровопотери и предоперационного уровня тромбоцитов.

3. Не выявлено корреляции кровопотери и предоперационного уровня фибриногена, а так-

же дозы введённых за время операции гепарина и протамина-сульфата.

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

Acknowledgements: *The authors express their deep gratitude to anonymous reviewers for the time devoted to their work, valuable comments on the content and design of the article.*

Литература

1. Costs of excessive postoperative hemorrhage in cardiac surgery / M. C. Christensen [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2009 Sep. Vol. 138, N 3. P. 687–693.
2. Rawn, J. D. Blood transfusion in cardiac surgery: a silent epidemic revisited / J. D. Rawn // Circulation. 2007 Nov. Vol. 116, N 22. P. 2523–2524.
3. Sniecinski, R. M. Bleeding and management of coagulopathy / R. M. Sniecinski, J. H. Levy // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2011. Vol. 142, N 3. P. 662–667.
4. Кардиохирургия. Справочник. Диагностика, хирургическая тактика, периоперационное ведение / Ю. П. Островский [и др.] ; под ред. Ю. П. Островского. Москва : Мед. лит., 2014. 497 с.
5. Meesters, M. I. Optimizing Perioperative Blood and Coagulation Management During Cardiac Surgery / M. I. Meesters, C. von Heymann // Anesthesiol. Clin. 2019 Dec. Vol. 37, N 4. P. 713–728.
6. Nadler, S. B. Prediction of blood volume in normal human adults / S. B. Nadler, J. H. Hidalgo, T. Bloch // Surgery. 1962 Feb. Vol. 51, N 2. P. 224–232.
7. Курашов, М. С. Определение объёма кровопотери у кардиохирургических пациентов гравиметрическим методом и методом гемоглобинового баланса / М. С. Курашов, А. В. Марочков, П. А. Воронков // Вестн. ВГМУ. 2022. Т. 21, № 6. С. 57–63.
8. Особенности применения транексамовой кислоты у пациентов при кардиохирургических вмешательствах / К. В. Бодяков [и др.] // Новости хирургии. 2021. Т. 29, № 5. С. 590–597.
9. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery / M. Ranucci [et al.] // Ann. Thorac. Surg. 2013. Vol. 96, N 2. P. 478–485.
10. Продолжительность искусственного кровообращения как предиктор ранних результатов после операции на сердце / Ю. В. Белов [и др.] // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. 2015. № 5. С. 4–13.
11. Факторы увеличения периоперационной кровопотери в кардиохирургии / Н. В. Гусева [и др.] // Мед. алфавит. 2018. Т. 4, № 38. С. 22–25.
12. Association of Plasma Fibrinogen and Thromboelastography With Blood Loss in Complex Cardiac Surgery / E. A. Vlot [et al.] // Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2021 Jan-Dec. Vol. 27. Art. 10760296211016541.

Поступила 21.09.2023 г.

Принята в печать 17.10.2023 г.

References

1. Christensen MC, Krapf S, Kempel A, von Heymann C. Costs of excessive postoperative hemorrhage in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Sep;138(3):687-93. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.02.021
2. Rawn JD. Blood transfusion in cardiac surgery: a silent epidemic revisited. *Circulation.* 2007 Nov;116(22):2523-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739094
3. Sniecinski RM, Levy JH. Bleeding and management of coagulopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(3):662-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.03.015
4. Ostrovskiy YuP, Valentyukevich AV, Zhigalkovich AS, Kolyadko MG, Krachaka DI, Ostrovskiy AYU, i dr; Ostrovskiy YuP, red. Cardiac surgery. Reference book. Diagnosis, surgical tactics, perioperative management. Moscow, RF: Med lit; 2014. 497 p. (In Russ.)
5. Meesters MI, von Heymann C. Optimizing Perioperative Blood and Coagulation Management During Cardiac Surgery. *Anesthesiol Clin.* 2019 Dec;37(4):713-728. doi: 10.1016/j.anclin.2019.08.006
6. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery.* 1962 Feb;51(2):224-32.
7. Kurashov MS, Marochkov AV, Voronkov PA. Determination of blood loss in cardiac surgical patients by gravimetric and hemoglobin balance methods. *Vestn VGMU.* 2022;21(6):57-63. (In Russ.)
8. Bodyakov KV, Marochkov AV, Kulik AS, Dudko VA, Lipnitskiy AL. Peculiarities of tranexamic acid use in patients under cardiac surgical interventions. *Novosti Khirurgii.* 2021;29(5):590-7. (In Russ.)
9. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S, Pelissero G. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2013 Aug;96(2):478-85. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.03.015
10. Belov YuV, Katkov AI, Vinokurov IA, Stonogin AV, Komarov RN. Duration of artificial circulation as a predictor of early outcomes after cardiac surgery. *Khirurgiya Zhurn im NI Pirogova.* 2015;(5):4-13. (In Russ.) doi: 10.17116/hirurgia201554-13
11. Guseva NV, Akulenko MS, Tikhonov AV, Dvoryadkin AA, Pemyannikova EA, Krichevskiy LA. Factors increasing perioperative blood loss in cardiac surgery. *Med Alfvit.* 2018;4(38):22-5. (In Russ.)
12. Vlot EA, van Dongen EPA, Willemsen LM, Berg JMT, Hackeng CM, Loer SA, et al. Association of Plasma Fibrinogen and Thromboelastography With Blood Loss in Complex Cardiac Surgery. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021 Jan-Dec;27:10760296211016541. doi: 10.1177/10760296211016541

Submitted 21.09.2023

Accepted 17.10.2023

Сведения об авторах:

М.С. Курашов – врач-кардиохирург отделения кардиохирургии Центра сердечно-сосудистой хирургии, Могилёвская областная клиническая больница, <https://orcid.org/0000-0001-8983-2513>, e-mail: kurashov.m@gmail.com – Курашов Михаил Сергеевич;

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

А.С. Кулик – главный врач Могилёвской областной клинической больницы, <https://orcid.org/0000-0001-6663-3802>;

В.Н. Леванович – врач-кардиохирург, зав. отделением кардиохирургии, руководитель Центра сердечно-сосудистой хирургии, Могилёвская областная клиническая больница, <https://orcid.org/0009-0008-7702-1965>;

Д.В. Мотовилов – врач-кардиохирург отделения кардиохирургии Центра сердечно-сосудистой хирургии, Могилёвская областная клиническая больница;

А.Г. Абрамович – врач-кардиохирург отделения кардиохирургии Центра сердечно-сосудистой хирургии, Могилёвская областная клиническая больница, <https://orcid.org/0009-0002-6571-1789>.

Information about authors:

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

e-mail: kurashov.m@gmail.com – Mikhail S. Kurashov;

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

A.S. Kulik – chief physician, Mogilev Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0000-0001-6663-3802>;

V.N. Levanovich – cardiac surgeon, head of the cardiac surgery department, head of the Cardiovascular Surgery Center, Mogilev Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0009-0008-7702-1965>;

D.V. Motovilov – cardiac surgeon of the cardiac surgery department of the Cardiovascular Surgery Center, Mogilev Regional Clinical Hospital;

A.G. Abramovich – cardiac surgeon of the cardiac surgery department of the Cardiovascular Surgery Center, Mogilev Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0009-0002-6571-1789>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.5.52>

Динамика ИЛ-10 в сыворотке крови в долгосрочном периоде клеточной терапии болезни Паркинсона

В.А. Чижик¹, В.В. Пономарев¹, Г.И. Иванчик¹, Д.Б. Нижегородова^{1,2}, М.М. Зафранская^{1,2}

¹Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

²Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №5. – С. 52-60.

The dynamics of IL-10 in blood serum during the long-term period of cell therapy for Parkinson's disease

V.A. Chyzyk¹, V.V. Ponomarev¹, H.I. Ivanchik¹, D.B. Nizheharodava^{1,2}, M.M. Zafranskaya^{1,2}

¹Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Establishment "Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(5):52-60.

Резюме.

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание. Нейровоспаление и гиперактивация иммунных клеток, наряду с нейродегенеративным процессом, играют важную роль в возникновении и прогрессировании БП. Интерлейкин 10 (ИЛ-10) способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа и рассматривается как один из лабораторных показателей, используемых для оценки нейровоспаления.

Цель исследования – оценить динамику концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови у пациентов с БП после проведения клеточной терапии аутологичными мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками (ММСК). Материалы и методы. В исследование включено 36 пациентов с БП. В основную группу (ОГ) вошли 23 пациента, группу сравнения (ГС) составили 13 пациентов с диагнозом БП. Клеточная терапия аутологичными ММСК пациентам ОГ проведена двумя методами: системным (внутривенным) либо тандемным (внутривенным+интраназальным). Пациентам ГС тандемным методом осуществлялось введение 0,9% физиологического раствора (плацебо). Мониторинг клинико-неврологического статуса с оценкой моторных симптомов и забор крови из локтевой вены для определения уровня ИЛ-10 проводились до первого введения и через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после введения ММСК либо плацебо.

Результаты. Полученные в динамике данные для пациентов ОГ свидетельствуют о наличии корреляции между степенью снижения выраженности моторных симптомов и уровнем противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов с БП после терапии ММСК. Для пациентов ГС получено статистически значимое снижение уровня ИЛ-10 спустя 12 месяцев после введения плацебо в сравнении с Днем 0.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о наличии связи между динамикой моторных симптомов и колебаниями уровня ИЛ-10 в сыворотке крови. Повышение концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови у пациента с БП после проведения клеточной терапии ММСК может рассматриваться как биомаркер ее эффективности.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки, нейровоспаление, моторные симптомы, интерлейкин 10.

Abstract.

Parkinson's disease (PD) is a chronic, steadily progressive disease. Neuroinflammation and hyperactivation of the immune cells, along with the neurodegenerative process, play an important role in the occurrence and progression of

PD. Interleukin 10 (IL-10) contributes to the development of the humoral component of the immune response and is considered as one of the laboratory indicators used to assess the level of neuroinflammation.

Objectives. To evaluate the dynamics of blood serum IL-10 concentration in patients with PD after cell therapy with autologous multipotent mesenchymal stromal cells (MMSCs).

Material and methods. The study included 36 patients with PD. The main group included 23 patients, the comparison group consisted of 13 patients with PD. Cell therapy with autologous MMSCs in the main group was carried out by two methods: either systemic (intravenous) or tandem (intravenous + intranasal) one. Patients from the comparison group received 0.9% saline (placebo) solution by the tandem method. Monitoring of the clinical and neurological status with an assessment of motor symptoms and taking blood samples from the cubital vein to determine the level of IL-10 were carried out before the first injection and 1, 3, 6, 9 and 12 months after the administration of MMSCs or placebo.

Results. A correlation between the reduction in the severity of motor symptoms and the level of anti-inflammatory IL-10 in the blood serum of patients with PD after MMSC therapy in the main group was found. In the second group a statistically significant decrease of IL-10 concentration was obtained in 12 months after placebo administration compared to 0-day.

Conclusions. The results obtained indicate the presence of a relationship between the dynamics of motor symptoms and fluctuations in the level of IL-10 in the blood serum. An increase in the concentration of IL-10 in the blood serum of a patient with PD after MMSC therapy can be considered as a biomarker of its effectiveness.

Keywords: *Parkinson's disease, mesenchymal multipotent stromal cells, neuroinflammation, motor symptoms, interleukin 10.*

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание, которое приводит к тяжелым двигательным нарушениям, социальной дезадаптации и снижению качества жизни пациентов. Доказано, что нейровоспаление и гиперактивация иммунных клеток, наряду с нейродегенеративным процессом, играют важную роль в возникновении и прогрессировании БП [1, 2]. Аномальные белковые агрегаты могут вызывать хроническую воспалительную реакцию, потенцирующую изменения в синапсах и гибель нейронов [3]. Процесс хронического нейровоспаления поддерживается при участии астроцитов и активированной микроглии. Кроме того, соединения, высвобождаемые поврежденными нейронами, могут индуцировать продукцию нейротоксических микроглиальных факторов, усугубляющих нейродегенерацию: поверхностных антигенов, хемокинов и цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-15), а также активных форм кислорода [4].

Известно, что количество и активность регуляторных Т-лимфоцитов (Трег) снижены у пациентов с БП [5]. Важнейшей характеристикой этих клеток является способность в ответ на антигенную стимуляцию секретировать набор цитокинов, обладающих противовоспалительной активностью. В то же время есть данные, что при БП имеется тенденция к провоспалительной активации моноцитов в периферической крови [5].

Известно, что моноциты очень чувствительны к внешней стимуляции. Они экспрессируют Толл-подобные рецепторы (ТЛР) и могут продуцировать провоспалительные (ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-12p70), а также противовоспалительные цитокины (ИЛ-10) при активации ТЛР [6]. Эти цитокины, согласно накопленной информации, играют роль в нейровоспалении у пациентов с БП. Из-за перекрестного взаимодействия между иммунными клетками в ЦНС и клетками периферической крови оценка функции последних применима для определения уровня нейровоспаления при БП.

Интерлейкин 10 (ИЛ-10) известен как плеотропный цитокин, один из основных регуляторов активности воспалительного процесса с преимущественно противовоспалительными свойствами. Основными источниками продукции ИЛ-10 являются лимфоциты и активированные моноциты [7]. ИЛ-10 действует на ряд клеток, основной мишенью данного цитокина являются макрофаги и моноциты. Он подавляет продукцию этими клетками ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, TNF). Таким образом, ИЛ-10 способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа и рассматривается как один из лабораторных показателей, используемых для оценки нейровоспаления. Его роль в качестве потенциального биомаркера для постановки диагноза БП на ранней стадии, предикции типа течения заболевания, а также выраженности немоторных нарушений активно дискутируется

[8, 9]. При обзоре современных научных работ выявлены противоречивые сравнительные показатели концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов с БП в сравнении со здоровыми людьми [2, 10, 11].

В настоящее время клеточная терапия БП с применением мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) рассматривается как перспективный метод лечения, воздействующий на различные звенья патогенеза данного заболевания. Наш собственный опыт лечения пациентов с БП с применением аутологичных ММСК показал обнадеживающие клинические результаты: выявлен положительный эффект терапии на двигательные и немоторные проявления заболевания в краткосрочном и долгосрочном периодах наблюдения [12, 13].

В современных исследованиях показано, что одним из основополагающих механизмов терапевтического действия ММСК является их паракринная активность, заключающаяся в выделении многочисленных растворимых факторов для оказания иммуномодулирующего, ангиогенного, антиапоптотического и антиоксидантного эффектов. Накопленные данные свидетельствуют о том, что иммуномодулирующая функция играет значимую роль в развитии терапевтического эффекта ММСК. Она реализуется посредством регуляции пролиферации и активности лимфоцитов и макрофагов [14]. Иммуномодулирующие свойства ММСК способны к саморегуляции в соответствии с выраженностью воспаления в микроокружении.

Цель – оценить динамику концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови у пациентов с БП после проведения клеточной терапии аутологичными ММСК.

Материал и методы

Дизайн исследования: рандомизированное, маскированное, плацебо-контролируемое, проспективное, продольное исследование. Исследование проводилось с января 2019 года по январь 2023 года на базе кафедры неврологии и нейрохирургии ГУО «Белорусская медицинская академия последиplomного образования», а также УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска.

В исследование включено 36 пациентов с БП, из них 23 мужчин и 13 женщин, медианный возраст составил 53,0 [47,0÷63,0] года, продолжительность заболевания – 6,0 [5,0÷7,0] лет. Тя-

жесть заболевания пациентов по шкале Hoehn & Yahr – 2,0 [2,0÷2,5] стадия. 25 пациентов (69,4%) имели ригидно-дрожательную форму БП, 10 пациентов (27,8%) – акинетико-ригидную, 1 пациент (2,8%) – преимущественно дрожательную форму. Все пациенты добровольно подписали информированное согласие до включения в исследование. Оценка когнитивных функций и заполнение опросников проводились в первой половине дня после приема противопаркинсонических препаратов.

Распределение пациентов по группам осуществлялось методом рандомизации по полу, возрасту и длительности заболевания. В основную группу (ОГ) вошли 23 пациента (м:ж – 15:8). Медианный возраст составил 52,0 [45,0÷60,0] года, длительность заболевания – 6,0 [4,5÷7,0] лет, тяжесть заболевания по шкале Hoehn & Yahr – 2,0 [2,0÷3,0] стадия. Группу сравнения (ГС) составили 13 пациентов (м: ж - 8:5) с диагнозом БП. Медианный возраст составил 58 [49,0÷66,0] лет, длительность заболевания – 6,0 [5,0÷7,0] лет, тяжесть заболевания по шкале Hoehn & Yahr – 2,0 [2,0÷2,0] стадия. Статистически значимых различий по полу, возрасту, длительности и тяжести заболевания между двумя группами не выявлено ($p>0,05$ согласно U-критерию Манна-Уитни). У всех пациентов, согласно классификации темпов прогрессирования БП, установлен быстрый либо умеренный темп прогрессирования заболевания со сменой стадий не менее, чем 1 раз в 5 лет.

Клеточная терапия аутологичными ММСК пациентам ОГ проведена двумя методами. А. Системный (внутривенный) метод введения: суммарную дозу клеток ($Me=44,0 [28,9\div55,3]\times 10^6$ клеток, что составило 0,5-1,0 млн / кг веса пациента) вводили в 10,0 мл приготовленного раствора внутривенно медленно в два-три этапа с интервалом 7 дней. Б. Метод тандемного введения: суспензию аутологичных ММСК в дозе $Me=10,0 [10,0\div12,7]\times 10^6$ клеток в 5,0 мл приготовленного раствора вводили трансназально в подслизистый слой зоны обонятельного эпителия с обеих сторон. Через семь дней производилась инъекция ММСК в дозе $Me=41,0 [26,0\div67,9]\times 10^6$ клеток в 10,0 мл приготовленного раствора внутривенно медленно в один-два приема с интервалом в неделю. Выбор между системным и тандемным методами определялся индивидуально с учетом противопоказаний. Пациентам ГС тандемным методом осуществлялось введение 0,9% физиологического раствора (плацебо).

Оценка показателей клинико-неврологического статуса пациентов с БП и забор крови из локтевой вены для определения уровня ИЛ-10 проводились до первого введения (День 0) и после введения ММСК либо плацебо (спустя 30 дней, составляющих краткосрочный период наблюдения – М1, а также в долгосрочном периоде наблюдения, через 3, 6, 9 и 12 месяцев, – М3, М6, М9, М12). Выраженность моторных симптомов БП определяли по сумме баллов Раздела III Единой рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (UPDRS) Международного общества двигательных расстройств (2008). Оценку двигательных функций проводили в период выключения после 12-24-часового перерыва в приеме противопаркинсонических препаратов (off-период). Затем моторные симптомы оценивали в периоде включения через 1 час после приема их (on-период).

Забор крови для анализа осуществлялся по стандартной методике, из локтевой вены. Концентрация ИЛ-10 (пг/мл) в сыворотке крови определялась с использованием панели ELISA (Vector-Best, Российская Федерация).

Статистическая обработка данных проведена с использованием непараметрических методов статистики (использовались программы «MS Excel» и пакета «Statistica 8»). Полученные данные представлены в медианах (Me) с интерквартильным интервалом (25-й÷75-й процентиля – Q25-Q75). Статистическая значимость результатов признавалась при $p < 0,05$. Сравнение 2-х групп и определение статистической значимости различий осуществляли непараметрическими критериями Mann-Whitney и Wilcoxon.

Международные этические стандарты проведения научных исследований с участием людей в нашем исследовании соблюдены, получено одобрение исследования Комитетом по этике БелМАПО (протокол №5 от 19.12.2019г, протокол №5 от 19.11.2020г), все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Результаты

При анализе уровня ИЛ-10 у пациентов с БП в ОГ и ГС на День 0 статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p=0,65$).

Проведена оценка динамики уровней ИЛ-10 в течение 12 месяцев после курса терапии ММСК у пациентов ОГ и ГС. При анализе полученных

данных для всей совокупности пациентов ОГ не выявлено статистически значимых различий ($p \geq 0,05$) ни в одной из точек наблюдения (М1, М3, М6, М9, М12) в сравнении со значениями, полученными по состоянию на День 0, а также при попарном сравнении. Для пациентов ГС получено статистически значимое снижение уровня ИЛ-10 спустя 12 месяцев после введения плацебо в сравнении с Днем 0 ($p=0,025$).

Изменение концентрации ИЛ-10 в ОГ и ГС в течение 12 месяцев от Дня 0 представлены на рисунке 1 и в таблице.

По данным различных исследований, прогрессирование по степени ежегодного нарастания моторных нарушений по двигательной (III) части UPDRS считается клинически достоверным при увеличении суммы баллов на 4 и выше [15]. Используя данное «правило 4 баллов», по результатам оценки моторных симптомов по Разделу III UPDRS в динамике у каждого пациента ОГ, выделены 8 пациентов с наиболее выраженным клиническим улучшением, у которых сумма баллов различалась на 4 и более в двух соседних точках наблюдения, причем у одного из пациентов таких промежутков было 2, они анализировались отдельно. Установлено, что уровни ИЛ-10 между данными точками наблюдения статистически значимо повышались ($p=0,049$). Результаты представлены на рисунке 2.

Обсуждение

Полученные при обследовании в динамике данные свидетельствуют о наличии корреляции между степенью снижения выраженности моторных симптомов и уровнем противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов с БП после терапии ММСК.

В настоящее время показано, что ММСК являются «переключателем» иммунной системы, подавляя процессы воспаления при ее гиперактивности. Так, Yagi H. и соавт. описано 3-кратное увеличение экспрессии гена IL-10 в мезенхимальных стволовых клетках, культивированных с внесением «воспалительной» сыворотки (полученной от животных с ЛПС-индуцированным воспалительным синдромом либо термическим ожогом) по сравнению с контролем [16]. В других работах выявлено, что ММСК индуцируют продукцию ИЛ-10 макрофагами и дендритными клетками [17].

Известно, что ММСК способствуют переходу моноцитов/макрофагов к противовоспалитель-

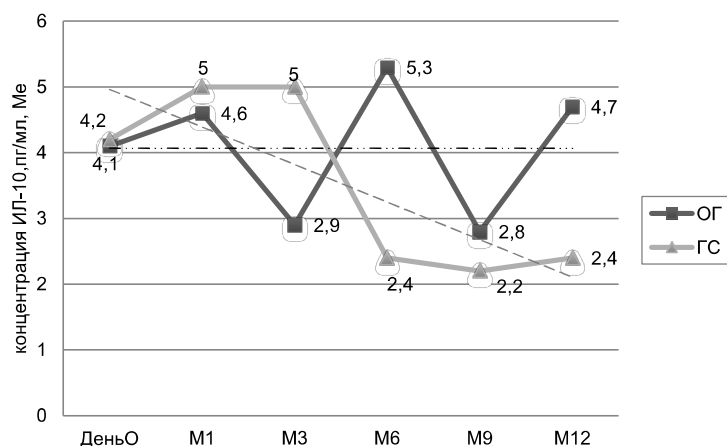


Рисунок 1 – Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови в динамике у пациентов основной группы (ОГ) и группы сравнения (ГС) за день до и в течение 12 месяцев после проведения терапии (Ме)

Таблица – Концентрация ИЛ-10(пг/мл) в сыворотке крови в динамике у пациентов основной группы (ОГ) и группы сравнения (ГС) за день до и в течение 12 месяцев после проведения терапии ММСК (Ме, Q25-Q75)

Исследуемые группы	Период наблюдения						Статистическая значимость различия (Wilcoxon test)
	День 0 ¹	Месяц 1 ²	Месяц 3 ³	Месяц 6 ⁴	Месяц 9 ⁵	Месяц 12 ⁶	
ОГ (n=23)	4,1 [2,1-5,4]	4,6 [3,7-5,3]	2,9 [2,2-5,7]	5,3 [3,1 -7,7]	2,8 [2,8-6,2]	4,8 [2,7-6,0]	$p_{1-2}=0,463$ $p_{1-3}=0,726$ $p_{1-4}=0,861$ $p_{1-5}=0,655$ $p_{1-6}=0,398$
ГС (n=13)	4,2 [2,8-5,9]	5,0 [4,9-5,3]	5,0 [3,6-6,4]	2,4 [2,0-4,3]	2,2 [1,5-3,7]	2,4 [1,4-3,6]	$p_{1-2}=0,655$ $p_{1-3}=0,655$ $p_{1-4}=0,128$ $p_{1-5}=0,144$ $p_{1-6}=0,025$

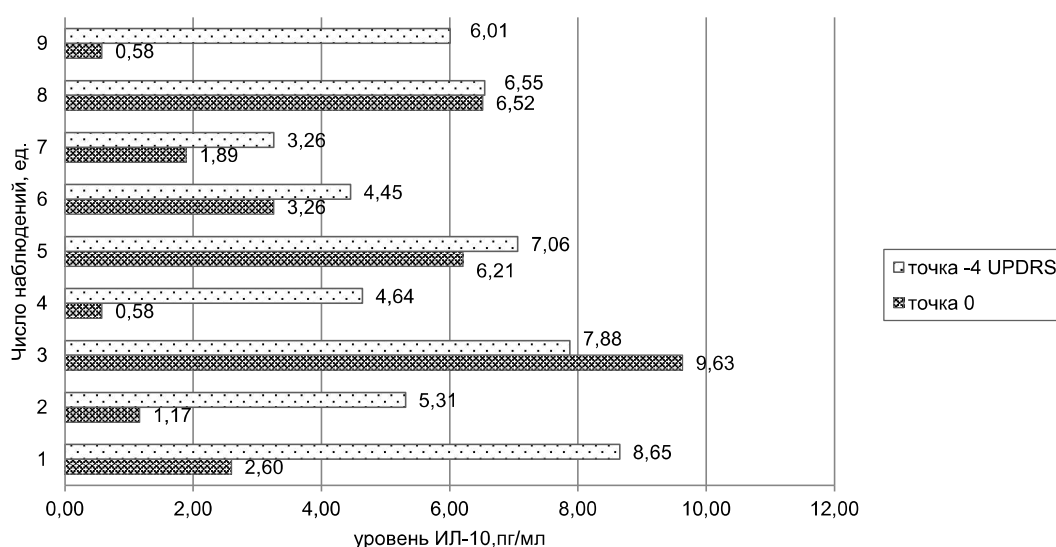


Рисунок 2 – Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови до (точка 0) и после (точка -4 UPDRS) значимого клинического улучшения у пациентов основной группы

ному / иммунорегуляторному (тип 2) фенотипу и к прямому ингибированию дифференцировки в провоспалительный фенотип (тип 1) и дендритные клетки [18]. Luz-Crawford P. и соавт. установили, что антагонист рецептора интерлейкина 1, секретируемый ММСК, может способствовать поляризации макрофагов к фенотипу типа 2 [19]. Противовоспалительные моноциты секретируют высокий уровень ИЛ-10, что опосредовано продуцированием ММСК ИЛ-6 и факторов роста [18]. Ключевая роль опосредованной ММСК продукции ИЛ-10 была продемонстрирована при разработке модели сепсиса у мышей, когда нейтрализация ИЛ-10 обращала вспять положительное влияние ММСК на общую выживаемость [17]. В свою очередь, экстрагированный из моноцитов ИЛ-10 предотвращает дифференцировку моноцитов в дендритные клетки и потенцирует дальнейший переход моноцитов в провоспалительный ИЛ-10-секретирующий подтип, формируя таким образом положительную обратную связь [18].

Супернатант макрофагов 2 типа индуцирует образование Т-регуляторных клеток из наивных CD4+ Т-клетки, что подчеркивает роль растворимых факторов в иммуномодуляции, опосредованной ММСК [20]. При повышении количества Т-регуляторных клеток также происходит увеличение продукции ИЛ-10 и других противовоспалительных цитокинов [21]. Макрофаги 2 типа способствуют дифференцировке дендритных клеток в толерогенные дендритные клетки, которые, в свою очередь, могут запускать образование Т-регуляторных клеток [21]. Более того, недавно открыт цитокин-независимый путь индуцированной ММСК поляризации моноцитов/макрофагов [22]. После внутривенного введения ММСК, полученных из костного мозга, наблюдалось усиление фагоцитарной активности в моноцитах крови по сравнению с контрольной группой [22]. Фагоцитоз ММСК способствует превращению классических моноцитов в подтип с противовоспалительными свойствами и повышенной экспрессией ИЛ-10 [23].

Таким образом, при лечении БП с применением ММСК происходит влияние на замкнутый патологический круг, включающий процессы нейродегенерации и нейровоспаления, подавление активации микроглии посредством противовоспалительных агентов, в том числе ИЛ-10.

В ходе данного исследования также установлено, что концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови

снижалась у пациентов ГС в динамике, по мере прогрессирования заболевания. Подобные данные в современных продольных исследованиях ранее не описаны. Результаты требуют дальнейшей проверки в крупномасштабных исследованиях. Также данные результаты не могут быть обобщаемыми, т. к. в исследовании мы не рассматривали группу пациентов с медленным прогрессированием БП.

Важно отметить, что набор групп пациентов происходил на фоне начала пандемии COVID-19. В связи с наличием у SARS-CoV-2 нейротропных свойств, изменения концентрации ИЛ-10 в сторону снижения после перенесенной коронавирусной инфекции наблюдались у части пациентов ОГ и ГС, что, предположительно, было связано с вирусной активацией нейровоспаления.

Заключение

Проведенное исследование подтверждает важность иммуномодулирующего действия ММСК в терапии БП. Полученные результаты свидетельствуют о наличии связи между динамикой моторных симптомов и колебаниями уровня ИЛ-10 в сыворотке крови. Повышение концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови у пациента с БП после проведения клеточной терапии ММСК может рассматриваться как биомаркер ее эффективности.

Исследование выполнялось по заданию 19.17 «Разработать и внедрить метод терапии болезни Паркинсона с использованием клеточных технологий» подпрограммы «Трансплантация клеток, органов и тканей» Государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи» (№ госрегистрации 20171292).

The research was conducted within the frames of task 19.17 “To elaborate and employ the method of Parkinson’s disease treatment with the use of cellular technologies” of the subprogram “Cells, organs and tissues transplantation” of the State Research Program (GPNI) “New methods of rendering medical aid” (State Registration No. 20171292).

Литература

1. Neuroinflammation and α -synuclein dysfunction potentiate each other, driving chronic progression of neurodegeneration

- in a mouse model of Parkinson's disease / H. M. Gao [et al.] // Environ. Health Perspect. 2011 Jun. Vol. 119, N 6. P. 807–814.
2. Brain and Systemic Inflammation in De Novo Parkinson's Disease / T. A. Yacoubian [et al.] // Mov. Disord. 2023 May. Vol. 38, N 5. P. 743–754.
 3. Regionally-specific microglial activation in young mice over-expressing human wildtype alpha-synuclein / M. B. Watson [et al.] // Exp. Neurol. 2012 Oct. Vol. 237, N 2. P. 318–334.
 4. Inflammation and adaptive immunity in Parkinson's disease / R. L. Mosley [et al.] // Cold. Spring Harb. Perspect. Med. 2012 Jan. Vol. 2, N 1. Art. a009381.
 5. Ex vivo expansion of dysfunctional regulatory T lymphocytes restores suppressive function in Parkinson's disease / A. D. Thome [et al.] // NPJ Parkinsons Dis. 2021 May. Vol. 7, N 1. P. 41.
 6. Land, W. G. The Role of Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) in Human diseases: Part II: DAMPs as diagnostics, prognostics and therapeutics in clinical medicine / W. G. Land // Sultan Qaboos Univ. Med. J. 2015 May. Vol. 15, N 2. P. e157–e170.
 7. Molina-Holgado, F. Actions of exogenous and endogenous IL-10 on glial responses to bacterial LPS/cytokines / F. Molina-Holgado, R. Grecis, N. J. Rothwell // Glia. 2001 Feb. Vol. 33, N 2. P. 97–106.
 8. Liu, T. W. Biomarker of Neuroinflammation in Parkinson's Disease / T. W. Liu, C. M. Chen, K. H. Chang // Int. J. Mol. Sci. 2022 Apr. Vol. 23, N 8. Art. 4148.
 9. Inflammatory markers and depression in Parkinson's disease: a systematic review / L. G. Ramanzini [et al.] // Neurol. Sci. 2022 Dec. Vol. 43, N 12. P. 6707–6717.
 10. Serum immune markers and disease progression in an incident Parkinson's disease cohort (ICICLE-PD) / C. H. Williams-Gray [et al.] // Mov. Disord. 2016 Jul. Vol. 31, N 7. P. 995–1003.
 11. Aberrations in peripheral inflammatory cytokine levels in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis / X. Y. Qin [et al.] // JAMA Neurol. 2016 Nov. Vol. 73, N 11. P. 1316–1324.
 12. Mesenchymal stem cells in Parkinson's disease: Motor and nonmotor symptoms in the early posttransplant period / A. Boika [et al.] // Surg. Neurol. Int. 2020 Nov. Vol. 11. P. 380.
 13. Влияние клеточной терапии на динамику моторных симптомов болезни Паркинсона в долгосрочном периоде наблюдения / В. А. Чижик [и др.] // Мед. новости. 2022. № 4. P. 16–19.
 14. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects / F. Gao [et al.] // Cell. Death Dis. 2016 Jan. Vol. 21, N 7. Art. e2062.
 15. Vu, T. C. Progression of motor and nonmotor features of Parkinson's disease and their response to treatment / C. T. Vu, J. G. Nutt, N. H. G. Holford // Br. J. Clin. Pharmacol. 2012 Aug. Vol. 74, N 2. P. 267–283.
 16. Bone marrow mesenchymal stromal cells attenuate organ injury induced by LPS and burn / H. Yagi [et al.] // Cell. Transplant. 2010. Vol. 19, N 6. P. 823–830.
 17. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production / K. Németh [et al.] // Nat. Med. 2009 Jan. Vol. 15, N 1. P. 42–49.
 18. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells instruct monocytes towards an IL-10-producing phenotype by secreting IL-6 and HGF / Y. Deng [et al.] // Sci. Rep. 2016 Dec. Vol. 6. Art. 37566.
 19. Mesenchymal stem cell-derived interleukin 1 receptor antagonist promotes macrophage polarization and inhibits B cell differentiation / P. Luz-Crawford [et al.] // Stem. Cells. 2016 Feb. Vol. 34, N 2. P. 483–492.
 20. Human macrophages induce CD4(+)Foxp3(+) regulatory T cells via binding and re-release of TGF- β / A. Schmidt [et al.] // Immunol. Cell. Biol. 2016 Sep. Vol. 94, N 8. P. 747–762.
 21. Weiss, A. R. R. Immunomodulation by Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Mechanisms of Action of Living, Apoptotic, and Dead MSCs / A. R. R. Weiss, M. H. Dahlke // Front. Immunol. 2019 Jun. Vol. 10. P. 1191.
 22. Human mesenchymal stem cells reduce mortality and bacteremia in gram-negative sepsis in mice in part by enhancing the phagocytic activity of blood monocytes / A. Krasnodembskaya [et al.] // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. 2012 May. Vol. 302, N 10. P. L1003–L1013.
 23. Immunomodulation by therapeutic mesenchymal stromal cells (MSC) is triggered through phagocytosis of msc by monocytic cells / S. F. H. de Witte [et al.] // Stem. Cells. 2018 Apr. Vol. 36, N 4. P. 602–615.

Поступила 09.10.2023 г.

Принята в печать 17.10.2023 г.

References

1. Gao HM, Zhang F, Zhou H, Kam W, Wilson B, Hong JS. Neuroinflammation and α -synuclein dysfunction potentiate each other, driving chronic progression of neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. Environ Health Perspect. 2011 Jun;119(6):807-14. doi: 10.1289/ehp.1003013
2. Yacoubian TA, Dean Fang YH, Gerstenecker A, Amara A, Stover N, Ruffrage L, et al. Brain and Systemic Inflammation in De Novo Parkinson's Disease. Mov Disord. 2023 May;38(5):743-54. doi: 10.1002/mds.29363
3. Watson MB, Richter F, Lee SK, Gabby L, Wu J, Masliah E, et al. Regionally-specific microglial activation in young mice over-expressing human wildtype alpha-synuclein. Exp Neurol. 2012 Oct;237(2):318-34. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.06.025
4. Mosley RL, Hutter-Saunders JA, Stone DK, Gendelman HE. Inflammation and adaptive immunity in Parkinson's disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Jan;2(1):a009381. doi: 10.1101/cshperspect.a009381
5. Thome AD, Atassi F, Wang J, Faridar A, Zhao W, Thonhoff JR, et al. Ex vivo expansion of dysfunctional regulatory T lymphocytes restores suppressive function in Parkinson's disease. NPJ Parkinsons Dis. 2021 May;7(1):41. doi: 10.1038/s41531-021-00188-5
6. Land WG. The Role of Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) in Human diseases: Part II: DAMPs as diagnostics, prognostics and therapeutics in clinical medicine. Sultan Qaboos Univ Med J. 2015

- May;15(2):e157-70
7. Molina-Holgado F, Grecis R, Rothwell NJ. Actions of exogenous and endogenous IL-10 on glial responses to bacterial LPS/cytokines. *Glia*. 2001 Feb;33(2):97-106.
 8. Liu TW, Chen CM, Chang KH. Biomarker of Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr;23(8):4148. doi: 10.3390/ijms23084148
 9. Ramanzini LG, Camargo LFM, Silveira JOF, Bochi GV. Inflammatory markers and depression in Parkinson's disease: a systematic review. *Neurol Sci*. 2022 Dec;43(12):6707-17. doi: 10.1007/s10072-022-06363-7
 10. Williams-Gray CH, Wijeyekoon R, Yarnall AJ, Lawson RA, Breen DP, Evans JR, et al. Serum immune markers and disease progression in an incident Parkinson's disease cohort (ICICLE-PD). *Mov Disord*. 2016 Jul;31(7):995-1003. doi: 10.1002/mds.26563
 11. Qin XY, Zhang SP, Cao C, Loh YP, Cheng Y. Aberrations in peripheral inflammatory cytokine levels in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016 Nov;73(11):1316-24. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.2742
 12. Boika A, Aleinikava N, Chyzyk V, Zafranskaya M, Nizheharodava D, Ponomarev V. Mesenchymal stem cells in Parkinson's disease: Motor and nonmotor symptoms in the early posttransplant period. *Surg Neurol Int*. 2020 Nov;11:380. doi: 10.25259/SNI_233_2020
 13. Chizhik VA, Boyko AV, Aleynikova NE, Ponomarev VV. Effect of cell therapy on the dynamics of motor symptoms of Parkinson's disease in long-term follow-up period. *Med Novosti*. 2022;(4):16-9. (In Russ.)
 14. Gao F, Chiu SM, Motan DAL, Zhang Z, Chen L, Ji HL, et al. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. *Cell Death Dis*. 2016 Jan;7(1):e2062. doi: 10.1038/cddis.2015.327
 15. Vu TC, Nutt JG, Holford NHG. Progression of motor and nonmotor features of Parkinson's disease and their response to treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Aug;74(2):267-83. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04192.x
 16. Yagi H, Soto-Gutierrez A, Kitagawa Y, Tilles AW, Tompkins RG, Yarmush ML. Bone marrow mesenchymal stromal cells attenuate organ injury induced by LPS and burn. *Cell Transplant*. 2010;19(6):823-30. doi: 10.3727/096368910X508942
 17. Németh K, Leelahavanichkul A, Yuen PST, Mayer B, Parmelee A, Doi K, et al. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med*. 2009 Jan;15(1):42-9. doi: 10.1038/nm.1905
 18. Deng Y, Zhang Y, Ye L, Zhang T, Cheng J, Chen G, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells instruct monocytes towards an IL10- producing phenotype by secreting IL6 and HGF. *Sci Rep*. 2016 Dec;6:37566. doi: 10.1038/srep37566
 19. Luz-Crawford P, Djouad F, Toupet K, Bony C, Franquesa M, Hoogduijn MJ, et al. Mesenchymal stem cell-derived interleukin 1 receptor antagonist promotes macrophage polarization and inhibits B cell differentiation. *Stem Cells*. 2016 Feb;34(2):483-92. doi: 10.1002/stem.2254
 20. Schmidt A, Zhang XM, Joshi RN, Iqbal S, Wahlund C, Gabriellsson S, et al. Human macrophages induce CD4(+) Foxp3(+) regulatory T cells via binding and re-release of TGF-β. *Immunol Cell Biol*. 2016 Sep;94(8):747-62. doi: 10.1038/icb.2016.34
 21. Weiss ARR, Dahlke MH. Immunomodulation by Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Mechanisms of Action of Living, Apoptotic, and Dead MSCs. *Front Immunol*. 2019 Jun;10:1191. doi: 10.3389/fimmu.2019.01191
 22. Krasnodembskaya A, Samarani G, Song Y, Zhuo H, Su X, Lee JW et al. Human mesenchymal stem cells reduce mortality and bacteremia in gramnegative sepsis in mice in part by enhancing the phagocytic activity of blood monocytes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012 May;302(10):L1003-13. doi: 10.1152/ajplung.00180.2011
 23. de Witte SFH, Luk F, Parraga JMS, Gargasha M, Merino A, Korevaar SS, et al. Immunomodulation by therapeutic mesenchymal stromal cells (MSC) is triggered through phagocytosis of msc by monocytic cells. *Stem Cells*. 2018 Apr;36(4):602-615. doi: 10.1002/stem.2779

Submitted 09.10.2023

Accepted 17.10.2023

Сведения об авторах:

В.А. Чижик – ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «БГМУ»,

e-mail: chyzhykva@gmail.com – Чижик Вероника Александровна;

В.В. Пономарев – д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «БГМУ»;

Г.И. Иванчик – ст.н.с. отдела иммунологии и биомедицинских технологий научно-исследовательской лаборатории, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет»;

Д.Б. Нижегородова – к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела иммунологии и биомедицинских технологий научно-исследовательской лаборатории, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «БГМУ»; доцент кафедры иммунологии, Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова БГУ;

М.М. Зафранская – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела иммунологии и биомедицинских тех-

нологий научно-исследовательской лаборатории, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «БГМУ»; зав. кафедрой иммунологии, Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова БГУ.

Information about authors:

V.A. Chyzyk – lecturer of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, e-mail: chyzykva@gmail.com – Veronika A. Chyzyk;

V.V. Ponomarev – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Establishment “Belarusian State Medical University”;

H.I. Ivanchik – senior research officer of the Department for Immunology & Biomedical Technologies of the Research Laboratory, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Establishment “Belarusian State Medical University”;

D.B. Nizheharodava – Candidate of Biological Sciences, associate professor, leading scientific officer of the Department for Immunology & Biomedical Technologies of the Research Laboratory, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, associate professor of the Chair of Immunology, International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University;

M.M. Zafranskaya – Doctor of Medical Sciences, professor, principal scientific officer of the Department for Immunology & Biomedical Technologies of the Research Laboratory, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, head of the Chair of Immunology, International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.5.61>

Обнаружение ДНК Torque teno вируса в слезной жидкости у пациентов с катарактой и сопутствующей офтальмопатологией

А.А. Марченко, В.М. Семенов, С.К. Егоров, Т.И. Дмитраченко, И.А. Лятос

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

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №5. – С. 61-66.

The detection of Torque teno virus DNA in the lacrimal fluid of patients with cataract and concomitant ophthalmopathy

A.A. Marchenko, V.M. Semenov, S.K. Egorov, T.I. Dmitrachenko, I.A. Lyatos

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

Vestnik VGMU. 2023;22(5):61-66.

Резюме.

Торк тено вирус (Torque teno вирус, ТТ-вирус, ТТВ) часто обнаруживается в различных тканях организма и широко распространен в популяции. В настоящее время, на основании свидетельств пожизненной персистенции ТТВ и разнообразного взаимодействия с организмом человека, включая клетки иммунной системы, изучается роль данного вируса в составе человеческого вирома. Накапливаются данные, демонстрирующие нахождение ТТВ в тканях глаза у пациентов с различной глазной патологией, что указывает на связь между ТТ-вирусом и заболеваниями глаз. Ввиду этого определение частоты персистенции ТТВ в тканях и жидкостях глаза представляет интерес.

Цель исследования – определение частоты встречаемости Torque teno virus в слезной жидкости у пациентов с катарактой. В исследование было включено 60 пациентов (33 мужчины и 27 женщин), у которых забирались образцы стимулированной слезной жидкости из конъюнктивальной полости. Обнаружение ДНК ТТВ осуществлялось при помощи полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

ДНК ТТВ была обнаружена в 23 из 60 образцов (38,5%) слезной жидкости.

Частое обнаружение ТТВ в слезной жидкости подтверждает его роль в составе вирома глаза и формирует гипотезу о том, что слеза может являться путем передачи ТТ-инфекции. Также это может свидетельствовать о том, что присутствие ТТВ в водянистой влаге и стекловидном теле может быть фактором риска развития различных заболеваний глаз. Полученные результаты рожают интерес к дальнейшему проведению исследований в данном направлении.

Ключевые слова: ТТВ, катаракта, слезная жидкость, полимеразная цепная реакция, виром.

Abstract.

Torque teno virus (TT-virus, TTV) is often found in various tissues of the human body. This virus is widely spread in the population. The role of this virus in the human virome is currently being studied, due to the evidence of lifelong persistence of TTV and a variety of interactions with the human body, including immune cells. Various studies demonstrate the presence of TTV in the eye tissues of patients with different ocular pathologies, which indicates an association between TT virus and eye diseases. Therefore, the determination of the frequency of TTV persistence in the tissues and fluids of the eye is of interest.

The aim of the study was to determine the frequency of Torque teno virus occurrence in the lacrimal fluid in patients with cataract. The study included 60 patients (33 men and 27 women). The samples of stimulated tear fluid were taken from the conjunctival cavity. The detection of TTV DNA was carried out using real-time polymerase chain reaction.

TTV DNA was detected in 23 out of 60 (38.5%) tear fluid samples. The frequent detection of TTV in the tear fluid confirms its role in the ocular virome and formulates the hypothesis that the tear may be a route of transmission of TT infection. It may also indicate that the presence of TTV in the aqueous humor and vitreous body may be a risk factor for the development of various eye diseases. These results give rise to interest in further research in this direction.

Keywords: TTV, cataract, lacrimal fluid, polymerase chain reaction, virome.

Введение

Torque teno virus был впервые обнаружен и описан в Японии в 1997 году у мужчины с острым гепатитом неизвестной этиологии после гемотрансфузии. TTV относится к роду *Circoviridae*, семейству *Anelloviridae* и представляет собой безоболочечный одноцепочечный вирус размером от 30 до 50 нм с кольцевидной ДНК с отрицательной полярностью. Геном TTV обладает широким разнообразием нуклеотидной последовательности. Основываясь на этом, выделяют 5 генотипов (G1–G5) и более 30 субтипов TTV [1].

Открытие TTV и его подтипов и последующее частое их обнаружение в организме человека породило большой интерес в медицинской литературе. Широкое распространение, стойкая пожизненная персистенция TTV, взаимодействие с различными типами клеток макроорганизма при отсутствии прямых доказательств причинной роли данного вируса в патологии могут служить свидетельством комменсальных отношений вируса с инфицированным хозяином, при этом предполагается, что сам вирус является частью человеческого виroma – вирусного сообщества, которое колонизирует ткани и клетки организма человека. TTV реплицируется в мононуклеарах, клетках печени, костного мозга и периферической крови, а также в Т-лимфоцитах. За исключением тромбоцитов и эритроцитов, ТТ вирус обнаруживается практически во всех тканях, клетках и биологических жидкостях организма [2]. Опубликованы данные об обнаружении вируса в поте, слюнной жидкости, желчи, кале, моче, сперме, назальном и вагинальном секретах, спинномозговой жидкости у различных групп пациентов [3].

Как правило, человек заражается TTV непарентеральным путем, это определяет частую встречаемость анелловиров у здорового населения старшего возраста. Наличие высокого титра ДНК TTV в кале, слюнной жидкости и желчи у обследованных лиц с ТТ-виремией показывает возможность инфицирования через желудочно-кишечный тракт. Кроме того, получены экспериментальные доказательства фекально-орального пути передачи вируса в исследованиях на животных [1]. Поскольку вирус демонстрирует высокую гепатотропность, парентеральный путь также является частым способом передачи TTV. Инфицирование возможно при инъекциях, гемодиализе, гемотрансфузии, трансплантациях. На-

личие в крови и ее продуктах TTV способствует высокой распространенности данной инфекции [3]. Обнаружение ДНК TTV в вагинальном секрете, семенной жидкости подтверждает возможность полового пути передачи TTV. Среди людей, находящихся в группе риска половой передачи вируса, показатели распространенности ТТ вируса не отличаются от общей популяции, в связи с чем предполагается, что половой путь передачи играет незначительную роль в распространении TTV [4]. Кроме вышеперечисленных, возможен вертикальный путь передачи ТТ вируса от беременной матери ребенку. Наконец, описана возможность постнатального пути передачи инфекции. Так, 99% детей, рожденных от инфицированных матерей, у которых была определена ДНК TTV в грудном молоке, также оказались инфицированы в последующем [1].

TTV часто обнаруживают у пациентов с различными вирусными гепатитами, гепатитами без явного вирусного агента, а также среди здорового населения [1]. Накапливается все больше доказательств, что анелловирсы участвуют в иммунном балансе и способствуют взаимодействию иммунных факторов, которые, в свою очередь, влияют на репликацию TTV [5]. Кроме того, опубликованы сообщения об ассоциации ТТ вируса с рядом системных заболеваний, в том числе рассеянным склерозом, ревматическими заболеваниями, системной красной волчанкой, онкологией и бронхиальной астмой [2].

Для диагностирования ТТ-инфекции можно использовать соскобы слизистой носоглотки, биоптаты лимфоузлов, селезенки, печени, поджелудочной железы, легких, щитовидной железы и костного мозга. С целью обнаружения в научной и клинической практике наибольшее внимание заслуживает метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющий обнаруживать генетический материал вируса в различных клинических образцах [1]. Легкодоступной для исследования биологической средой, максимально приближенной к глазной поверхности, является слезная жидкость. Слеза участвует в метаболических процессах глазного яблока, орбиты [7]. Кроме того, имеется множество примеров исследования слезы с целью обнаружения различных возбудителей. В опубликованных ранее данных описано успешное обнаружение различных возбудителей в слезе [8, 9].

Недавние исследования демонстрируют наличие резидентного виroma конъюнктивы, который

наравне с нормальным микробиомом конъюнктивы может участвовать в развитии воспалительных и дегенеративных заболеваний глаз [5]. Также появляются данные, свидетельствующие о наличии анелловирусов во внутриглазной жидкости, слезе и стекловидном теле у пациентов с различными глазными заболеваниями, что указывает на новую связь между этими вирусами и заболеваниями глаз [3, 5, 6]. Ввиду этого поиск возможной взаимосвязи между обнаружением TTV в слезной жидкости и разнообразной офтальмопатологией представляет собой научный интерес.

Целью данной работы явилось определить частоту встречаемости TTV в слезной жидкости у пациентов с катарактой и различной сопутствующей глазной патологией.

Материал и методы

В исследование было включено 60 пациентов – 33 мужчины и 27 женщин, у которых из конъюнктивальной полости забирались образцы стимулированной слезной жидкости. У всех пациентов была диагностирована катаракта. Перед включением в исследование все участники давали информированное согласие на участие.

Забор слезной жидкости проводился при помощи одноразовой аспирационной микроканюли по Симко, присоединенной к шприцу объемом 2,0 мл, которая погружалась в нижний свод конъюнктивального мешка глаза для дополнительной стимуляции слезоотделения рефлекторного характера [10]. После сбора достаточного количества слезной жидкости (0,1-0,2 мл) она помещалась в эппендорфы, замораживалась и хранилась при температуре -70°C .

Клиническая часть работы выполнялась на базе учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница». Лабораторная часть работы выполнялась на базе молекулярно-генетической лаборатории кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК учреждения образования «Витебский государственный медицинский университет».

Выделение нуклеиновых кислот из биологических образцов проводилось колоночным методом. Реакция амплификации для обнаружения ДНК TTV в образцах слезной жидкости проводилась разработанным нами способом. Амплификацию проводили на платформе Real-Time PCR Detection System CFX96, Bio-Rad (Bio-Rad Laboratories, Inc) со следующим профилем отжи-

га: 50°C в течение 2 минут для инкубации, 95°C в течение 10 минут и затем 40 циклов 95°C в течение 15 секунд, 60°C в течение 1 минуты. Для контроля протекания реакции амплификации и этапа выделения ДНК использовались контрольные образцы положительного, внутреннего и отрицательного контролей.

Получение и обработка данных выполнялись в соответствии с рекомендациями производителя оборудования и тест-систем для обнаружения ДНК TTV с использованием программного пакета Bio-Rad CFX Maestro.

Статистическая обработка результатов исследования была выполнена при использовании пакета прикладных программ Excel (Microsoft), STATISTICA 10.0 (StatSoft). В анализе применялись методы дескриптивной, непараметрической статистики.

Результаты

Результаты ПЦР представлены на рисунке.

ДНК TTV была обнаружена в 23 из 60 образцов (38,5%) слезной жидкости. Средний возраст пациентов составил 69,7 года. Тридцать восемь пациентов (96,7%) имели сопутствующие системные заболевания. Наиболее частым системным заболеванием была артериальная гипертензия у 41 пациента (68,3%).

Что касается сопутствующей глазной патологии, у 10 (16,7%) из 60 пациентов присутствовал диагноз «глаукома», слезная жидкость 3 (30%) из них оказалась положительной на TTV. Синдром сухого глаза встречался у 10 (16,7%) пациентов, 4 (40%) из которых были положительны на ТТ-вирус. Диабетическая ретинопатия встречалась у 2 (3,3%) пациентов, у 1 (50%) из которых был выявлен TTV. Макулярная дегенерация имела у 3 (5%) пациентов, у 2 (66,7%) из которых была обнаружена ДНК TTV. Неосложненная катаракта встречалась у 35 (58,3%) пациентов у 13 (37,4%) из них результат слезной жидкости был положительный на ТТ-вирус. Данные приведены в таблице.

При анализе сопутствующих катаракте глазных заболеваний можно отметить, что наиболее часто вирус ТТ выявлялся у пациентов с глаукомой, а также диагнозом: синдром сухого глаза.

Обсуждение

В процессе изучения TTV произошла существенная эволюция мнения о значении вируса в

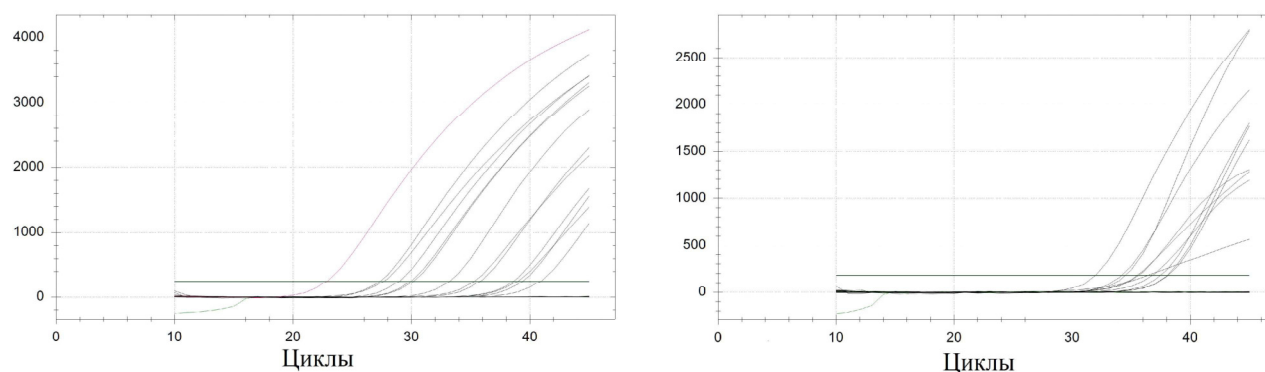


Рисунок – График амплификации в ходе ПЦР

Таблица – Частота встречаемости ТТ-вируса в слезной жидкости у пациентов с катарактой и сопутствующей глазной патологией

Сопутствующая глазная патология	Количество пациентов у которых встречался данный диагноз (N=60)	% встречаемости данной нозологии среди общего числа пациентов (N=60)	ДНК ТТV (+) (N=23)	% положительного результата на обнаружение ТТV среди данной патологии
Открытоугольная глаукома	10	16,7	3	30
Синдром сухого глаза	10	16,7	4	40
Диабетическая ретинопатия	2	3,3	1	50
Возрастная макулодистрофия	3	5	2	66,7
Неосложненная катаракта	35	58,3	13	37,4

развитии патологических процессов у человека. Представления о преимущественной гепатотропности вируса сменились данными, которые демонстрируют бессимптомную персистенцию ТТ-вируса в различных жидкостях и тканях тела человека как части человеческого виroma. Кроме этого, в последнее время исследователи предлагают определять уровень ДНК ТТV в крови пациентов для использования его как эндогенного маркера иммунного статуса организма [1].

С момента открытия ТТV было проведено множество исследований, направленных на выявление его эпидемиологических, клинических и патогенных свойств. Возможная связь вируса с различными клиническими состояниями может помочь понять его патогенез. Текущее исследование показало наличие ДНК ТТV в слезной жидкости пациентов с катарактой в 38,5% случаев. Такая частота встречаемости может рассматриваться как повод для включения его в состав нормального виroma конъюнктивы [11], что подтверждается и в других исследованиях. Например, в исследовании Sinan Emre ДНК ТТV была обнаружена в 66,6% случаев в слезной жидкости у пациентов с катарактой [3].

Характеристика нормального микробиома и виroma глазной поверхности, особенно бульбарной и пальпебральной конъюнктивы, важна для понимания этиологии глазных инфекций (например, язвы роговицы, кератиты, увеиты и послеоперационный эндофтальмит) и дегенеративных заболеваний глазной поверхности (синдром сухого глаза, сосочковый конъюнктивит, блефарит) [11, 12].

Недавние исследования также предполагают роль глазного и внеглазного микробиома при глаукоме, увеите, а также заболеваниях сетчатки, включая возрастную макулодистрофию и диабетическую ретинопатию [12]. Роль, если таковая имеется, нормального микробиома и виroma глаза в этих заболеваниях еще не изучена, но представляет интерес.

Кроме исследования слезной жидкости, приводились результаты исследования на наличие ДНК ТТ-вируса в водянистой влаге и стекловидном теле. Так, в ранее упомянутом исследовании Sinan Emre ДНК ТТV был обнаружен в 12,5% случаев в водянистой влаге у пациентов с возрастной катарактой [3]. Обнаружение анелловиральной ДНК в 68,9% случаев в стекловидном

теле у пациентов с эндофтальмитом было продемонстрировано в исследовании Poornam Naik [5]. Среди пациентов с инфекционным увеитом в Непале при исследовании стекловидного тела вирус был обнаружен в 5 из 29 (17%) случаев, с инфекционным эндофтальмитом в 10 из 21 (47%) случая и у детей с острым гиперреактивным увеитом ДНК ТТV была выявлена в 91% (29 из 32) случаев [6]. Поскольку анелловирусные инфекции вызывают хроническую вирусемию плазмы у большинства инфицированных лиц, выявление ТТ-вируса в образцах стекловидного тела и внутриглазной жидкости может быть результатом пассивного проникновения ТТV из крови в полость стекловидного тела из-за нарушения гематоэнцефалического барьера и, возможно, участвовать таким образом в развитии глазной патологии [6].

Заключение

Частое обнаружение ТТV в слезной жидкости подтверждает его роль в составе виroma глаза и формирует гипотезу о том, что слеза может быть путем передачи ТТ-инфекции. Также это может свидетельствовать о том, что присутствие ТТV в слезе, водянистой влаге и стекловидном теле может быть одной из причин развития различных заболеваний глаз. Полученные результаты рожают интерес к будущим исследованиям в данном направлении, в частности, попытка количественного обнаружения ДНК ТТV в слезной жидкости и анализ влияния уровня вирусной нагрузки на клинические исходы офтальмологической патологии.

Работа выполнена в рамках ГПНИ «Установить уровни ДНК ТТV, отражающие напряженность клеточного иммунного ответа при бактериемии, обусловленной Klebsiella Pneumoniae, Acinetobacter Baumannii, Pseudomonas aeruginosa», № госрегистрации 20220336.

The research was carried out within the frames of the State Research Program (GPN) "To detect the levels of TTV DNA, reflecting the intensity of cellular immune response in bacteremia caused by Klebsiella Pneumoniae, Acinetobacter Baumannii, Pseudomonas aeruginosa", State Registration No. 20220336.

Литература

1. Современные представления о роли torquetenovirus (TTV) при заболеваниях печени / И. В. Маев [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Т. 30, № 4. С. 7–22.
2. Torquetenovirus: the human virome from bench to bedside / D. Focosi [et. al.] // Clin. Microbiol. Infect. 2016 Jul. Vol. 22, N 7. P. 589–593.
3. Transfusion-transmitted virus DNA in serum, tear and aqueous humour of patients undergoing cataract operation / S. Emre [et al.] // Clin. Exp. Ophthalmol. 2007 Nov. Vol. 35, N 8. P. 759–762.
4. TT virus: a study of molecular epidemiology and transmission of genotypes 1, 2 and 3 / P. Gallian [et al.] // J. Clin. Virol. 2000 Jun. Vol. 17, N 1. P. 43–49.
5. Naik, P. Detection of Torque Teno Virus (TTV) and TTV-Like Minivirus in patients with presumed infectious endophthalmitis in India / P. Naik, V. P. Dave, J. Joseph // PloS One. 2020 Jan. Vol. 15, N 1. Art. e0227121.
6. High Prevalence of Anelloviruses in Vitreous Fluid of Children With Seasonal Hyperacute Panuveitis / S. L. Smits [et al.] // J. Infect. Dis. 2012 Jun. Vol. 205, N 12. P. 1877–1884.
7. Мошетева, Л. К. Современное представление о слезной жидкости, значение её в диагностике / Л. К. Мошетева, О. А. Волков // Клини. офтальмология. 2004. Т. 5, № 4. С. 138.
8. Establishment of multiplex solidphase strip PCR test for detection of 24 ocular infectious disease pathogens / S. Nakano [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2017 Mar. Vol. 58, N 3. P. 1553–1559.
9. Comparative Analysis of Polymerase Chain Reaction Assay for Herpes Simplex Virus 1 Detection in Tear / S. Y. Lee [et al.] // Korean J. Ophthalmol. 2013 Oct. Vol. 27, N 5. P. 316–321.
10. Tear fluid collection methods: Review of current techniques / J. Pieczyński [et. al.] // Eur. J. Ophthalmol. 2021 Sep. Vol. 31, N 5. P. 2245–2251.
11. Elevated levels of Merkel cell polyoma virus in the anophthalmic conjunctiva / N. Siegal [et al.] // Scientific Rep. 2021. Vol. 11. Art. 15366.
12. Ozkan, J. The Ocular Microbiome: Molecular characterization of a unique and low microbial environment / J. Ozkan, M. D. Willcox // Curr. Eye Res. 2019 Jul. Vol. 44, N 7. P. 685–694.

Поступила 18.07.2023 г.

Принята в печать 17.10.2023 г.

References

1. Maev IV, Karlovich TI, Burmistrov AI, Chekmazov IA, Andreev DN, Reshetnyak VI. Current understanding of the role of torquetenovirus (TTV) in liver disease. Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii. 2020;30(4):7-22. (In Russ.)

2. Focosi D, Antonelli G, Pistello M, Maggi F. Torquetenovirus: the human virome from bench to bedside. Clin Microbiol Infect. 2016 Jul;22(7):589-93. doi: 10.1016/j.cmi.2016.04.007
3. Emre S, Otlu B, Cankaya C, Doganay S, Durmaz R. Transfusion-transmitted virus DNA in serum, tear and aqueous humour of patients undergoing cataract operation. Clin Exp Ophthalmol. 2007 Nov;35(8):759-62. doi: 10.1111/j.1442-

- 9071.2007.01575.x
4. Gallian P, Biagini P, Zhong S, Touinssi M, Yeo W, Cantaloube JF, et al. TT virus: a study of molecular epidemiology and transmission of genotypes 1, 2 and 3. *J Clin Virol.* 2000 Jun;17(1):43-9. doi: 10.1016/s1386-6532(00)00066-4
 5. Naik P, Dave VP, Joseph J. Detection of Torque Teno Virus (TTV) and TTV-Like Minivirusin patients with presumed infectious endophthalmitis in India. *PLoS One.* 2020 Jan;15(1):e0227121. doi: 10.1371/journal.pone.0227121
 6. Smits SL, Manandhar A, van Loenen FB, van Leeuwen M, Baarsma GS, Dorrestijn N, et al. High Prevalence of Anelloviruses in Vitreous Fluid of Children With Seasonal Hyperacute Panuveitis. *J Infect Dis.* 2012 Jun;205(12):1877-84. doi: 10.1093/infdis/jis284
 7. Moshetova LK, Volkov OA. Current understanding of lacrimal fluid, its importance in diagnosis. *Klin Oftal'mologiya.* 2004;5(4):138. (In Russ.)
 8. Nakano S, Sugita S, Tomaru Y, Hono A, Nakamuro T, Kubota T, et al. Establishment of multiplex solidphase strip PCR test for detection of 24 ocular infectious disease pathogens. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Mar;58(3):1553-9. doi: 10.1167/iops.16-20556
 9. Lee SY, Kim MJ, Kim MK, Wee WR. Comparative Analysis of Polymerase Chain Reaction Assay for Herpes Simplex Virus 1 Detection in Tear. *Korean J Ophthalmol.* 2013 Oct;27(5):316-21. doi: 10.3341/kjo.2013.27.5.316
 10. Pieczyński J, Szulc U, Harazna J, Szulc A, Kiewisz J. Tear fluid collection methods: Review of current techniques. *Eur J Ophthalmol.* 2021 Sep;31(5):2245-51. doi: 10.1177/1120672121998922
 11. Siegal N, Gutowski M, Akileswaran L, Beauchamp NJ, Ding LC, Chambers CB, et al. Elevated levels of Merkel cell polyoma virus in the anophthalmic conjunctiva. *Scientific Rep.* 2021;11:15366.
 12. Ozkan J, Willcox MD. The Ocular Microbiome: Molecular characterization of a unique and low microbial environment. *Curr Eye Res.* 2019 Jul;44(7):685-94. doi: 10.1080/02713683.2019.1570526

Submitted 18.07.2023

Accepted 17.10.2023

Сведения об авторах:

А.А. Марченко – ассистент кафедры офтальмологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

e-mail: arina.oladko@gmail.com – Марченко Арина Анатольевна;

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

Егоров Сергей Константинович – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Т.И. Дмитраченко – д.м.н., профессор, декан факультета повышения квалификации и переподготовки кадров, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

И.А. Лятос – к.м.н., доцент, начальник кафедры военной подготовки и экстремальной медицины, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

A.A. Marchenko – lecturer of the Chair of Ophthalmology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, e-mail: arina.oladko@gmail.com – Arina A. Marchenko;

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

S.K. Egorov – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

T.I. Dmitrachenko – Doctor of Medical Sciences, professor, dean of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

I.A. Lyatos – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Military Training & Emergency Medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.5.67>

Противовоспалительная активность ряда новых производных пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положениях

А.А. Василюк

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №5. – С. 67-72.

Anti-inflammatory activity of a number of new piperidine derivatives with substitutions in the 1st and the 4th positions

A.A. Vasilyuk

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(5):67-72.

Резюме.

Цель исследования – изучить противовоспалительную активность 13 новых производных пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положениях.

Материал и методы. Для изучения противовоспалительной активности использовалась модель острого экссудативного воспаления, в качестве флогогена выступал лямбда-каррагинин. Крысам подкожно вводили исследуемые соединения/анальгетик сравнения диклофенак натрия, через 30 минут проводили интраплантарное введение каррагинина. Онкометрически оценивали начальный объем конечности (до введения флогогена) и объем конечности через 1,5 часа, 3 часа и через сутки после начала эксперимента.

Результаты. 4 из 7 исследованных производных пиперидина продемонстрировали противовоспалительную активность в одной или нескольких дозах – АГВ-22, 23, 24, 31. При этом высокий противовоспалительный потенциал можно отметить у соединения АГВ-22, активность которого в дозе 20 мг/кг в данной серии экспериментов сопоставима с активностью референс-препарата диклофенак. АГВ-22 статистически достоверно уменьшало экссудативный процесс в позднюю фазу экссудации (через 24 часа после введения каррагинина) в дозе 10 мг/кг и во всех фазах каррагининового отека в дозе 20 мг/кг. Противовоспалительная активность других соединений была на порядок ниже: АГВ-24, АГВ-31 и АГВ-23 снижали отек лапы только в отдельные фазы отека.

Заключение. Новое производное пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положении АГВ-22 сочетает в себе высокую анальгетическую и противовоспалительную активность. Противовоспалительный эффект АГВ-22 может быть обусловлен ингибированием циклооксигеназы и подавлением синтеза воспалительных простагландинов, а спектр фармакологической активности схож с нестероидными противовоспалительными средствами.

Ключевые слова: воспаление, боль, противовоспалительная активность, каррагининовый отек, производные пиперидина, нестероидные противовоспалительные средства.

Abstract.

Objectives. To study the anti-inflammatory activity of 13 new piperidine derivatives with substitutions in the 1st and the 4th positions.

Material and methods. For studying the anti-inflammatory activity, a model of acute exudative inflammation was used; lambda-carrageenan acted as a phlogogen. Rats were subcutaneously injected the test compounds/comparison analgesic diclofenac sodium, followed by intraplantar injection of carrageenan 30 minutes later. Oncometrically we assessed the initial volume of the limb (before the introduction of phlogogen) and the volume of the limb in 1.5 hours, 3 hours and one day after the start of the experiment.

Results. 4 out of 7 studied piperidine derivatives demonstrated anti-inflammatory activity in one or more doses – AGV-22, 23, 24, 31. At the same time, a high anti-inflammatory potential can be noted in the compound AGV-22, the activity of which at a dose of 20 mg/kg in this series of experiments is comparable to the activity of the reference drug diclofenac. AGV-22 statistically significantly reduced the exudative process in the late phase of exudation (24 hours after

administration of carrageenan) at a dose of 10 mg/kg and in all phases of carrageenan edema at a dose of 20 mg/kg. The anti-inflammatory activity of other compounds was an order of magnitude lower: AGV-24, AGV-31 and AGV-23 reduced paw swelling only at certain stages of edema.

Conclusions. A new piperidine derivative with substitutions in the 1st and the 4th positions, AGV-22, combines high analgesic and anti-inflammatory activity. The anti-inflammatory effect of AGV-22 may be due to inhibition of cyclooxygenase and suppression of the inflammatory prostaglandins synthesis, and the spectrum of pharmacological activity is similar to non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Keywords: *inflammation, pain, anti-inflammatory activity, carrageenan edema, piperidine derivatives, non-steroidal anti-inflammatory drugs.*

Введение

Своевременное и эффективное обезболивание является одной из важнейших задач современной медицины. Согласно эпидемиологическим данным, распространенность хронической боли в различных странах составляет от 13,8 до 56,7%. Как правило, это лица трудоспособного возраста. Одним из наиболее распространенных видов хронической боли является боль, вызванная нарушениями в опорно-двигательном аппарате [1]. В свою очередь, скелетно-мышечная боль чаще всего вызвана воспалительным процессом.

Боль и воспаление, как тесно взаимосвязанные патологические процессы, часто сопровождаются выделением схожих биологически активных молекул (аллогенов), в первую очередь серотонина, брадикинина, гистамина и простагландинов, которые высвобождаются при повреждении или воспалении тканей [2]. Перечисленные медиаторы непосредственно обладают выраженным аллогенным действием, а также играют основную роль в таких звеньях воспалительного процесса, как повышение проницаемости и расширение сосудов, что приводит к экссудации и механическому давлению тканей на болевые рецепторы. В свою очередь, большинство противовоспалительных средств реализуют свой обезболивающий эффект именно благодаря уменьшению экссудации и снижению давления на болевые рецепторы.

В настоящее время наиболее широко используются противовоспалительными средствами являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Их механизм действия обусловлен ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) 1-го и 2-го типа и снижением биосинтеза простагландинов [3]. Однако, поскольку ЦОГ не только отвечает за выработку провоспалительных простагландинов, но и регулирует целый ряд

физиологических процессов, высокая клиническая эффективность НПВС неразрывно связана с множеством побочных реакций [3, 4], что зачастую ограничивает их применение, особенно у пациентов пожилого возраста и/или с коморбидной патологией.

Многообразие болевых синдромов, при которых затрагиваются различные патогенетические звенья, затрудняет диагностику, а, соответственно, и подбор обезболивающего средства для конкретного пациента. При купировании хронической, а также скелетно-мышечной боли действие актуальных анальгетиков зачастую оказывается недостаточным, что продолжает привлекать внимание исследователей к вопросу поиска новых анальгетических соединений, в т.ч. имеющих противовоспалительную активность.

Целью данного исследования было изучить противовоспалительную активность 13 новых производных пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положениях.

Материал и методы

Была изучена противовоспалительная активность 13 производных пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положениях. Соединения, название которых представляет собой шифр АГВ (Алматы-Гродно-вещество) и порядковые номера от 22 до 34, были синтезированы сотрудниками Института химических наук Ордена Трудового Красного Знамени им. А.Б. Бектурова (г. Алматы, Республика Казахстан).

Для изучения противовоспалительной активности использовался лямбда-каррагенин (λ -Carrageenan plant mucopolysaccharide, Sigma-Aldrich). Отек лапы крыс, вызванный каррагенином, является одним из наиболее часто используемых тестов для определения противовоспалительной активности, в ходе которого нет

травмирования или необратимого повреждения лапы, что, например, происходит при использовании в качестве флогогена формалина. Развитие отека после инъекции каррагинина развивается в несколько фаз, в каждую из которых наблюдается выделение различных медиаторов. В начальной (ранней) фазе и на пике экссудации (первые 3 часа после индукции воспаления) преобладает выделение гистамина, серотонина и брадикинина, на более позднем этапе наблюдается выделение простагландинов [5]. Исследование выполнялось с разрешения Комитета по биомедицинской этике и деонтологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет». Проведенные эксперименты соответствуют требованиям, изложенным в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных препаратов.

Опыты были выполнены на 120 крысах обоего пола линии Wistar массой 290-320 граммов, животные были разделены на 15 групп, в каждой по 8 животных. Исследуемые соединения/анальгетики сравнения вводили однократно подкожно. Животным контрольных групп вводили эквивалентный объем растворителя: Контроль 1 – группа животных, которым вводили воду для инъекций (для соединений АГВ-23, 24, 25, 31, диклофенак), Контроль 2 – смесь TWIN-80 и воды в пропорции 1:4 (для соединений АГВ-22, 26 и 34). Через 30 мин после введения соединений/препарата сравнения под апоневроз задней левой лапы крыс вводили 0,1 мл 1% водного раствора каррагинина. Измерение объема конечности проводили с помощью онкометрического метода, оценивали начальный объем конечности (до введения каррагинина), а также объем лапы через 1,5 часа (ранняя фаза развития экссудации), 3 часа (пик каррагининового отека) и через 24 часа после индукции воспаления (поздняя фаза развития экссудации). В качестве референс-препарата была изучена противовоспалительная активность диклофенака натрия (раствор для инъекций 25 мг/мл 3 мл, Борисовский ЗМП).

Статистическую обработку результатов опытов проводили с помощью программы Statistica 10.0. с определением среднего значения в группе (M) и ошибки средней (m). Сравнение данных с контролем проводилось с помощью непараметрических методов с использованием критерия Манна-Уитни для несвязанных групп. Статистически достоверным различие между оцениваемыми группами считалось при $p < 0,05$.

Результаты

Полученные экспериментальные данные представлены в таблице. Из 7 производных пиперидина противовоспалительную активность в одной или нескольких дозах продемонстрировали АГВ-22, 23, 24, 31. При этом наибольший противовоспалительный потенциал отмечается у соединения АГВ-22, активность которого в дозе 20 мг/кг в данной серии экспериментов сопоставима с активностью референс-препарата диклофенак. АГВ-22 статистически достоверно уменьшало экссудативный процесс в позднюю фазу экссудации (через 24 часа после введения каррагинина) в дозе 10 мг/кг и во всех фазах каррагининового отека в дозе 20 мг/кг. Противовоспалительная активность других соединений была на порядок ниже: АГВ-24 и АГВ-31 в дозе 50 мг/кг и АГВ-23 в дозе 10 мг/кг снижали отек лапы только в раннюю фазу экссудации (спустя 1,5 часа), АГВ-23 в дозе 20 мг/кг – в раннюю и в позднюю фазы, однако на фоне его введения не отмечалось снижение отека на пике экссудации (спустя 3 часа).

В контрольных группах максимальная выраженность отека наблюдалась через 3 часа после индукции воспаления, что соответствует литературным данным, согласно которым именно в этот промежуток времени наблюдается пик каррагининового отека. Спустя 24 часа выраженность отека в контрольных группах снижалась в 1,5-2 раза по сравнению с отеком в раннюю фазу и с отеком на пике экссудации. Сходная тенденция наблюдалась и в опытных группах соединений АГВ-26 и АГВ-34, которые не оказали статистически достоверного влияния на выраженность отека, а также в группах соединений АГВ-24 и АГВ-31, которые оказали значительное влияние на объем отека лапы только в раннюю фазу экссудации, а в дальнейшем их эффект утрачивал свое статистически достоверное отличие.

В группе референс-препарата диклофенака четкой тенденции к описанному выше течению отека не наблюдалось, интенсивность отека не претерпевала значительных изменений на протяжении всего периода измерений в трех исследованных дозах и была одинаково низкой на всех фазах развития отека. Подобное течение каррагининового отека можно отметить и для соединения АГВ-22.

Обсуждение

Производные пиперидина являются одним из актуальных направлений поиска новых био-

Таблица – Влияние исследуемых соединений на течение каррагенинового отека лап крыс (M±m)

Соединение	Доза, мг/кг	V _{нач} (мл)	ΔV _{1,5часа} (мл)	ΔV _{3часа} (мл)	ΔV _{24часа} (мл)
АГВ-22	5	2,1±0,4	0,6±0,4	0,88±0,3	0,62±0,4
	10	1,89±0,3	0,53±0,4	0,58±0,5	0,24±0,3 p=0,004
	20	2,2±0,2	0,3±0,2 p=0,003	0,41±0,3 p=0,002	0,18±0,3 p=0,0003
АГВ-23	10	2,1±0,3	0,44±0,1 p=0,015	0,68±0,3	0,46±0,2
	20	2,0±0,1	0,3±0,1 p=0,003	0,8±0,1	0,16±0,1 p=0,0008
АГВ-24	50	2,1±0,3	0,49±0,4 p=0,04	1,0±0,1 p=0,05	0,39±0,3
АГВ-25	50	1,68±0,4	0,93±0,2	0,89±0,2	0,54±0,1
АГВ-26	50	1,64±0,3	1,1±0,4	1,32±0,3	0,28±0,3
АГВ-31	50	2,44±0,3	0,3±0,2 p=0,008	0,86±0,4	0,3±0,3
АГВ-34	50	1,62±0,2	1,1±0,4	1,0±0,5	0,54±0,3
Диклофенак	5	2,2±0,2	0,32±0,3 p=0,008	0,42±0,3 p=0,01	0,48±0,3
	10	1,78±0,3	0,23±0,2 p=0,003	0,2±0,2 p=0,006	0,23±0,3 p=0,02
	20	1,56±0,4	0,35±0,2 p=0,0005	0,4±0,3 p=0,003	0,2±0,2 p=0,001
Контроль 1		1,94±0,4	0,89±0,2	0,92±0,4	0,61±0,3
Контроль 2		2,1±0,4	1,1±0,3	1,2±0,4	0,5±0,1

Примечание: n (количество животных в каждой группе) = 8; контроль 1 – вода для инъекций (для соединений АГВ-23, 24, 25, 31, диклофенак), контроль 2 – смесь TWIN-80 и воды в пропорции 1:4 (для соединений АГВ-22, 26 и 34).

логически активных соединений. По данным SciFinder (сервис для поиска и анализа информации для исследований в области химии, биохимии, химической инженерии, материаловедения, нанотехнологий, физики, геологии, металлургии и других дисциплин), за период 2018-2023 гг. было опубликовано более 7000 статей, связанных с пиперидином. Перспективным данный класс соединений стал, в первую очередь, благодаря удобной структуре пиперидинового цикла в качестве «строительного блока», которая помогает достигать желаемой конфигурации соединений и изменять физические свойства лекарственных средств [6]. Многие десятилетия производные пиперидина используются в качестве опиоидных анальгетиков, сотни исследований посвящены поиску новых анальгетически активных соединений среди данного класса гетероциклов. При этом анальгетическую активность пиперидины реализуют через различные фармакологические мишени. Механизм действия широко

используемых опиоидных анальгетиков фентанила и промедола обусловлен взаимодействием с μ -опиоидными рецепторами], однако имеются производные пиперидина, взаимодействующие с σ 1- [7] и δ -опиоидными рецепторами [8], глутаматными (NMDA) рецепторами [9].

Некоторые производные пиперидина проявляют сочетание анальгетических и противовоспалительных свойств, о чем продолжают сообщать исследователи в последнее десятилетие. Синтезированы новые производные спиро-пиперидин хиназолина, которые показали высокую противовоспалительную активность в сравнении с ибупрофеном на модели каррагенин-индуцированного отека лапы крыс [10]. В другом исследовании высокую противовоспалительную активность продемонстрировало два новых соединения из серии пиперазин/пиперидин замещенных 7-гидрокси кумаринов [11]. Другой группой исследователей сообщается, что соединение с пиперидиновым циклом под шифром KN3014

ингибирует аутосекрецию интерлейкина при криопирин-ассоциированных периодических синдромах, которые представляют собой группу редких аутовоспалительных заболеваний, в частности при синдроме Макла-Уэллса [12].

Анальгетическая активность того же ряда производных пиперидина была изучена нами ранее. Наиболее перспективными, также, как и в данном блоке экспериментов, оказались соединения АГВ-22 и АГВ-23, которые на двух экспериментальных моделях превосходили по анальгетическому эффекту диклофенак. При этом анальгетическое действие данных соединений не было обусловлено воздействием на опиоидные рецепторы [13], что и позволило предположить наличие у данных соединений противовоспалительной активности.

Приведенные литературные данные позволяют отметить перспективность поиска новых обезболивающих средств с противовоспалительным потенциалом среди соединений с пиперидиновым циклом, а проведенные эксперименты подтверждают данный факт. Полученные нами результаты позволяют сделать заключение о наличии противовоспалительной и анальгетической активности у 4 из 7 исследованных производных пиперидина. Однако соединения АГВ-23, 24 и 31 хоть и оказывают некоторое влияние на экссудативный процесс, обладают достаточно низким противовоспалительным потенциалом. В отличие от АГВ-22, противовоспалительную активность которого в дозе 20 мг/кг можно сравнить с референс-препаратом диклофенак, а, по полученным ранее данным, анальгетическая активность АГВ-22 в дозах 5, 10 и 20 мг/кг значительно выше анальгетической активности тех же доз диклофенака.

Проведенные эксперименты также позволяют предположить механизм противовоспалительного действия АГВ-22. Как отмечалось выше, противовоспалительная активность данного соединения наблюдается спустя 24 часа после индукции воспаления в дозе 10 мг/кг, а в дозе 20 мг/кг сохраняется на высоком уровне на протяжении 24 часов, а согласно литературным данным, начиная с 3-4 часов каррагенинового отека в патогенезе экссудативного процесса преобладает выделение простагландинов. Соответственно, противовоспалительный эффект АГВ-22, предположительно, может быть связан с подавлением биосинтеза простагландинов, а фармакологическая активность схожа с нестероидными противовоспалительными средствами.

Заключение

Таким образом, новое производное пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положении АГВ-22 сочетает в себе высокую анальгетическую и противовоспалительную активность, что говорит о перспективности дальнейших доклинических и клинических испытаний. В результате их проведения может быть получено новое обезболивающее лекарственное средство с высокой противовоспалительной активностью.

Литература

1. Хроническая боль: от патогенеза к инновационному лечению / А. П. Рачин [и др.] // Рус. мед. журн. 2017. № 9. С. 625–631.
2. Гордеев, С. А. Боль: классификация, структурно-функциональная организация ноцицептивной и антиноцицептивной систем, электронейромиографические методы исследования / С. А. Гордеев // Успехи физиол. наук. 2019. Т. 50, № 4. С. 87–104.
3. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности применения / Н. Ю. Вельц [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. 2018. Т. 6, № 1. С. 11–18.
4. Прохорович, Е. А. Нестероидные противовоспалительные препараты – собрание клонов или содружество ярких индивидуальностей? Взгляд клинического фармаколога / Е. А. Прохорович // Рус. мед. журн. 2020. № 6. С. 2–9.
5. Necas, J. Carrageenan: a review / J. Necas, L. Bartosikova // Veterinarni Med. 2013. Vol. 58, N 4. P. 187–205.
6. Frolov, N. A. Piperidine Derivatives: Recent Advances in Synthesis and Pharmacological Applications / N. A. Frolov, A. N. Vereshchagin // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24, N 3. Art. 2937.
7. Pharmacological and metabolic characterisation of the potent sigma1 receptor ligand 1'-benzyl-3-methoxy-3H-spiro[[2]benzofuran-1,4'-piperidine] / C. Wiese [et al.] // J. Pharm. Pharmacol. 2009 May. Vol. 61, N 5. P. 631–640.
8. Spirocyclic delta opioid receptor agonists for the treatment of pain: discovery of N,N-diethyl-3-hydroxy-4-(spiro[chromene-2,4'-piperidine]-4-yl) benzamide (ADL5747) / B. Le Bourdonnec [et al.] // J. Med. Chem. 2009. Vol. 52, N 18. P. 5685–5702.
9. Synthesis and NMDA receptor affinity of dexodradol analogues with modifications in position 4 of the piperidine ring / A. Banerjee [et al.] // Med. Chem. Comm. 2010. Vol. 1. P. 87–102.
10. Anti-inflammatory, antibacterial and molecular docking studies of novel spiro-piperidine quinazolinone derivatives / S. Poojari [et al.] // J. Taibah University Sci. 2017 May. Vol. 11, N 3. P. 497–511.
11. Piperazine and piperidine-substituted 7-hydroxy coumarins for the development of anti-inflammatory agents / K. Buran [et al.] // Arch. Pharm. (Weinheim). 2021 Jul. Vol. 354, N 7. e2000354.
12. KN3014, a piperidine-containing small compound, inhibits auto-secretion of IL-1 β from PBMCs in a patient with

Muckle-Wells syndrome / N. Kaneko [et al.] // Sci. Rep. 2020 Aug. Vol. 10, N 1. Art. 13562.

13. Эффекты новых производных пиперидина с замеще-

ниями в 1-ом и 4-ом положениях при налоксон-чувствительной анальгезии / А. А. Василюк [и др.] // Журн. ГрГМУ. 2021. Т. 19, № 5. С. 501–505.

Поступила 19.09.2023 г.

Принята в печать 17.10.2023 г.

References

- Rachin AP, Sharov MN, Averchenkova AA, Vygovskaya SN, Nuvakhova MB. Chronic pain: from pathogenesis to innovative treatments. *Rus Med Zhurn.* 2017;(9):625-31. (In Russ.)
- Gordeev SA. Pain: classification, structural and functional organization of nociceptive and antinociceptive systems, electroneuromyographic methods of research. *Uspekhi Fiziol Nauk.* 2019;50(4):87-104. (In Russ.) doi: 10.1134/S0301179819040039
- Velts NYu, Zhuravleva EO, Bukatina TM, Kutekhova GV. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: safety issues in use. *Bezopasnost' Risk Farmakoterapii.* 2018;6(1):11-8. (In Russ.) doi: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-11-18
- Prokhorovich EA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs - a collection of clones or a commonwealth of bright individuals? A clinical pharmacologist's perspective. *Rus Med Zhurn.* 2020;(6):2-9. (In Russ.)
- Necas J, Bartosikova L. Carrageenan: a review. *Veterinari Med.* 2013;58(4):187-205.
- Frolov NA, Vereshchagin AN. Piperidine Derivatives: Recent Advances in Synthesis and Pharmacological Applications. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2937. doi: 10.3390/ijms24032937
- Wiese C, Maestrup EG, Schepmann D, Vela JM, Holenz J, Buschmann H, et al. Pharmacological and metabolic characterisation of the potent signal receptor ligand 1'-benzyl-3-methoxy-3H-spiro[[2]benzofuran-1,4'-piperidine]. *J Pharm Pharmacol.* 2009 May;61(5):631-40. doi: 10.1211/jpp/61.05.0012
- Le Bourdonnec B, Windh RT, Leister LK, Jean Zhou Q, Ajello CW, Gu M, et al. Spirocyclic delta opioid receptor agonists for the treatment of pain: discovery of N,N-diethyl-3-hydroxy-4-(spiro[chromene-2,4'-piperidine]-4-yl) benzamide (ADL5747). *J Med Chem.* 2009;52(18):5685-702. doi: 10.1021/jm900773n
- Banerjee A, Fröhlich R, Schepmann D, Wunsch B. Synthesis and NMDA receptor affinity of dexodrolol analogues with modifications in position 4 of the piperidine ring. *Med Chem Comm.* 2010;1:87-102.
- Poojari S, Parameshwar NP, Krishnamurthy G, Kumara JKS, Sunil KN, Sathish N. Anti-inflammatory, antibacterial and molecular docking studies of novel spiro-piperidine quinazolinone derivatives. *J Taibah University Sci.* 2017 May;11(3):497-511. doi:10.1016/j.jtusci.2016.10.003
- Buran K, Reis R, Sipahi H, Bayram FEÖ. Piperazine and piperidine-substituted 7-hydroxy coumarins for the development of anti-inflammatory agents. *Arch Pharm (Weinheim).* 2021 Jul;354(7):e2000354. doi: 10.1002/ardp.202000354
- Kaneko N, Kurata M, Yamamoto T, Shigemura T, Agematsu K, Yamazaki T, et al. KN3014, a piperidine-containing small compound, inhibits auto-secretion of IL-1 β from PBMCs in a patient with Muckle-Wells syndrome. *Sci Rep.* 2020 Aug;10(1):13562. doi: 10.1038/s41598-020-70513-0
- Vasilyuk AA, Kozlovskiy VI, Akhmetova GS, Yu VK. Effects of novel piperidine derivatives with substitutions at the 1-position and 4-position in naloxone-sensitive analgesia. *Zhurn GrGMU.* 2021;19(5):501-5. (In Russ.) doi:10.25298/2221-8785-2021-19-5-501-505

Submitted 19.09.2023

Accepted 17.10.2023

Сведения об авторах:

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

e-mail: kapri7475uta@gmail.com – Василюк Анна Александровна.

Information about authors:

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

e-mail: kapri7475uta@gmail.com – Anna A. Vasilyuk.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.5.73>

Поведенческие реакции и морфологическая характеристика внутренних органов крыс при определении подострой токсичности 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида

О.Г. Сечко¹, О.А. Степура¹, Н.С. Голяк¹, З.Н. Брагина¹, В.М. Царенков¹,
Е.Н. Калиниченко², Т.С. Божок²

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

²Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №5. – С. 73-81.

Behavioral reactions and morphological characteristic of inner organs of rats while determining subacute toxicity of 3-[4-(2-fluorobenzoyl) piperazine-1-carbonyl]-N-[(3-(trifluoromethyl) phenyl] benzamide

O.G. Sechko¹, O.A. Stepuro¹, N.S. Golyak¹, Z.N. Bragina¹, V.M. Tsarenkov¹,
E.N. Kalinichenko², T.S. Bozhok²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(5):73-81.

Резюме.

Цель работы – исследовать двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность крыс в тесте «открытое поле», а также морфологические изменения внутренних органов крыс для определения подострой токсичности производного бензамида – 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида, обладающего противотуберкулезной активностью. В тесте «открытое поле», выполненном на крысах линии Вистар на 28 день эксперимента после ежедневного внутрижелудочного введения водной суспензии производного бензамида в дозах 10 мг/кг, 50 мг/кг и 100 мг/кг, установлено отсутствие статистически значимых отличий в двигательной и ориентировочно-исследовательской активности крыс опытных групп в сравнении с контрольной группой ($p > 0,05$). Видимые изменения внутренних органов крыс в опытных группах и в контрольной группе не обнаружены. При гистологическом исследовании морфологических особенностей внутренних органов крыс контрольной группы, группы 1 (10 мг/кг), группы 2 (50 мг/кг) и группы 3 (100 мг/кг) патологические изменения не выявлены, обнаруживались некоторые индивидуальные морфологические особенности, не выходящие за рамки особенностей, обычно наблюдаемых у интактных крыс, которые учитывались при гистологическом исследовании внутренних органов крыс. Результаты выполненного исследования свидетельствуют о том, что 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид является нетоксичным соединением в подостром эксперименте на крысах линии Вистар.

Ключевые слова: производное бензамида, 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид, подострая токсичность, тест «открытое поле», гистологическое исследование внутренних органов крыс.

Abstract.

The aim of this work is to study the motor and the orientation-exploratory activity of rats in the “open field” test as well as the morphological changes in the internal organs of rats to determine the subacute toxicity of the benzamide

derivative – 3-[4-(2-fluorobenzoyl)piperazine-1-carbonyl]-N-[3-(trifluoromethyl) phenyl] benzamide, which possesses an antitubercular activity. In the “open field” test performed on Wistar rats on the 28th day of the experiment after daily intragastric administration of an aqueous suspension of the benzamide derivative at doses of 10 mg/kg, 50 mg/kg and 100 mg/kg, there were no statistically significant differences in motor and orientation-exploratory activity of rats of the experimental groups in comparison with the control group ($p>0.05$). Visible changes in the internal organs of rats in the experimental groups and in the control group were not found. Histological examination of the morphological features of the internal organs of rats in the control group, group 1 (10 mg/kg), group 2 (50 mg/kg) and group 3 (100 mg/kg) did not reveal any pathological changes, some individual morphological characteristics were found that did not go beyond the features usually observed in intact rats, which were taken into account in the histological examination of the internal organs of rats. The results of the conducted study indicate that 3-[4-(2-fluorobenzoyl)piperazine-1-carbonyl]-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl] benzamide is a non-toxic compound in a subacute experiment on Wistar rats.

Keywords: benzamide derivative, 3-[4-(2-fluorobenzoyl)piperazine-1-carbonyl]-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl] benzamide, subacute toxicity, “open field” test, histological examination of internal organs of rats.

Введение

Производное бензамида – 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид является перспективным противотуберкулезным соединением. В предыдущих исследованиях нами установлено, что это вещество *in vitro* полностью подавляет рост лабораторного референс-штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv и клинического штамма *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью в концентрации 100 мкг/мл [1]. В эксперименте по оценке острой токсичности определено, что производное бензамида является практически нетоксичным соединением. Результаты исследования подострой токсичности 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида являются неотъемлемой частью доклинических исследований и позволяют оценить повреждающее действие исследуемого вещества при его многократном повторном введении, выявить токсические эффекты и определить наиболее чувствительные к действию исследуемого соединения органы и системы организма, так называемые мишени токсических воздействий. Первая часть результатов исследования подострой токсичности 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида уже опубликована [2]. В данной статье представлены результаты исследования двигательной и ориентировочно-исследовательской активности крыс на 28 день эксперимента и результаты гистологических исследований внутренних органов крыс после ежедневного внутрижелудочного введения водной суспензии 3-[4-(2-фторбензоил)

пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида в течение 28 дней в дозах 10 мг/кг, 50 мг/кг и 100 мг/кг.

Цель настоящей работы – исследовать двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность крыс в тесте «открытое поле» (Open Field Test (OFT)), а также морфологические изменения внутренних органов крыс для определения подострой токсичности 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида.

Материал и методы

Исследуемое соединение – 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид – синтезировано в Государственном научном учреждении «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси». При работе с животными придерживались принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1986) и Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года о защите животных, используемых в научных целях. Исследование выполняли согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2005), по ГОСТ 33215-2014 [3-6]. Изучение подострой токсичности осуществляли на 40 клинически здоровых крысах обоего пола массой 190-210 г линии Вистар с хорошими показателями экстерьерера. Для оценки подострой токсичности были сформированы 3 опытные группы и контрольная группа

крыс ($n=10$). Исследуемое соединение вводили внутрижелудочно в виде водной суспензии на протяжении 28 дней один раз в сутки в следующих дозах – 10 мг/кг (группа 1), 50 мг/кг (группа 2) и 100 мг/кг (группа 3) живой массы с помощью иглы с булавовидным утолщением.

Исследование двигательной и ориентировочно-исследовательской активности крыс в тесте «Открытое поле» [7] осуществляли на 28-ой день эксперимента через 30 минут после введения исследуемого соединения.

Тест «открытое поле» проводили в круглой арене диаметром 80 см, огороженной бортиком высотой 40 см. Арена разделена на три зоны: центральный круг – в эту зону помещали животное и позволяли ему свободно перемещаться, следующая за кругом – центральная зона, разделенная на 8 одинаковых секторов, и последняя зона – периферическая, заканчивающаяся бортиком, разделенная на 16 одинаковых секторов. В поверхности пола арены были равномерно расположены 8 отверстий (норок) диаметром 3 см. Животных помещали в центральную зону арены по одному. Наблюдали за поведением животного в течение первых 3-х минут и регистрировали количество следующих поведенческих актов и состояний: стойка без опоры на стенку, стойка с опорой передними лапками на стенку, груминг (акт умывания), заглядывание в норки, пересечение центральных секторов, пересечение периферических секторов, замирание, дефекация и мочеиспускание.

По истечении 28 дней животных подвергли эвтаназии, провели вскрытие животных опытных и контрольной групп. После визуального осмотра и макроскопического анализа внутренние органы сердце, печень, легкие, селезенка, почки, мозг, желудок и двенадцатиперстная кишка крыс были использованы для анализа морфологических изменений. Внутренние органы помещались в раствор 10%-го формалина. Проводилась вырезка фрагментов ткани внутренних органов $0,5 \times 0,5$ см с последующей фиксацией в 10%-ном формалине, далее ткани обезвоживали в серии спиртов и заливали в парафиновый блок. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5-7 мкм с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование каждого органа проводилось с использованием светоптического микроскопа Olympus CX31 на увеличении $\times 50$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$ в 10 исследуемых полях зрения.

Статистический анализ полученных экспериментальных данных проводили с использованием компьютерной программы «Statistica 10.0» («StatSoft, Inc.», США). Для описания количественного признака в совокупности указаны среднее (M) \pm ошибка среднего (m). Для проверки нормальности распределения количественных данных использовали критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилиефорса. Для оценки различий показателей опытных и контрольной групп использовали непараметрические методы статистического анализа – ранговый дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллису и U-критерий Манна-Уитни, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты зарегистрированной двигательной и ориентировочно-исследовательской активности крыс представлены в таблице.

При оценке двигательной и ориентировочно-исследовательской активности крыс на 28-ой день эксперимента (табл.) установлено, что крысы всех трех опытных групп по всем исследуемым показателям имеют статистически незначимые различия с показателями контрольной группы ($p > 0,05$), то есть соединение 3-[4-(2-фторбензил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид не влияет на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность животных.

Результаты морфологического исследования внутренних органов

Печень

Структура печени в исследуемых группах не изменена. Орган представлен дольками, не имеющими четких границ. При исследовании выявлена следующая картина: со стороны центральных вен имеется умеренное расширение с наличием в просвете эритроцитов, единичных нейтрофильных лейкоцитов; в преимущественно центральной зоне печеночной долилки синусоиды неравномерно расширены с единичными нейтрофилами, слабовыраженная дисконкомплексация печеночных балок, фокусы гепатоцитов с картиной жировой дистрофии. Перипортально – синусоиды умеренно расширены, полнокровные, единичные гепатоциты в состоянии регенерации, слабовыраженная воспалительно-клеточная ин-

Таблица – Показатели двигательной и ориентировочно-исследовательской активности крыс на 28 день эксперимента

Показатель (M±m)	Группа 1 (10 мг/кг)	Группа 2 (50 мг/кг)	Группа 3 (100 мг/кг)	Группа 4 (контроль)	H-критерий Краскела-Уоллиса
Стойка без опоры на стенку	4,0±0,3	3,9±0,3	4,5±0,4	4,1±0,3	H=1,792; df=3, p=0,617
Стойка с опорой на стенку	3,3±0,3	3,2±0,3	3,5±0,3	3,0±0,2	H=1,886; df=3, p=0,596
Пересечение центральных секторов	13,8±0,6	14,2±0,6	13,3±0,5	13,0±0,4	H=3,060; df=3, p=0,383
Пересечение периферических секторов	3,9±0,4	3,4±0,3	3,5±0,3	3,3±0,3	H=1,586; df=3, p=0,663
Замирание	3,8±0,2	4,0±0,3	4,1±0,2	3,9±0,3	H=0,742; df=3, p=0,863
Грумминг	1,4±0,2	1,1±0,1	1,4±0,2	1,3±0,2	H=2,786; df=3, p=0,426
Заглядывание в норки	2,4±0,2	2,3±0,2	2,1±0,2	2,2±0,2	H=1,500; df=3, p=0,682
Дефекация	0,7±0,2	0,8±0,2	0,7±0,3	0,5±0,2	H=1,259; df=3, p=0,739
Мочеиспускание	0,2±0,1	0,1±0,1	0,0±0,0	0,1±0,1	H=2,167; df=3, p=0,539

Примечание: * – p<0,05 в сравнении со значением показателя контрольной группы.

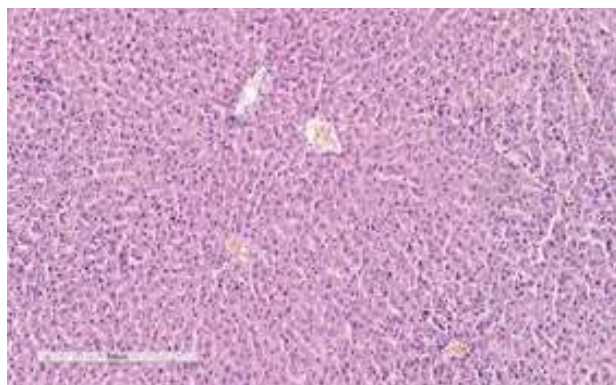


Рисунок 1а – Печень (контрольная группа). Ув. х200

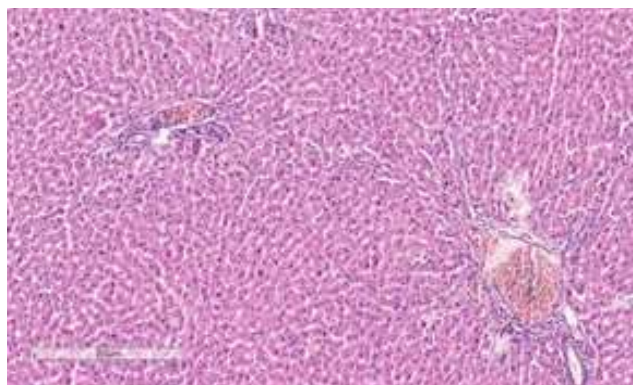


Рисунок 1б – Печень (100 мг/кг производного бензамида). Ув. х200

фльтрация портальных трактов нейтрофилами (рис. 1а, б). Значимых морфологических изменений не выявлено.

Почки

Структура коркового и мозгового слоев почек в исследуемых группах хорошо сохранена. Сосуды крупного калибра полнокровны. Отмечается полнокровие капилляров клубочков и сосудов коры почек. Эпителий проксимальных извитых канальцев, эпителий петли Генле с очаговой гидропической дистрофией, умеренный межуточный отек; мозговое вещество полнокровное. Тубулопатия не зафиксирована (рис. 2а, б). Зна-

чимых морфологических изменений не выявлено.

Легкие

Ткань легких в исследуемых группах без узловых образований. В просвете бронхов отмечается десквамированный эпителий, небольшое количество слизи, умеренное увеличение количества бронхиальных макрофагов. Часть альвеол эмфизематозно изменена. Межальвеолярные перегородки отечны, полнокровны, отмечаются очаговые скопления альвеолярных макрофагов. Перибронхиально расположены скопления лимфоцитов, формирующих структуры по типу лимфоидных фолликулов.

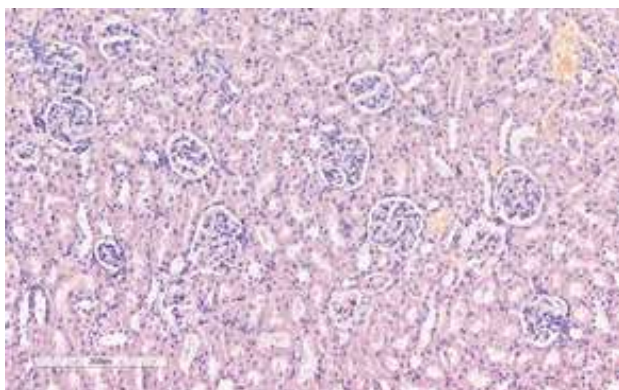


Рисунок 2а – Почка (контрольная группа).
Ув. х200

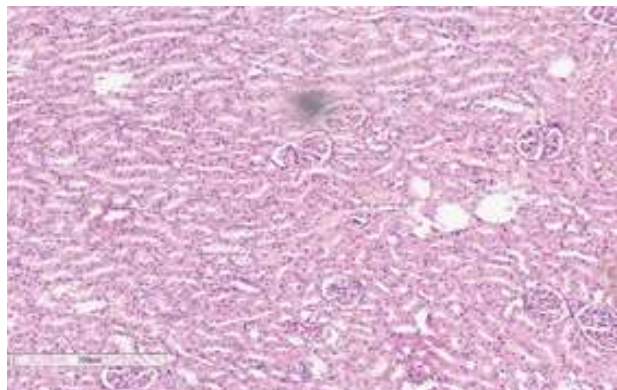


Рисунок 2б – Почка (100 мг/кг производного бензамида). Ув. х200

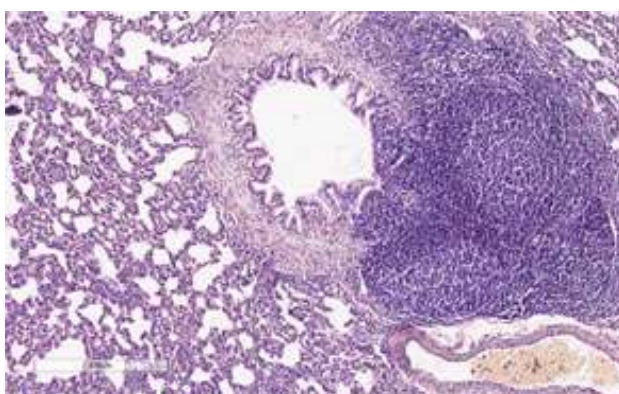


Рисунок 3а – Легкое (контрольная группа).
Ув. х200

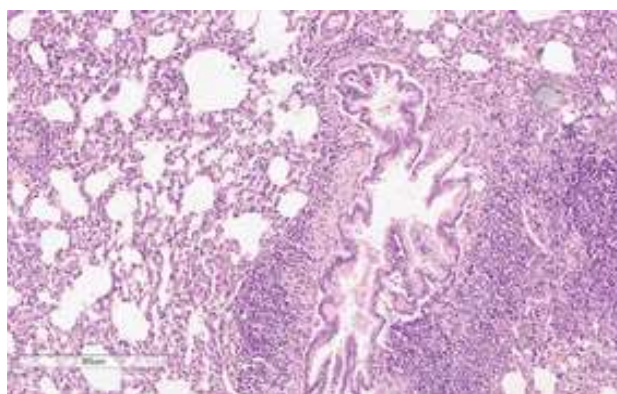


Рисунок 3б – Легкое (100 мг/кг производного бензамида). Ув. х200

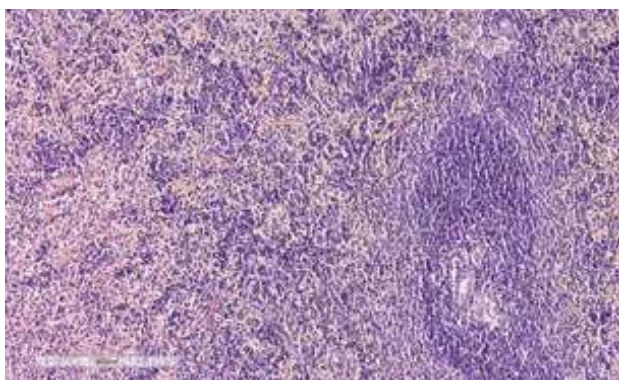


Рисунок 4а – Селезенка (контрольная группа).
Ув. х200

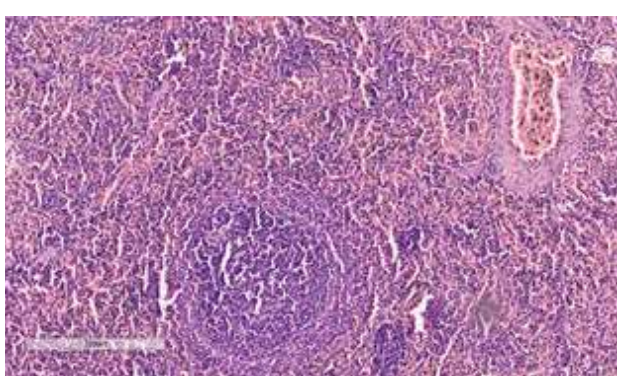


Рисунок 4б – Селезенка (100 мг/кг производного бензамида). Ув. х200

Сосуды полнокровны (рис. 3а, б). Значимых морфологических изменений не выявлено.

Селезенка

Структура селезенки в исследуемых группах имеет обычный вид. Паренхима органа представлена красной и белой пульпой. Структурные компоненты красной и белой пульпы хорошо определяются благодаря разной плотности рас-

положения в них клеточных элементов. Белая пульпа представлена лимфоидной тканью в виде первичных и вторичных лимфоидных узелков, периартериальные лимфоидные влагилища окружают пульпарные артерии и маргинальную зону. В лимфоидной ткани преобладают узелки с герминативными центрами. Красная пульпа селезенки представлена ретикулярной тканью с нахо-

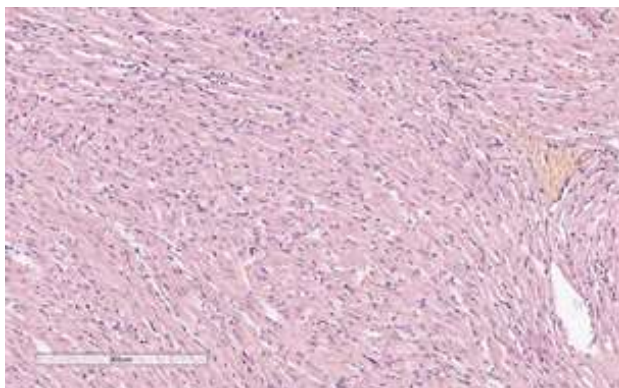


Рисунок 5а – Сердце (контрольная группа).
Ув. x200

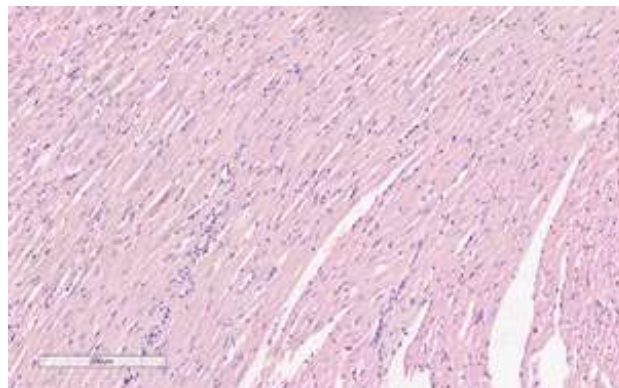


Рисунок 5б – Сердце (100 мг/кг производного бензамида). Ув. x200

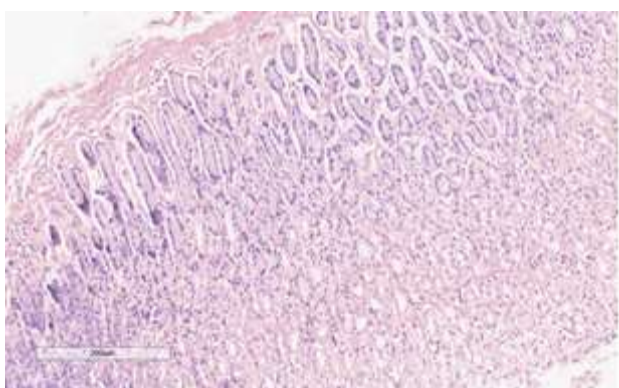


Рисунок 6а – Желудок (контрольная группа).
Ув. x200

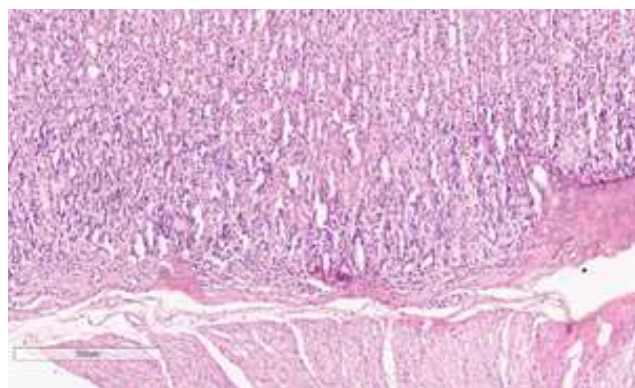


Рисунок 6б – Желудок (100 мг/кг производного бензамида). Ув. x200

дящимися в ней форменными элементами крови, присутствует большое количество сосудов (рис. 4а, б). Значимых морфологических изменений не выявлено.

Сердце

Структура миокарда в исследуемых группах сохранена. Строма без особенностей. Кардиомиоциты расположены в виде плотно упакованных параллельных пучков или в пучках с различной ориентацией. Предсердные кардиомиоциты меньше по площади и более свободно расположены. Отмечается умеренное полнокровие сосудов, в субэндокардиальной зоне очаговый интерстициальный отек (рис. 5а, б). Значимых морфологических изменений не выявлено.

Желудок

При исследовании ткани желудка значимых морфологических изменений между группами не выявлено, отмечается умеренное полнокровие стенки желудка (рис. 6а, б).

Двенадцатиперстная кишка

При исследовании ткани двенадцатиперстной кишки значимых морфологических измене-

ний между группами не выявлено, отмечается умеренное полнокровие стенки (рис. 7а, б).

Головной мозг

Структуры ткани мозга в исследуемых группах сохранены. Отмечается умеренное полнокровие сосудов. В исследованных препаратах головного мозга нейроны имели округлую, пирамидальную или полигональную формы с крупными, неправильной формы округлыми ядрами и мелкозернистой базофильной цитоплазмой. У большинства нейронов субстанция цитоплазмы представлена в виде крупных глыбок с преимущественным расположением субмембранно. Отдельные нейроны имеют одно или более центрально расположенных ядрышке (рис. 8а, б). Значимых морфологических изменений не выявлено.

Заключение

Результаты выполненного исследования свидетельствуют о том, что 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фе-

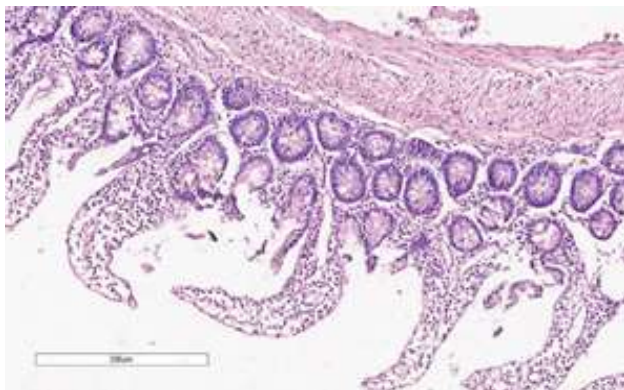


Рисунок 7а – Двенадцатиперстная кишка (контрольная группа). Ув. х200

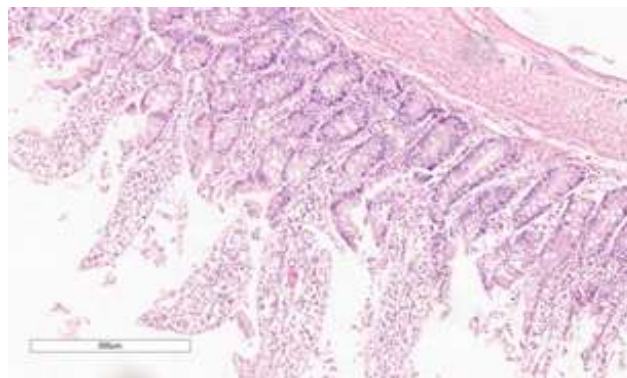


Рисунок 7б – Двенадцатиперстная кишка (100 мг/кг производного бензамида). Ув. х200

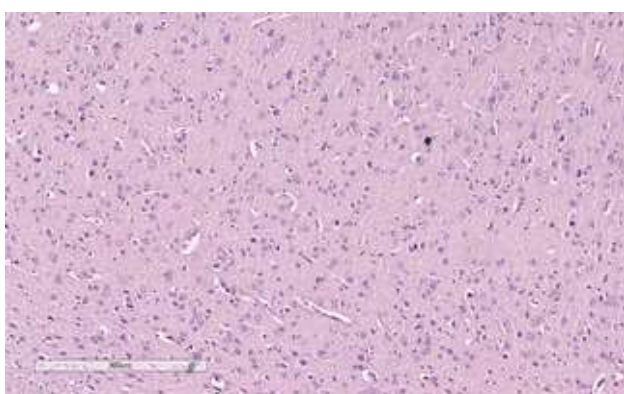


Рисунок 8а – Головной мозг (контрольная группа). Ув. х200

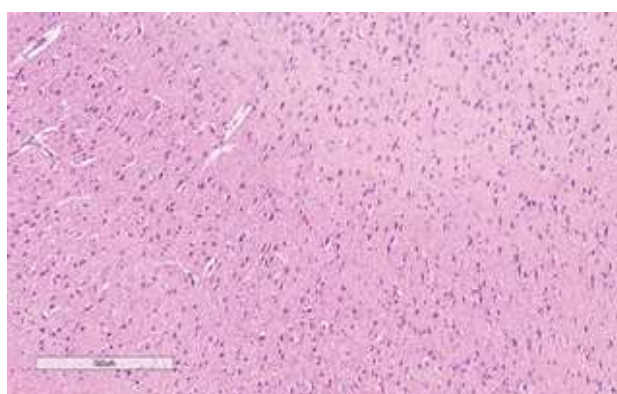


Рисунок 8б – Головной мозг (100 мг/кг производного бензамида). Ув. х200

нил]бензамид является нетоксичным соединением в подостром эксперименте на крысах линии Вистар. В тесте «открытое поле», выполненном на 28 день эксперимента после ежедневного внутрижелудочного введения водной суспензии производного бензамида в дозах 10 мг/кг, 50 мг/кг и 100 мг/кг, было оценено количество ряда поведенческих актов и состояний, таких как стойка без опоры на стенку, стойка с опорой передними лапками на стенку, груминг, заглядывание в норки, пересечение центральных секторов, пересечение периферических секторов, замирание, дефекация, мочеиспускание и установлено отсутствие статистически значимых отличий в двигательной и ориентировочно-исследовательской активности крыс опытных групп в сравнении с контрольной группой (Н-критерий Краскела-Уоллиса и U-критерий Манна-Уитни, $p > 0,05$).

В ходе проведения морфологического исследования внутренних органов крыс контрольной и опытных групп после ежедневного внутрижелудочного введения водной суспензии

3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида в дозах 10 мг/кг, 50 мг/кг и 100 мг/кг на протяжении 28 дней не были обнаружены значимые макро- и микроскопические изменения в сердце, печени, легких, селезенке, почках, мозге, желудке и двенадцатиперстной кишке во всех группах. Были выявлены незначительные индивидуальные морфологические особенности, такие же особенности были свойственны и интактным животным.

Исследование выполнено в рамках ГПНИ «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорганическая химия», задание «Получение, оценка антимикробной активности и безопасности некоторых производных бензамида и бензойной кислоты» (№ ГП 20230397, 2023-2025 гг).

The research was carried out within the frames of the State Research Program (GPNI) "Chemical processes, reagents and technologies, bioregulators and bioorganic chemistry", task "Obtaining,

assessment of antimicrobial activity and safety of some derivatives of benzamide and benzoic acid” (State Registration No. 20230397, 2023-2025).

Литература

1. Сечко, О. Г. Противотуберкулезная активность, молекулярный докинг и параметры биодоступности 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида / О. Г. Сечко // Рецепт. 2023. Т. 26, № 2. С. 249–270.
2. Сечко, О. Г. Подострая токсичность 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида / О. Г. Сечко // Вестн. фармации. 2022. Т. 98, № 4. С. 83–93.
3. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes [Electronic resource] : European Treaty Series No 123.

- Strasbourg, Council of Europe, Section des Publications, 1986. Mode of access: <https://rm.coe.int/168007a67b>. Date of access: 01.11.2023.
4. Директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях / пер. с англ. М. С. Красильщиковой, И. В. Белозерцевой. Санкт-Петербург, 2012. 48 с.
 5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / отв. ред. Р. У. Хабриев. Москва : Медицина, 2005. 832 с.
 6. ГОСТ 33215-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. Введ. 2016-07-01. Переизд. Москва : Стандартинформ, 2019. 20 с.
 7. Kraeuter, A. K. The open field test for measuring locomotor activity and anxiety-like behavior / A. K. Kraeuter, P. C. Guest, Z. Sarnyai // Methods Mol. Biol. 2019. Vol. 2019. P. 99–103.

Поступила 08.06.2023 г.

Принята в печать 17.10.2023 г.

References

1. Sechko OG. Antitubercular activity, molecular docking and bioavailability parameters of 3-[4-(2-fluorobenzoyl) piperazin-1-carbonyl]-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl] benzamide. Retsept. 2023;26(2):249-70. (In Russ.) doi: 10.34883/1.2023.26.2.013
2. Sechko OG. Subacute toxicity of 3-[4-(2-fluorobenzoyl) piperazin-1-carbonyl]-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl] benzamide. Vestn Farmatsii. 2022;98(4):83-93. (In Russ.)
3. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes: European Treaty Series No 123. Strasbourg, Council of Europe, Section des Publications; 1986. Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>. [Accessed 1th November 2023].

4. Krasilshchikov MS, Belozertseva IV, per. Directive 2010/63/ EC of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. St. Petersburg, RF; 2012. 48 p. (In Russ.)
5. Khabriev RU, red. Guidelines for experimental (preclinical) studies of new pharmacological substances. Moscow, RF: Meditsina; 2005. 832 p. (In Russ.)
6. GOST 33215-2014. Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals. Rules for equipment of premises and organization of procedures. Vved 2016-07-01. Pereizd. Moscow, RF: Standartinform; 2019. 20 p. (In Russ.)
7. Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The open field test for measuring locomotor activity and anxiety-like behavior. Methods Mol Biol. 2019;1916:99-103. doi: 10.1007/978-1-4939-8994-2_9

Submitted 08.06.2023

Accepted 17.10.2023

Сведения об авторах:

О.Г. Сечко – м.ф.н., старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-5727-9936>,

e-mail: Olgasechko23.06@yandex.ru – Сечко Ольга Григорьевна;

О.А. Степура – старший преподаватель кафедры патологической анатомии, Белорусский государственный медицинский университет;

Н.С. Голяк – к.ф.н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической технологии, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-4904-6523>;

З.Н. Брагина – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, Белорусский государственный медицинский университет;

В.М. Царенков – д.ф.н., профессор кафедры фармацевтической технологии, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-8724-7273>;

Е.Н. Калиниченко – д.х.н., член-корреспондент национальной академии наук, заместитель директора по научной и инновационной работе, начальник НПЦ «ХимФармСинтез», Институт биоорганической химии НАН Беларуси, <https://orcid.org/0000-0002-9138-9271>;

Т.С. Божок – к.х.н., старший научный сотрудник НПЦ «ХимФармСинтез», Институт биоорганической химии НАН Беларуси.

Information about authors:

O.G. Sechko – Master of Pharmaceutical Sciences, senior lecturer of the Chair of Pharmaceutical Technology, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-5727-9936>;

E-mail: olgasechko23.06@yandex.ru – Olga G. Sechko;

O.A. Stepuro – senior lecturer of the Chair of Pathological Anatomy, Belarusian State Medical University;

N.S. Golyak – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pharmaceutical Technology, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-4904-6523>.

Z.N. Bragina – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pathological Anatomy, Belarusian State Medical University;

V.M. Tsarenkov – Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor of the Chair of Pharmaceutical Technology, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-8724-7273>.

E.N. Kalinichenko – Doctor of Chemical Sciences, Corresponding Member of the National Academy of Sciences, Deputy Director for Research and Innovation, Director of the Scientific and Production Center “ChemPharmSintez”, Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-9138-9271>;

T.S. Bozhok – Candidate of Chemical Sciences, senior researcher of the Scientific and Production Center “ChemPharmSintez”, Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.5.82>

Количественное определение суммы флавоноидов в жидком экстракте полыни горькой

О.А. Сушинская

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №5. – С. 82-89.

Quantitative determination of flavonoids amount in a liquid wormwood extract

O.A. Sushinskaya

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(5):82-89.

Резюме.

Цель исследования – валидация методики количественного определения суммы флавоноидов в жидком экстракте полыни горькой.

Материал и методы. Объектом исследования являлся жидкий экстракт полыни горькой травы 1:1, полученный методом реперколяции. Для установления содержания флавоноидов в жидком экстракте полыни горькой использовали дифференциальную спектрофотометрию. Для нового объекта исследования провели валидацию методики количественного определения флавоноидов по критериям «специфичность», «линейность», «правильность», «прецизионность».

Результаты и обсуждение. Методом спектрофотометрии установили содержание флавоноидов в жидком экстракте полыни горькой 1:1, которое составило $1,54 \pm 0,04$ мг/мл в пересчете на рутин. Предложена норма содержания флавоноидов в жидком экстракте полыни горькой 1:1 не менее 0,10%.

Заключение. Методика является точной и прецизионной в пределах диапазона применения, коэффициент корреляции и коэффициенты вариации для валидационных характеристик не превышали критерии приемлемости, доказана специфичность и линейность методики для нового экстракционного препарата из полыни горькой травы. Методика может быть рекомендована для рутинного контроля качества полученного экстракта по показателю «Количественное определение».

Ключевые слова: жидкий экстракт, полынь горькая, количественное определение, флавоноиды, спектрофотометрия, валидация.

Abstract.

Objectives. To validate the methodology for quantitative determination of flavonoids amount in a liquid wormwood extract.

Material and methods. The object of the study was a 1:1 liquid extract of wormwood bitter herb obtained by the method of repercolation. Differential spectrophotometry was used to determine the amount of flavonoids in the liquid extract of wormwood. For the new object of research, the validation of the methodology for the quantitative determination of flavonoids amount was carried out according to the criteria of specificity, linearity, correctness, precision.

Results. Using spectrophotometry, the amount of flavonoids in the liquid extract of wormwood 1:1 was determined, which made up 1.54 ± 0.04 mg/ml in terms of rutin. The norm of flavonoid amount in the liquid extract of wormwood 1:1 was proposed; it should be not less than 0.10%.

Conclusions. The technique is accurate and precise within the range of its application, the correlation coefficient and coefficients of variation for validation characteristics did not exceed the eligibility criteria, the specificity and linearity of the technique for a new extraction preparation from wormwood bitter herb was proved. The technique can be recommended for routine quality control of the obtained extract according to the indicator «Quantitative determination».

Keywords: liquid extract, wormwood, quantitative determination, flavonoids, spectrophotometry, validation.

Введение

Полынь горькая (*A. absinthium*) входит в число перспективных видов растительного сырья флоры Республики Беларусь для фармацевтической разработки наружных лекарственных форм противовоспалительного действия. Это обусловлено содержанием в траве полыни горькой различных биологически активных веществ, которые обладают разными механизмами ингибирования воспаления. Известно, что данные фармакологические свойства в основном обусловлены содержанием эфирных масел и группы сесквитерпеновых лактонов [1]. Однако группа флавоноидов, например, артемизетин, рутин, изорафнетин, нарциссин, кверцетин, содержащихся в траве полыни горькой, также вносит значительный вклад в противовоспалительную активность данного вида сырья [2-4].

Флавоноиды, выделенные из полыни горькой, исследовали на различных моделях воспаления у крыс и обнаружили, что они обладают значительной активностью как в пролиферативной, так и в экссудативной фазах воспаления [5, 6]. Ли и соавт. исследовали противовоспалительный эффект 5,6,3',5'-тетраметокси-7,4'-гидроксифлавона *in vitro* и *in vivo*, выделенного из полыни горькой, и доказали, что изучаемый флавоноид обладает противовоспалительным действием, подавляя экспрессию провоспалительных медиаторов, таких как индуцибельная NO-синтаза, простагландин E2, оксид азота, циклооксигеназа-2 в клетках RAW 264.7, стимулированных липополисахаридом [7]. Зераати и соавт. выявили, что экстракты *A. absinthium* оказывают местное антиноцицептивное действие на экспериментальных мышцах [8]. В рандомизированных клинических исследованиях доказано, что наружное применение мази, содержащей экстракт полыни, улучшает клинические симптомы у людей, страдающих остеоартритом колена [9].

Цель исследования – валидация методики количественного определения суммы флавоноидов в жидком экстракте полыни горькой.

Материал и методы

Объектом исследования являлся жидкий экстракт полыни горькой травы, полученный методом реперколяции в батарее из 3 лабораторных перколяторов в соотношении 1:1.

В качестве исходного сырья использовали полынь горькой траву производства ООО «Кали-

на» (Республика Беларусь), в качестве экстрагента использовали этанол 70% (ОАО «Бобруйский завод биотехнологий», марка «Экстра М», ТУ 700068910.014-2005). Для анализа также применялись следующие реактивы: алюминий хлористый б-водный (х.ч., АО «ЛенРеактив», ГОСТ 3759-75); ледяная уксусная кислота (х.ч., АО «ЛенРеактив», ГОСТ 61-75), стандартный образец рутина (95%, Sigma-Aldrich). Спектрофотометрические исследования проведены на спектрофотометре Varian Cary®50 (Agilent Technologies Inc., США).

Для установления содержания флавоноидов в жидком экстракте полыни горькой использовали спектрофотометрию. Метод дифференциальной спектрофотометрии широко используется для определения содержания флавоноидов как в лекарственном растительном сырье, так и в экстракционных препаратах, полученных на их основе. Распространенность данного метода основана на реакции комплексообразования флавоноидных соединений с растворами металлов, в частности трехвалентных [10, 11]. В результате комплексообразующей реакции флавоноидов жидкого экстракта полыни с 2% раствором алюминия хлорида происходит bathochromный сдвиг максимума поглощения, что соответствует такому у раствора рутина с алюминия хлоридом [11]. Для количественного определения содержания флавоноидов в жидком экстракте полыни была выбрана длина волны 410 ± 2 нм.

Количественное определение флавоноидов (в пересчете на рутин) определяли методикой, предложенной в ФС.3.4.0006.18 «Полынь горькой травы настойка» [12]. 2,0 мл жидкого экстракта полыни горькой помещали в мерную колбу, объем раствора доводили этанолом 70% до метки 25,0 мл (испытуемый раствор А). В отдельной мерной колбе к 5,0 мл испытуемого раствора прибавляли 5,0 мл раствора 2% алюминия хлорида, также каплю уксусной кислоты ледяной, доводили объем этанолом 96% до метки 25,0 мл (испытуемый раствор Б). Оптическую плотность раствора Б определяли на спектрофотометре через 30 минут после его приготовления. Раствор сравнения готовили по аналогичной методике, но без добавления алюминия хлорида. При тех же условиях определяли оптическую плотность раствора комплекса СО рутина с алюминия хлоридом. Содержание флавоноидов в жидком экстракте полыни горькой вычисляли по следующей формуле:

$$X = \frac{A \times a_0 \times 1 \times 25 \times 25 \times P \times 100}{A_0 \times a \times 5 \times 100 \times 25 \times 100}, \quad (1)$$

где:

A – оптическая плотность испытуемого раствора Б;

a_0 – навеска СО рутина, г;

P – содержание основного вещества в СО рутина, %;

A_0 – оптическая плотность раствора комплекса рутина;

a – объем экстракта, мл.

Валидация методики проводилась в соответствии с фармакопейными требованиями, а также Руководством по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств Евразийской экономической комиссии по соответствующим критериям: специфичность, линейность, прецизионность (воспроизводимость и сходимость) и правильность [13-15].

Для валидации методики по критерию «специфичность» проводили оценку соответствия максимумов поглощения дифференциальных спектров стандарта рутина и жидкого экстракта полыни горькой спектрофотометрическим методом в диапазоне длин волн 350-500 нм.

Для определения линейности аналитической методики готовили растворы экстракта в виде 5 уровней концентрации: 1 уровень – объем аликвоты 1,0 мл (50% от исходного); 2 уровень – 1,5 мл (75%), 3 уровень – 2,0 мл (100%), 4 уровень – 2,5 мл (125%) и 5 уровень – 3,0 мл (150%). Определяли концентрацию флавоноидов по результатам измерения оптических плотностей испытуемых растворов. Диапазон применения методики определялся значениями, соответствующими области линейности. Далее определяли коэффициент корреляции r, который для данного валидационного показателя должен быть не ниже 0,9950 [13, 16].

Для подтверждения правильности методики количественного определения необходимо определение лабораторного смещения (систематической погрешности). Лабораторное смещение находится по разности между теоретическим значением результата (математическое ожидание) и его истинным значением, полученным экспериментально. Точность методики по данному валидационному показателю оценивали на 3 значениях концентраций в 3 повторностях в пределах диапазона применения. Испытуемые растворы готовили методом добавки стандарта

рутина в количестве 25, 50, 75% от его исходного содержания в жидком экстракте полыни горькой. Процент восстановления аналитической методики при использовании 3 уровней концентраций, скорректированный на 100%, должен находиться в пределах от 95 до 105% [16,17].

Повторяемость (сходимость) методики определяли на 1 образце сырья в 6 повторностях (6 серий жидкого экстракта). Для оценки данного показателя необходимо определение коэффициента вариации (CV, RSD), который является характеристикой случайных погрешностей и используется для оценки прецизионности измерений. Коэффициент вариации для 6 параллельных измерений должен быть не более 5% [13-17].

Для определения внутрилабораторной воспроизводимости методики использовали 3 образца жидкого экстракта полыни горькой, подготовленных независимо друг от друга. Методику проводили 2 аналитика в разные дни в 3 повторностях для каждого образца. Критерий внутрилабораторной воспроизводимости в виде коэффициента вариации должен быть не более 10% [13-17].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета анализа данных Microsoft Excel 2016 и программного обеспечения STATISTICA 10.0.

Результаты и обсуждение

На рисунке 1 представлены дифференциальные УФ-спектры жидкого экстракта полыни горькой 1:1 и комплекса рутина с 2% раствором алюминия хлорида. Максимум поглощения суммы флавоноидов жидкого экстракта в диапазоне длин волн от 350 до 500 нм при снятии УФ-спектра составляет 410 ± 2 нм, что соответствует таковому для раствора рутина.

Линейность аналитической методики представлена на рисунке 2, результаты определения линейности методики в таблице 1.

Концентрация флавоноидов по результатам измерения оптических плотностей испытуемых растворов в диапазоне концентраций от 50% до 150% от их теоретического содержания составила от 0,9 до 2,0 мг/мл. Значение коэффициента детерминации составило 0,9965, значение коэффициента корреляции r – 0,9982, что соответствовало критерию приемлемости не ниже 0,9950.

Аналитическая область методики количественного определения флавоноидов в жидком

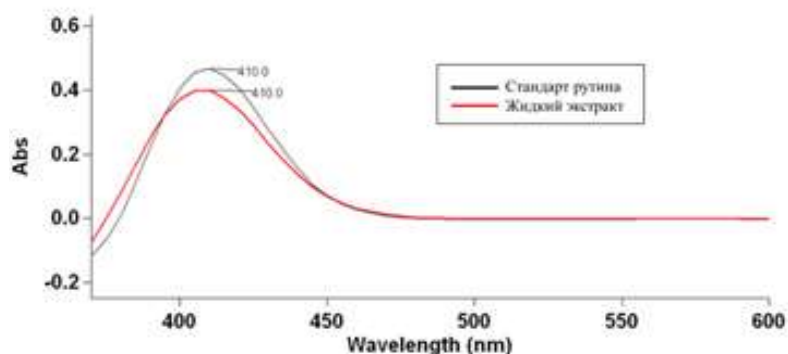


Рисунок 1 – Дифференциальные УФ-спектры жидкого экстракта полыни горькой 1:1 и комплекса рутина с 2% раствором алюминия хлорида

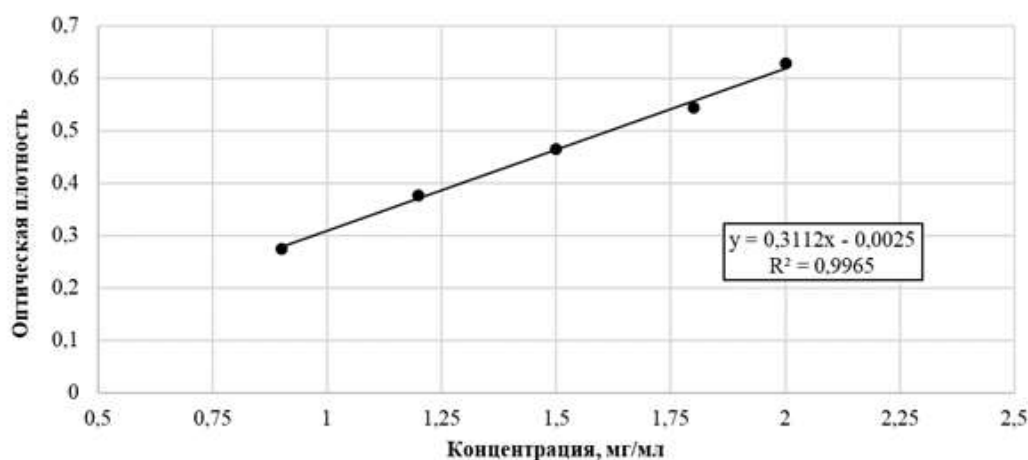


Рисунок 2 – График зависимости оптической плотности от содержания флавоноидов в аликвоте

Таблица 1 – Определение линейности методики количественного определения флавоноидов в жидком экстракте полыни горькой

№	Содержание флавоноидов, % от нормируемого значения	Объем аликвоты, мл	Концентрация флавоноидов теоретическая, %	Концентрация флавоноидов фактическая, %	Оптическая плотность
1	50	1,0	0,0750	0,0885	0,275
2	75	1,5	0,1125	0,1214	0,377
3	100	2,0	0,1500	0,1497	0,465
4	125	2,5	0,1875	0,1754	0,545
5	150	3,0	0,2250	0,2022	0,628

экстракте полыни горькой в диапазоне концентраций 50-150% удовлетворяет требованиям.

Результаты определения правильности методики для жидкого экстракта полыни горькой представлены в таблице 2.

Требования критерия приемлемости для результатов испытания правильности методики составляет от 95 до 105%. Установлено, что среднее значение открываемости методики для жидкого экстракта полыни составило $100,53 \pm 1,54\%$, что

соответствует допустимым значениям [13, 16].

Результаты определения повторяемости методики для жидкого экстракта представлены в таблице 3.

Относительное стандартное отклонение для 6 измерений составило 2,86%, что удовлетворяет условию приемлемости не более 5% [13, 16].

Результаты определения внутрилабораторной воспроизводимости методики для жидкого экстракта представлены в таблице 4.

Таблица 2 – Результаты испытания правильности методики для жидкого экстракта полыни горькой

№	Исходная концентрация флавоноидов в экстракте, мг/мл	Добавление СО рутин, %	Ожидаемый результат, мг/мл	Полученный результат, мг/мл	Абсолютная ошибка, мг/мл	Процент восстановления, %		
1	1,50	25	1,88	1,90	-0,02	101,20		
2		50	2,25	2,29	-0,04	101,58		
3		75	2,63	2,63	0,00	100,00		
4		25	1,88	1,87	0,01	99,32		
5		50	2,25	2,30	-0,05	102,30		
6		75	2,63	2,66	-0,03	100,98		
7		25	1,88	1,87	0,01	99,66		
8		50	2,25	2,30	-0,05	102,16		
9		75	2,63	2,57	0,06	97,55		
Метрологические характеристики								
f	\bar{x}	S	S_r	S^2	P, %	t (P,f)	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\epsilon}$, %
8	100,53	1,54	0,015	2,362	95	2,306	1,184	1,18

Таблица 3 – Результаты испытания повторяемости методики для жидкого экстракта полыни горькой

№ испытания	Количественное определение флавоноидов, %							
1	0,156							
2	0,161							
3	0,149							
4	0,150							
5	0,153							
6	0,152							
Метрологические характеристики								
f	\bar{x}	S	S_r	S^2	P, %	t (P,f)	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\epsilon}$, %
5	0,154	0,004	0,0286	0,000019	95	2,571	0,0042	2,73

По таблице критерия Фишера критическое значение ($F_{крит}$) составляет 3,44. Рассчитанное значение критерия ($F_{исп}$) составило 1,26, что, следовательно, меньше критического значения [15]. Полученные значения коэффициента вариации не превышают 10%. На основании результатов повторяемости и внутрилабораторной воспроизводимости можно считать методику прецизионной.

Результаты валидации спектрофотометрического определения суммы флавоноидов в жидком экстракте полыни горькой представлены в таблице 5.

Содержание суммы флавоноидов в жидком экстракте полыни горькой в среднем составило от 0,14 до 0,16%. Согласно требованиям ФС.3.4.0006.18 «Полыни горькой травы настойка», содержание суммы флавоноидов в настойке полыни 1:5 должно составлять не менее 0,05% [9]. Поскольку в жидком экстракте полыни 1:1

среднее содержание суммы флавоноидов превышает значения настойки в 2,8 раза, предложенная норма содержания для экстракта составляет не менее 0,10%.

Заключение

Методом спектрофотометрии установили содержание флавоноидов в жидком экстракте полыни горькой 1:1, которое составило $1,54 \pm 0,04$ мг/мл в пересчете на рутин. Установлены параметры сходимости, повторяемости, воспроизводимости и линейности спектрофотометрического определения флавоноидов в жидком экстракте полыни горькой 1:1. В ходе исследования доказано, что методика является специфичной и линейной, точной и достоверной в пределах диапазона применения и может быть рекомендована для рутинного контроля качества полученного экстракта по показателю «Количественное определение».

Таблица 4 – Результаты испытания внутрилабораторной прецизионности методики для жидкого экстракта полыни горькой

№	Содержание суммы флавоноидов, %							
	День 1 Аналитик 1	День 2 Аналитик 2						
1	0,156	0,158						
2	0,136	0,160						
3	0,147	0,144						
4	0,152	0,147						
5	0,140	0,147						
6	0,149	0,154						
7	0,145	0,149						
8	0,151	0,153						
9	0,149	0,148						
Метрологические характеристики (день 1, аналитик 1)								
f	\bar{x}	S	S_r	S^2	P, %	t (P,f)	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\epsilon}, \%$
8	0,147	0,0063	0,0429	0,000039	95	2,306	0,0048	3,27
Метрологические характеристики (день 2, аналитик 2)								
f	\bar{x}	S	S_r	S^2	P, %	t (P,f)	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\epsilon}, \%$
8	0,151	0,0056	0,0371	0,000031	95	2,306	0,0043	2,85

Таблица 5 – Результаты валидации методики количественного определения флавоноидов в жидком экстракте полыни горькой

Параметр	Критерий приемлемости	Результат
Специфичность	Совпадение максимумов поглощения испытуемого раствора и стандарта рутина	Совпадение (при 410±1 нм)
Правильность	Процент восстановления от 95,0% до 105,0%	От 97,55% до 102,30 %
Сходимость	Коэффициент вариации 6 измерений $RSD \leq 5\%$.	$RSD \leq 2,86\%$
Линейность	$r \geq 0,9950$	$y = 0,3112x - 0,0025$ $r = 0,9982$
Воспроизводимость	$RSD < 10\%$ $F_{крит} \geq F_{исп}$	$RSD_1 \leq 4,29\%$ $RSD_2 \leq 3,71\%$ $F_{набл} = 1,26,$ $F_{крит} > F_{исп}$

Предложена норма содержания флавоноидов в жидком экстракте полыни горькой 1:1 не менее 0,10%.

Литература

1. Chemical Composition and Biological Uses of Artemisia absinthium (Wormwood) / R. R. Bhat [et al.] // Plant and Human Health / eds.: M. Ozturk, K. Hakeem. Springer, Cham, 2019. Vol. 3.
2. Азарова, О. В. Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия / О. В. Азарова, Л. П. Галактионова // Химия растит. сырья. 2012. № 4. С. 61–78.
3. Сальникова, Е. Н. Химическое исследование флавоноидов полыни горькой (Artemisiaabsinthium L), П. Сиверса (A. Sieversiana Willd.) и П. Якутской (A. Jacutica Drob.) / Е. Н. Сальникова, Г. И. Калинина, С. Е. Дмитрук // Химия растит. сырья. 2001. № 3. С. 71–78.
4. Чиряпкин, А. С. Обзор биологической активности флавоноидов: кверцетина и кемпферола / А. С. Чиряпкин, Д. С. Золотых, Д. И. Поздняков // Juvenis Scientia. 2023. Т. 9, № 2. С. 5–20.
5. Bioactive Compounds, Pharmacological Actions, and Pharmacokinetics of Wormwood (Artemisia absinthium) / G. E. Batiha [et al.] //Antibiotics (Basel). 2020 Jun. Vol. 9, N 6. С. 353.
6. Сушинская, О. А. Противовоспалительная активность спрея на основе ибупрофена и жидкого экстракта полыни / О. А. Сушинская, Н. С. Голяк // Вестн. фармации.

2021. № 3. С. 73–78.
7. Tetramethoxy hydroxyflavone p7F downregulates inflammatory mediators via the inhibition of nuclear factor kappaB / H. G. Lee [et al.] // Ann. N Y Acad. Sci. 2004 Dec. Vol. 1030. P. 555–568.
 8. Evaluation of topical antinociceptive effect of Artemisia absinthium extract in mice and possible mechanisms / F. Zeraati [et al.] // Afr. J. Pharm. Pharmacol. 2014. Vol. 8, N 19. P. 492–496.
 9. Topical effects of Artemisia Absinthium ointment and liniment in comparison with piroxicam gel in patients with knee joint osteoarthritis: A randomized double-blind controlled trial / Z. Basiri [et al.] // Iran J. Med. Sci. 2017 Nov. Vol. 42, N 6. P. 524–531.
 10. Разработка капсул «Седофлав», стандартизация и валидация методики расчета количества флавоноидов / М. А. Джавахян [и др.] // Разработка и регистрация лекарств. средств. 2020. Т. 9, № 3. С. 118–127.
 11. Разработка и валидация методики количественного определения суммы флавоноидов в жидком и сухом экстрактах растительной композиции / М. А. Джавахян [и др.] // Воп. обеспечения качества лекарств. средств. 2021. № 2. С. 12–22.
 12. Полыни горькой травы настойка // Государственная фармакопея Российской Федерации / ред.: Г. В. Авраменко, О. Г. Потанина, Е. В. Буданова. 14-е изд. Т. 4. Москва, 2018. С. 1831.
 13. Руководство по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств : решение Коллегии Евраз. эконом. комис., 17 июля 2018 г., № 113 // Pravo.by [Электронный ресурс] : Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91800209>. Дата доступа: 15.11.2023.
 14. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. 1. Ч. 2 / [сост.: Н. В. Александрова и др.]. Москва : Евраз. эконом. комис., 2023. 458 с.
 15. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФРБЛ) : в 2 т. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» ; под общ. ред. А. А. Шерякова. Молодечно : Победа, 2012. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств. 1220 с.
 16. Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний : ТКП 432-2021 (02041). Изд. офиц. Минск : Департамент фармацевт. пром-сти М-ва здравоохранения Респ. Беларусь. 2012, 18 с.
 17. Производство лекарственных средств. Применение статистических методов валидации : ТКП 438-2012 (02041). Изд. офиц. Минск : Департамент фармацевт. пром-сти М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 2012. 32 с.

Поступила 28.09.2023 г.

Принята в печать 17.10.2023 г.

References

1. Bhat RR, Rehman MU, Shabir A, Mir MUR, Ahmad A, Khan R, et al. Chemical Composition and Biological Uses of Artemisia absinthium (Wormwood). In: Ozturk M, Hakeem K, eds. Plant and Human Health. Springer, Cham; 2019. Vol 3. doi: 10.1007/978-3-030-04408-4_3
2. Azarova OV, Galaktionova LP. Flavonoids: mechanism of anti-inflammatory action. Khimiya Rastit Syr'ya. 2012;(4):61-78. (In Russ.)
3. Salnikova EN, Kalinina GI, Dmitruk SE. Chemical study of flavonoids of bitter wormwood (Artemisiaabsinthium l), P. Siversa (A. siversianaWilld.) and P. Yakutskoi (A. jacuticaDrob.). Khimiya Rastit Syr'ya. 2001;(3):71-8. (In Russ.)
4. Chiryapkin AS, Zolotykh DS, Pozdnyakov DI. Review of the biological activity of flavonoids: quercetin and kaempferol. Juvenis Scientia. 2023;9(2):5-20. (In Russ.). doi: 10.32415/jscientia_2023_9_2_5-20
5. Batiha GE, Olatunde A, El-Mleeh A, Hetta HF, Al-Rejaie S, Alghamdi S, et al. Bioactive Compounds, Pharmacological Actions, and Pharmacokinetics of Wormwood (Artemisia absinthium). Antibiotics (Basel). 2020 Jun;9(6):353. doi: 10.3390/antibiotics9060353
6. Sushinskaya OA, Golyak NS. Anti-inflammatory activity of a spray based on ibuprofen and liquid extract of wormwood. Vestn Farmatsii. 2021;(3):73-8. (In Russ.)
7. Lee HG, Kim H, Oh WK, Yu KA, Choe YK, Ahn JS, et al. Tetramethoxy hydroxyflavone p7F downregulates inflammatory mediators via the inhibition of nuclear factor kappaB. Ann N Y Acad Sci. 2004 Dec;1030:555-68. doi: 10.1196/annals.1329.065
8. Zeraati F, Esna-Ashari F, Araghchian M, Emam AH, Rad MV, Seif S, et al. Evaluation of topical antinociceptive effect of Artemisia absinthium extract in mice and possible mechanisms. Afr J Pharm Pharmacol. 2014;8(19):492-6. doi: 10.5897/AJPP2012.1518
9. Basiri Z, Zeraati F, Esna-Ashari F, Mohammadi F, Razzaghi K, Araghchian M, et al. Topical effects of Artemisia Absinthium ointment and liniment in comparison with piroxicam gel in patients with knee joint osteoarthritis: A randomized double-blind controlled trial. Iran J Med Sci. 2017 Nov;42(6):524-31.
10. Dzhavakhyan MA, Tokareva MG, Prozhogina YuE, Kalenikova EI. Development of Sedoflav capsules, standardization and validation of the methodology for calculating the amount of flavonoids. Razrabotka Registratsiya Lekarstv Sredstv. 2020;9(3):118-27. (In Russ.). doi: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-118-127
11. Dzhavakhyan MA, Tokareva MG, Fadeev NB, Dul VN, Prozhogina YuE, Kalenikova EI. Development and validation of the technique for quantitative determination of the sum of flavonoids in liquid and dry extracts of plant composition. Vop Obespecheniya Kachestva Lekarstv Sredstv. 2021;(2):12-22. (In Russ.). doi: 10.34907/IPQAI.2021.26.35.003
12. Wormwood bitter herb tincture. V: Avramenko GV, Potanina OG, Budanova EV, red. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii. 14-e izd. T 4. Moscow, RF; 2018. P. 1831. (In Russ.)
13. Guidelines for validation of analytical methodologies for drug testing: reshenie Kollegii Evraz ekonom komis, 17

- iyulya 2018 g, № 113. Nats tsentr pravovoi inform Resp Belarus'. Pravo.by: Nats pravovoi Internet-portal Resp Belarus'. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91800209>. [Accessed 15th November 2023]. (In Russ.)
14. Aleksandrova NV, Golik GI, Borodko TA, Zanevskaya YuV, Kapitulets NN, Marchenko SI, i dr. Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union. T 1. Ch 2. Moscow, RF: Evraz ekonom komis; 2023. 458 p. (In Russ.)
 15. M-vo zdravookhraneniya Respubliki Belarus', UP «Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdravookhraneni»; Sheryakov AA, red. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus (GFRBII): v 2 t. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. T 1: General methods of quality control of medicines. 1220 p. (In Russ.)
 16. Manufacture of medicinal products. Validation of test methods: TKP 432-2021 (02041). Izd. ofits. Minsk, RB: Departament farmatsevt prom-sti M-va zdravookhraneniya Resp Belarus'; 2012. 18 p. (In Russ.)
 17. Manufacture of medicinal products. Application of statistical methods of validation: TKP 438-2012 (02041). Izd. ofits. Minsk, RB: Departament farmatsevt prom-sti M-va zdravookhraneniya Resp Belarus'; 2012. 32 p. (In Russ.)

Submitted 28.09.2023

Accepted 17.10.2023

Сведения об авторах:

О.А. Сушинская – м.ф.н., аспирант кафедры фармацевтической технологии, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-6801-7285>,
e-mail: sushinskayaoa@gmail.com – Сушинская Ольга Александровна.

Information about authors:

O.A. Sushinskaya – Master of Pharmaceutical Sciences, postgraduate of the Chair of Pharmaceutical Technology, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-6801-7285>,
e-mail: sushinskayaoa@gmail.com – Olga A. Sushinskaya.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.5.90>

Вступительная кампания-2023 в новом формате: проблемы и перспективы

Л.Е. Беляева, Е.А. Гусакова, Н.Ю. Коневалова, А.Н. Чуканов

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

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №5. – С. 90-95.

The 2023 admission campaign in a new format: problems and prospects

L.Eu. Belyaeva, E.A. Gusakova, N.Yu. Konevalova, A.N. Chukanov

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

Vestnik VGMU. 2023;22(5):90-95.

Резюме.

Цель работы – изучить результаты анкетирования абитуриентов и их законных представителей о проблемах вступительной кампании в ВГМУ в 2023 году и путях совершенствования вступительной кампании.

Материал и методы. Была разработана авторская анкета, содержащая 10 вопросов, распределенных на два блока: вопросы 1-3 предназначены для описания участвующих в анкетировании респондентов; вопросы 4-10 использованы для изучения отношения анкетизируемых к новациям вступительной кампании в ВГМУ в 2023 году. Вопросы анкеты были опубликованы в сети интернет в формате онлайн-анкеты. Цифровые данные обрабатывали с использованием описательной статистики и программы Excel пакета программ Microsoft Office 10.0.

Результаты. Большинство из 137 респондентов поддержали нововведения вступительной кампании 2023, целью которых явились повышение эффективности отбора наиболее мотивированных и подготовленных абитуриентов и привлечение их в региональные учреждения высшего образования для последующего трудоустройства в регионах при соблюдении принципа равных возможностей для получения высшего образования. Для реализации этой цели в ВГМУ были проведены университетские олимпиады по биологии и по химии, победители которых имели право на зачисление без вступительных испытаний на бюджетные места; было увеличено количество мест для получения специального высшего образования на условиях целевой подготовки по специальностям «Педиатрия» и «Стоматология» до 80% от контрольных цифр приема.

Средний балл аттестата абитуриентов, зачисленных в ВГМУ на условиях целевой подготовки, составил $9,08 \pm 0,57$, победителей университетской олимпиады – $9,70 \pm 0,39$. На места, выделенные для организаций-заказчиков кадров Витебской области, 70,0-91,1% зачисленных в университет на условиях целевой подготовки абитуриентов являются уроженцами Витебской области. Самым частым предложением анкетизируемых было пожелание оптимизации сроков вступительной кампании.

Заключение. В ходе вступительной кампании 2023 года были реализованы принципы привлечения мотивированной и талантливой молодежи в ВГМУ, а замечания, высказанные респондентами, могут быть учтены при проведении вступительной кампании в следующем году.

Ключевые слова: вступительная кампания, университетские олимпиады, целевая подготовка, абитуриенты, анкетирование.

Abstract.

Objectives. To study the results of the survey of applicants and their legal representatives about the problems of the 2023 admission campaign at VSMU and the ways to improve it.

Material and methods. We developed an author's questionnaire containing 10 questions divided into two blocks: questions 1-3 are intended to describe the respondents participating in the survey; questions 4-10 are used to study the attitude of the respondents to the innovations of the 2023 admission campaign at VSMU. The survey questions were published on

the Internet in the format of an online questionnaire. Digital data were processed using descriptive statistics and the Excel program of the Microsoft Office 10.0 software package.

Results. The majority out of 137 respondents supported the innovations of the 2023 admission campaign, the purpose of which was to increase the efficiency of selecting the most motivated and prepared applicants, attracting them to regional institutions of higher education, for subsequent employment in the regions, observing the principle of equal opportunities for getting higher education. To achieve this goal, university Olympiads in biology and chemistry were held at VSMU, the winners of which had the right to enrollment without entrance tests to study at budget places; the number of places for getting special higher education on the terms of targeted training in the specialties «Pediatrics» and «Dentistry» has been increased up to 80% of the admission control figures. The average score of the certificate of applicants enrolled in VSMU under the conditions of targeted training was 9.08 ± 0.57 , that of the winners of the university Olympiad made up 9.70 ± 0.39 . For the places allocated for organizations-customers of personnel of the Vitebsk region, 70.0-91.1% of applicants enrolled in the university on the terms of targeted training are natives of the Vitebsk region. The most frequent suggestion of the respondents was the wish to optimize the timing of the entrance campaign.

Conclusions. During the 2023 admission campaign, the principles of attracting motivated and talented youth to VSMU were implemented, and the comments made by respondents can be taken into account when conducting the entrance campaign next year.

Keywords: entrance campaign, university Olympiads, targeted training, applicants, questionnaire.

Введение

Основным нормативным документом, регламентирующим условия проведения вступительной кампании в учреждении образования «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет» (далее – Витебский государственный медицинский университет, ВГМУ) в 2023 году, были Правила приема лиц для получения общего высшего и специального высшего образования (далее – Правила приема), утвержденные Указом Президента Республики Беларусь 27.01.2022 № 23 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 03.01.2023 № 2 [1]). Нововведения, предусмотренные Правилами приема, имели целью повышение эффективности отбора мотивированных, подготовленных абитуриентов и привлечение их в региональные учреждения, обеспечивающие получение высшего образования для последующего трудоустройства в регионах при соблюдении принципа равных возможностей абитуриентов для получения высшего образования. В ВГМУ такими новациями были: (1) проведение университетских олимпиад [2] по биологии и по химии, победители которых, награжденные дипломами I, II и III степени, имели право на зачисление без вступительных испытаний для обучения на бюджетное место одной из специальностей («Лечебное дело», «Стоматология», «Фармация», «Педиатрия») в соответствии с Положением о порядке организации и проведения в 2022-2023 учебном году университетских олимпиад, победители которых

(дипломы I, II, III степени) имеют право зачисления без вступительных испытаний в учреждение образования «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»; (2) увеличение количества мест для получения специального высшего образования на условиях целевой подготовки по специальностям «Педиатрия» и «Стоматология» до 80% от контрольных цифр приема (КЦП) и проведение внутреннего вступительного испытания для абитуриентов, претендующих на зачисление на условиях целевой подготовки по биологии (для абитуриентов, участвующих в конкурсе на зачисление по одной из выбранных специальностей – «Лечебное дело», «Стоматология» или «Педиатрия») или по химии (для абитуриентов, претендующих на зачисление на специальность «Фармация»); (3) зачисление без вступительных испытаний победителей, награжденных дипломами I, II, III степени, третьего этапа республиканской олимпиады по учебным предметам «Биология» или «Химия» на бюджетные места как на условиях целевой подготовки, так и на нецелевые места.

Новые условия проведения конкурса и зачисления в ВГМУ обусловили необходимость проведения ширококомасштабной разъяснительной и профориентационной работы, с одной стороны, и налаживания «обратной связи» со всеми участниками вступительной кампании, с другой стороны, для оптимизации процесса набора абитуриентов на 1-й курс ВГМУ. В целях реализации п. 2 Плана мер по изучению эффективности работы системы образования, утвержденного Замести-

телем Премьер-министра Республики Беларусь И.В.Петришенко, в части, касающейся мониторинга организации вступительной кампании, в ВГМУ были проведены «круглый стол» по вопросам новаций вступительной кампании 2023 года с абитуриентами, их родителями и преподавателями, а также анонимное онлайн-анкетирование абитуриентов и их законных представителей.

Цель работы – изучить результаты анкетирования абитуриентов и их законных представителей о проблемах вступительной кампании в ВГМУ в 2023 году и путях совершенствования вступительной кампании.

Материал и методы

Была разработана авторская анкета, содержащая 10 вопросов, распределенных на два блока: вопросы 1-3 предназначались для описания участвующих в анкетировании респондентов; вопросы 4-10 использовались для изучения отношения анкетирзуемых к новациям вступительной кампании в ВГМУ в 2023 году. Вопросы анкеты были опубликованы в сети интернет в формате онлайн-анкеты, о чем респонденты были проинформированы в телеграм-канале «Приемная комиссия ВГМУ» официального сайта ВГМУ (www.vsmu.by). Полученные в результате анализа анкеты цифровые данные обрабатывали с использованием описательной статистики; для характеристики некоторых категорий абитуриентов, зачисленных в ВГМУ на 1-й курс в

2023 году, цифровые данные обрабатывали с помощью программы Excell пакета программ Microsoft Office 10.0 и представляли их в виде M±m.

Результаты и обсуждение

В анкетировании участвовали 137 респондентов, из которых 78,1% – женщины, 28,9% – мужчины. Респонденты были распределены по следующим категориям: абитуриенты, зачисленные на места на условиях целевой подготовки (38,0%); абитуриенты, поступающие на бюджетные нецелевые места (23,4%); абитуриенты, поступающие на платные места (19,7%)%; родители абитуриентов (10,9%). Кроме того, в анкетировании участвовали педагоги учреждений общего среднего образования (2 человека), победители университетской олимпиады, зачисленные в университет (4 человека), 1 абитуриент, планировавший поступать в ВГМУ, но подавший документы в другое учреждение образования, 1 обучающийся 10-го класса учреждения общего среднего образования, 1 студент университета, а также 2 абитуриента, не прошедшие по конкурсу в ВГМУ на условиях целевой подготовки. Возраст 65% анкетирзуемых составил 17 лет.

Результаты ответа на вопрос «Как Вы относитесь к проведению внутренних вступительных испытаний в университете для зачисления абитуриентов, поступающих на условиях целевой подготовки, в устной форме?» отражены на рисунке.

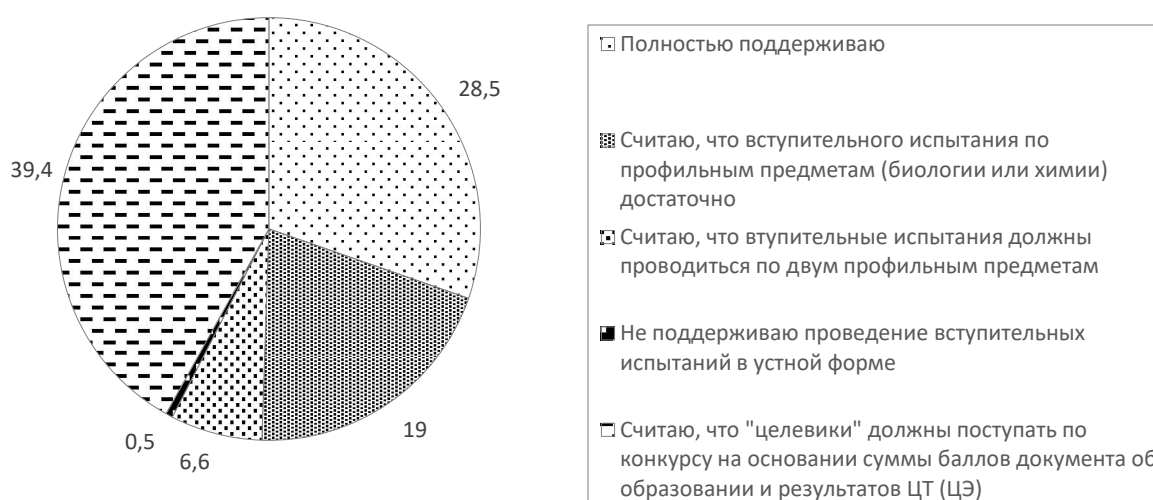


Рисунок – Распределение ответов респондентов на вопрос: «Как Вы относитесь к проведению внутренних вступительных испытаний в университете для зачисления абитуриентов, поступающих на условиях целевой подготовки, в устной форме?», % выбравших данный вариант ответа

Более половины опрошенных (54,1%) поддерживают проведение внутренних вступительных испытаний у абитуриентов, претендующих на зачисление на условиях целевой подготовки, причем 19% респондентов считают, что достаточно проводить вступительное испытание по одному предмету, а 6,6% опрошенных полагают, что вступительные испытания для конкурсного зачисления абитуриентов в университет на условиях целевой подготовки следует проводить по двум предметам вступительных испытаний. Примечательно, что, несмотря на активную разъяснительную работу, 13,1% респондентов не поддерживали проведение внутренних вступительных испытаний для конкурсного зачисления в университет на условиях целевой подготовки, а 39,4% анкетированных указали, что конкурс у абитуриентов, претендующих на эти места, должен проводиться по сумме баллов документа об образовании и результатов централизованного экзамена (централизованного тестирования) по предметам вступительных испытаний.

Отметим, что из 408 абитуриентов, сдававших вступительные испытания, 2 человека получили неудовлетворительные оценки (0-19 баллов) по предмету вступительного испытания «Биология», что составило 0,47% от общего количества, а 49% абитуриентов, зачисленных в ВГМУ на 1-й курс на условиях целевой подготовки, сдали вступительные испытания на 71 балл и выше (оценка выставлялась по 100-балльной шкале). Средний балл документа об образовании абитуриентов, зачисленных на условиях целевой подготовки, составил $9,08 \pm 0,57$, в т.ч. зачисленных по специальности Лечебное дело – $9,08 \pm 0,579$, по специальности Стоматология – $9,45 \pm 0,34$, по специальности Фармация – $9,36 \pm 0,57$, по специальности Педиатрия – $8,33 \pm 0,57$. Важно, что на места, выделенные для организаций-заказчиков кадров, расположенных в Витебской области, 70,0-91,1% лиц, зачисленных в университет на условиях целевой подготовки, являются уроженцами Витебской области.

Подавляющее большинство опрошенных (61,3%) отметили, что пятидесяти вопросов [3], разработанных Национальным институтом образования и размещенных на сайте Министерства образования (<https://edu.gov.by/abiturientu-2023/novatsii-2023-goda/tselevoiy-priem-2023/index.php>) для подготовки и проведения вступительных испытаний по предметам «Биология» и «Химия», было достаточно для подготовки и проведения

внутренних вступительных испытаний, а 19% опрошенных указали, что этих вопросов недостаточно, и их количество целесообразно увеличить. Кроме того, большинство опрошенных отметили, что в структуру билетов для вступительных испытаний по предметам «Биология» и «Химия» следует включить задачи (62,0 и 60,6% соответственно).

Более половины участвовавших в анкетировании лиц (50,4%) поддержали проведение университетских олимпиад [4, 5] по биологии и по химии, победители которых имеют право на зачисление в университет без вступительных испытаний. В 2023 году в таких олимпиадах в ВГМУ приняли участие 704 человека, а в их финал вышли 67 участников, и на 1-й курс бюджетной формы получения специального высшего образования подали документы и были зачислены без вступительных испытаний на основании п. 23 Правил приема 43 победителя университетских олимпиад по биологии и по химии, награжденных дипломами I, II, III степени, в том числе 32 абитуриента – на лечебный факультет, 8 – на фармацевтический факультет и 3 – на стоматологический факультет. Средний балл аттестата об общем среднем образовании этих победителей университетской олимпиады составил $9,70 \pm 0,39$, в т.ч. зачисленных на лечебный факультет – $9,69 \pm 0,30$, на фармацевтический факультет – $9,87 \pm 0,30$, на стоматологический факультет $9,87 \pm 0,20$. Из 43 зачисленных в ВГМУ победителей университетских олимпиад по биологии и по химии 46,5% награждены золотыми или серебряными медалями, а 18,6% из них также являются победителями заключительного или третьего этапов республиканской олимпиады по предметам профильных испытаний. Эти данные свидетельствуют о достаточно высоком уровне подготовки абитуриентов-победителей университетских олимпиад, зачисленных в ВГМУ без вступительных испытаний как по профильным предметам, так и по остальным общеобразовательным предметам и указывают на перспективность использования такого подхода для привлечения талантливой молодежи в региональные учреждения высшего образования. Кроме того, по решению ректората ВГМУ такие студенты в течение 1-го семестра будут получать надбавку к стипендии.

В 2023 году абитуриенты, поступающие на условиях целевой подготовки, должны были подать документы в приемную комиссию с 1 по 5 июня (без документа об образовании), затем в

период с 6 по 13 июня в ВГМУ проходили внутренние вступительные испытания, по 15 июня абитуриенты должны были предоставить в приемную комиссию документ об образовании, а зачисление на места на условиях целевой подготовки состоялось 16 июня. Сроки проведения вступительной кампании в университет на условиях целевой подготовки устроили 62,8% респондентов, а 13,1% опрошенных указали на необходимость их изменения таким образом, чтобы минимизировать количество посещений приемной комиссии.

Последний вопрос предлагаемой респондентам анкеты имел целью выяснение предложений по совершенствованию вступительной кампании в 2024 году, которые внесли 23,4% опрошенных. При этом 4,4% респондентов полностью поддержали действующие в 2023 году сроки вступительной кампании, алгоритм проведения конкурса и зачисления. Высказанные предложения были распределены по следующим основным категориям (табл.).

При анкетировании его единичные участники также предложили проводить консультации не накануне вступительного экзамена, а непосредственно в день его проведения, внедрить систему автоматизированного зачисления в ВГМУ, вернуться к прежним правилам приема в учреждения высшего образования, а также сократить продолжительность вступительной кампании на платные места (в 2023 году – с 17 июля по 9 августа).

Незначительная часть анketируемых (8,8%) отрицательно отнеслась к новациям вступительной кампании 2023 года в части, касающейся зачисления без вступительных испытаний победителей университетских олимпиад по биологии и по химии и увеличения количества мест на усло-

виях целевой подготовки. Эти респонденты отнесли к следующим категориям: абитуриенты, поступающие на нецелевые бюджетные места – 5 человек; родители абитуриентов – 2 человека; абитуриенты, поступающие на платные места – 2 человека; абитуриент, планировавший поступать в ВГМУ, но подавший документы в другое УВО; абитуриент, зачисленный в ВГМУ на условиях целевой подготовки; абитуриент, зачисленный на нецелевое бюджетное место – по 1 человеку. Несмотря на активную профориентационную и информационную работу, проводимую в ВГМУ в течение 2022-2023 учебного года, которая включала в себя более 200 мероприятий, требуется продолжение разъяснительной работы с потенциальными абитуриентами, их законными представителями, работниками учреждений общего среднего и среднего специального образования, представителями организаций-заказчиков кадров для привлечения в ВГМУ мотивированной, талантливой молодежи для повышения качества подготовки специалистов и закрепления их в регионах [6].

Заключение

Показано, что в ходе вступительной кампании 2023 года были реализованы принципы привлечения мотивированной и талантливой молодежи в ВГМУ, а замечания, высказанные респондентами, могут быть учтены при проведении вступительной кампании в следующем году.

Литература

1. Правила приема лиц для получения общего высшего и специального высшего образования : Указ Президента Респ. Беларусь, 27 янв. 2022 г., № 23 : в ред. Указа Президента Респ. Беларусь от 03.01.2023 г. // Право.

Таблица – Основные предложения анketируемых по изменению вступительной кампании в учреждения общего высшего и специального высшего образования в 2024 году

Суть предложения	% респондентов, внесших предложение
Оптимизировать сроки проведения вступительной кампании таким образом, чтобы абитуриенты к ее началу уже получили документы об образовании	10,2
Уменьшить количество мест на условиях целевой подготовки и мест для победителей университетских олимпиад	8,8
При проведении вступительных испытаний для абитуриентов, поступающих на условиях целевой подготовки, предусмотреть задачи и/или письменное задание в составе билетов для вступительных испытаний	2,2

- by [Электронный ресурс] : Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь / Нац. центр правовой инфор. Респ. Беларусь. Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=P32300002&p1=1>. Дата доступа: 13.10.2023.
- О проведении университетских олимпиад : постановление М-ва образования Респ. Беларусь, 12 авг. 2022 г., № 264 // Pravo.by [Электронный ресурс] : Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь / Нац. центр правовой инфор. Респ. Беларусь. Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22238704&p1=1>. Дата доступа: 13.10.2023.
 - Вопросы к вступительным экзаменам по целевым договорам // Министерство образования Республики Беларусь [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://edu.gov.by/abiturientu-2023/novatsii-2023-goda/tselevoy-priem-2023/index.php>. Дата доступа: 13.10.2023.
 - Головина, Т. Г. Предметные олимпиады как средство выявления и развития предметных способностей школьников / Т. Г. Головина // Упр. развитием образования. 2020. № 2. С. 46–48.
 - Олимпиада как способ мотивации к углубленному изучению предметов / С. Ф. Андрусенко [и др.] // Вестн. Северо-Кавказ. федер. ун-та. 2019. № 3. С. 125–131.
 - Латышева, В. Л. Необходимость и актуальность профориентационной работы вузов в современных условиях / В. Л. Латышева, Е. А. Федина // Тенденции развития науки и образования. 2021. Т. 76, Ч. 2. С. 28–32.

Поступила 09.10.2023 г.

Принята в печать 17.10.2023 г.

References

- Rules for admission of persons for general higher and special higher education: Ukaz Prezidenta Resp Belarus', 27 yanv 2022 g, № 23: v red Ukaza Prezidenta Resp Belarus' ot 03.01.2023 g. In: Nats tsentr pravovoi infor Resp Belarus'. Pravo.by: Nats pravovoi Internet-portal Resp Belarus'. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=P32300002&p1=1>. [Accessed 13th October 2023]. (In Russ.)
- On holding university Olympiads: postanovlenie M-va obrazovaniya Resp Belarus', 12 av. 2022 g, № 264. In: Nats tsentr pravovoi infor Resp Belarus'. Pravo.by: Nats pravovoi Internet-portal Resp Belarus'. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22238704&p1=1>. [Accessed 13th October 2023]. (In Russ.)
- Questions for entrance examinations for target contracts. In: Ministerstvo obrazovaniya Respubliki Belarus'. Available from: <https://edu.gov.by/abiturientu-2023/novatsii-2023-goda/tselevoy-priem-2023/index.php>. [Accessed 13th October 2023]. (In Russ.)
- Golovina TG. Subject Olympiads as a means of revealing and developing subject abilities of schoolchildren. Upr Razvitiem Obrazovaniya. 2020;(2):46-8. (In Russ.)
- Andrusenko SF, Filippova AM, Kulikova IK, Denisova EV, Kadanova AA. Olympiad as a way of motivation for in-depth study of subjects. Vestn Severo-Kavkaz Feder Un-ta. 2019;(3):125-31. (In Russ.)
- Latysheva VL, Fedina EA. Necessity and relevance of vocational guidance work of universities in modern conditions. Tendentsii Razvitiya Nauki Obrazovaniya. 2021;76(Ch 2):28-32. (In Russ.)

Submitted 09.10.2023

Accepted 17.10.2023

Сведения об авторах:

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

e-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Беляева Людмила Евгеньевна;

Е.А. Гусакова – к.б.н., доцент, декан факультета довузовской подготовки, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Н.Ю. Коневалова – д.б.н., профессор, проректор по учебной работе Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета;

А.Н. Чуканов – к.м.н., доцент, ректор Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета.

Information about authors:

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

e-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Lyudmila Eu. Belyaeva;

E.A. Gusakova – Candidate of Biological Sciences, associate professor, dean of the faculty of pre-university training, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

N.Yu. Konevalova – Doctor of Biological Sciences, professor, vice-rector for academic affairs of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

A.N. Chukanov – Candidate of Medical Sciences, associate professor, rector of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.5.96>

Эмоциональные типы студентов лечебного факультета ВГМУ

А.Л. Церковский, О.И. Гапова, Е.А. Скорикова, С.А. Петрович, О.А. Касьян,
М.А. Дерябина

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

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №5. – С. 96-101.

Emotional types of the medical students of VSMU

A.L. Tserkovsky, O.I. Gapova, E.A. Skorikova, S. A. Petrovich, O.A. Kasyan, M.A. Deryabina

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

Vestnik VGMU. 2023;22(5):96-101.

Резюме.

Цель исследования – изучить эмоциональные типы (ЭТ) студентов лечебного факультета ВГМУ и проанализировать их динамические и гендерные особенности.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 347 студентов лечебного факультета. Из них: студентов 2 курса – 127 человек (36 юношей и 91 девушка); 6 курса – 220 человек (46 юношей и 174 девушки). Изучение эмоциональных типов проводилось с помощью методики Р. Дэвидсона, Ш. Бегли «Экспресс-диагностика эмоционального типа».

Результаты. Сравнительный анализ показателей отдельных аспектов эмоциональных типов студентов 2 и 6 курсов лечебного факультета свидетельствует о более быстром восстановлении эмоциональных проявлений в процессе общения, о позитивном типе прогнозирования, о более высоком уровне осознания себя, о лучшем понимании контекста ситуации общения и о лучшей сосредоточенности на собеседнике студентов-шестикурсников. Данные особенности динамики ЭТ наиболее характерны для девушек. Динамические особенности эмоциональных типов студентов 2 курса лечебного факультета более четко выражены у юношей. Изучение ЭТ студентов лечебного факультета может свидетельствовать о позитивном изменении в процессе обучения эмоционального компонента их коммуникативной деятельности.

Заключение. Результаты исследования могут быть использованы в деятельности социально-педагогической и психологической службы, работе кураторов академических групп и тьюторов.

Ключевые слова: эмоциональное состояние, эмоциональные типы студентов лечебного факультета, ВГМУ.

Abstract.

Objectives. To study the emotional types (ET) of the medical students of VSMU and to analyze their dynamic and gender characteristics.

Material and methods. 347 students of the medical faculty took part in the study. Out of them there were 127 2nd-year students (36 boys and 91 girls); 220 6th-year students (46 boys and 174 girls). The study of the emotional types was carried out using the method of R. Davidson, S. Begley "Express diagnosis of emotional type".

Results. A comparative analysis of the indicators of certain aspects of the emotional type of the 2nd- and the 6th-year students of the medical faculty indicates a more rapid restoration of emotional manifestations in the process of communication, a positive type of forecasting, a higher level of self-awareness, a better understanding of the context of the communication situation and a better concentration on the interlocutor of the sixth-year students. These features of ET dynamics are most typical for girls. The dynamic features of ET of the second-year medical students are more clearly expressed in boys. The study of ET of the medical students may testify to the positive changes of the emotional component of their communicative activity during the learning process.

The results of the investigation can be used in the activities of socio-pedagogical and psychological services, the work of curators of academic groups and tutors.

Keywords: emotional state, emotional types of medical students, VSMU.

Введение

При организации коммуникативной деятельности (КД) особое место занимает эмоциональный компонент [1]. Именно он придает устойчивость коммуникативному контакту, чувствительность к ситуации общения, определяет степень взаимного внимания участников коммуникации.

Важной составляющей эмоционального компонента КД является эмоциональный тип человека (ЭТ) [2]. С нашей точки зрения, изучение ЭТ студентов лечебного факультета ВГМУ расширит наши представления как об эмоциональном компоненте КД, так и о самой КД будущих врачей.

В своем исследовании мы использовали концепцию Ричарда Дэвидсона об ЭТ [2]. ЭТ включает в себя шесть аспектов: аспект устойчивости, аспект прогнозирования, аспект социальной интуиции, аспект самосознания, аспект чувствительности к ситуации, а также аспект внимательности.

Аспект устойчивости свидетельствует о способности человека сохранять свое эмоциональное состояние или быстро его восстанавливать вне зависимости от факторов внешней среды.

В основе аспекта прогнозирования лежит позитивный или негативный характер прогноза человеком своего будущего поведения.

Аспект социальной интуиции связан со способностью человека понимать подтекст в поведении своего собеседника, то есть его чувства, мысли и переживания.

В аспекте самосознания находит свое проявление способность человека осознавать или скрывать от себя свой внутренний мир.

Способность человека «улавливать» контекст процесса общения, то есть различные объективные обстоятельства, сопровождающие коммуникацию, включает в себя аспект чувствительности к ситуации.

Наконец, аспект внимательности отражает способность человека сосредоточить фокус своего внимания на субъектах и объектах своей деятельности, в том числе и КД другого человека.

Цель исследования – изучить эмоциональные типы студентов лечебного факультета ВГМУ и проанализировать их динамические и гендерные особенности.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 347 студентов лечебного факультета. Из них: студентов 2

курса – 127 человек (36 юношей и 91 девушка); 6 курса – 220 человек (46 юношей и 174 девушки).

Изучение ЭТ проводилось с помощью методики Р. Дэвидсона, Ш. Бегли «Экспресс-диагностика эмоционального типа» [2].

Методика включает в себя 60 утверждений: по десять – на каждый аспект эмоционального типа. В каждом аспекте оценка в один балл или в нуль баллов производится по принципу «правда – неправда», а также с учетом соответствующего номера утверждения.

Кроме этого, полученная сумма баллов в зависимости от аспекта разделяется на три диапазона, отражающих степень выраженности характеристики конкретного аспекта эмоционального типа.

Для изучения динамических особенностей ЭТ нами были выбраны студенты 2 и 6 курсов лечебного факультета.

При выборе студентов 2 курса мы исходили, прежде всего, из того, что они прошли период социально-психологической адаптации к информационно-образовательному пространству ВГМУ, усвоили его специфику; освоили социальную роль «студент УО университетского типа». С нашей точки зрения, эти изменения могут более четко охарактеризовать эмоциональную сферу студента и отдельные аспекты его ЭТ.

Корректность данного исследования обеспечивается принадлежностью обеих выборок студентов к одному поколению, а также реализацией ими своей учебной деятельности в рамках одного информационного образовательного пространства.

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи компьютерных программ Microsoft Excel (из пакета Microsoft 2013), STATISTICA (версия 12). Достоверность различий между сравниваемыми группами признана значимой по критерию t (Стьюдента-Фишера) при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования ЭТ студентов лечебного факультета (ЛФ) 2-го (2ЛФ) и 6-го (6ЛФ) курсов отражены в таблице.

По нашему мнению, анализ отдельных аспектов ЭТ целесообразно проводить в рамках существующих дихотомий, то есть первой и третьей категорий каждого из аспектов.

Сравнительный анализ аспекта устойчивости

Таблица – Эмоциональные типы студентов 2 и 6 курсов лечебного факультета (%)

Аспекты	Характеристика / Баллы	Курсы					
		2ЛФ			6ЛФ		
		О	Ю	Д	О	Ю	Д
1. Устойчивости	медленно восстанавливаетесь (≥ 7)	27,6	22,2	29,7	24,1	8,7	27,0
	6–3	65,4	69,4	63,7	60,5	56,5	61,5
	быстро восстанавливаетесь (< 3)	7,0	8,4	6,6	15,4	34,8	11,5
2. Прогнозирования	позитивный тип (≥ 7)	66,9	63,9	68,1	78,2	73,9	79,3
	6–3	32,3	36,1	30,8	21,8	26,1	20,7
	негативный тип (< 3)	0,8	–	1,1	–	–	–
3. Социальной интуиции	развита социальная интуиция (> 7)	46,5	50,0	45,1	44,1	47,8	43,1
	7–4	51,9	47,2	53,8	50,9	45,7	52,3
	ближе к непонимающим (≤ 3)	1,6	2,8	1,1	5,0	6,5	4,6
4. Самосознания	Осознаете себя (≥ 8)	38,6	38,9	38,5	40,0	52,2	36,8
	7–3	60,6	61,1	60,4	56,8	43,5	60,3
	вы от себя скрыты (< 3)	0,8	–	1,1	3,2	4,3	2,9
5. Чувствительности к ситуации	вы не улавливаете контекст (< 3)	–	–	–	0,4	2,1	–
	7–3	42,5	38,9	43,9	32,3	28,3	33,3
	Очень хорошо улавливаете контекст (≥ 8)	57,5	61,1	56,1	67,3	69,6	66,7
6. Внимательности	Сосредоточенный (≥ 8)	31,5	33,3	30,8	47,3	47,8	47,1
	7–4	52,8	55,6	51,6	36,4	28,3	38,5
	несосредоточенный (≤ 3)	15,7	11,1	17,6	16,3	23,9	14,4

Примечание: О – общее количество студентов; Ю – юноши; Д – девушки.

свидетельствует о более медленном восстановлении эмоционального статуса у студентов 2ЛФ: в общей группе – 27,6% против 24,1%; у юношей – 22,2% против 8,7% ($p < 0,05$); у девушек – 29,7% против 27,0%. Наряду с этим отмечается более быстрое восстановление эмоциональных проявлений у студентов 6ЛФ: в общей группе – 15,4% против 7,0%; у юношей – 34,8% против 8,4% ($p < 0,01$); у девушек – 11,5% против 6,6%.

При сравнительном анализе аспекта прогнозирования выявляется преобладание позитивного типа у студентов 6ЛФ: в общей группе – 78,2% против 66,9%; у юношей – 73,9% против 63,9%; у девушек – 79,3% против 68,1%. Кроме этого, у студентов 6ЛФ негативный тип отсутствует вообще, а у студентов 2ЛФ отмечаются по негативному типу низкие показатели (в общей группе – 0,8%; у девушек – 1,1%).

Результаты изучения аспекта социальной интуиции свидетельствуют о лучшем понимании подтекста поведения своего собеседника студентами 2ЛФ. У них более развита социальная интуиция: в общей группе – 46,5% против 44,1%; у юношей – 50,0% против 47,8%; у девушек – 45,1% против 43,1%. Кроме этого, показатели социальной интуиции позволяют отнести студен-

тов 6ЛФ к категории «ближе к непонимающим»: в общей группе – 5,0% против 1,6% ($p < 0,05$); у юношей – 6,5% против 2,8%; у девушек – 4,6% против 1,1% ($p < 0,05$).

Анализ аспекта самосознания констатирует сложную закономерность. С одной стороны, отмечаются более высокие показатели осознания себя студентами 6ЛФ, главным образом, за счет юношей: в общей группе – 40,0% против 38,6%; у юношей – 52,2% против 38,9%; у девушек – 36,8% против 38,5%. С другой стороны, у студентов 6ЛФ констатируются более высокие показатели в категории «вы от себя скрыты»: в общей группе – 3,2% против 0,8% ($p < 0,05$); у девушек – 2,9% против 1,1%. У юношей 2ЛФ эта категория аспекта самосознания отсутствует.

Результаты изучения аспекта чувствительности к ситуации выявляют более выраженную способность понимать контекст процесса общения у студентов 6ЛФ: в общей группе – 67,3% против 57,5%; у юношей – 69,6% против 61,1%; у девушек – 66,7% против 56,1%. У студентов 2ЛФ отсутствует категория «вы не улавливаете контекст». Для студентов 6ЛФ эта категория слабо выражена: в общей группе – 0,4%; у юношей – 2,1%.

Сравнительный анализ аспекта внимательности указывает на сложный характер представленности этого аспекта у студентов 6ЛФ. С одной стороны, отмечаются более высокая способность сосредоточить фокус своего внимания на субъектах и объектах своей КД, в том числе и КД другого человека: в общей группе – 47,3% против 31,5%; у юношей – 47,8% против 33,3%; у девушек – 47,1% против 30,8%. С другой стороны, у студентов 6ЛФ выявляются и более высокие показатели в категории «несосредоточенный»: в общей группе – 16,3% против 15,7%; у юношей – 23,9% против 11,1%. Исключение составляют по этой категории показатели у девушек: – 14,4% против 17,6%.

При интерпретации анализа полученных данных необходимо использовать понятие «эмоциональные типы». Это понятие ввел Ричард Дэвидсон, по мнению которого ЭТ «...представляют собой совокупность эмоциональных реакций и переживаний, которые различны по своему виду, интенсивности и продолжительности» [2]. Он считает, что «...Как каждый человек имеет уникальные отпечатки пальцев и черты лица, так и у каждого из нас своя уникальная совокупность эмоциональных параметров, которые являются частью того, что мы собой представляем».

По нашему мнению, ЭТ существенно влияют на эмоциональный, когнитивный и поведенческий статус человека. Применительно к студенческой жизни они непосредственно оказывают влияние на межличностные отношения студентов, на эффективность их образовательной деятельности.

Кроме понятия «эмоциональные типы», при обсуждении полученных результатов необходимо учитывать и специфику поколения Z, к которому относятся студенты. Для данного поколения характерно сочетание выраженной потребности в общении с недостаточно развитыми коммуникативными навыками [3].

Мы считаем, что ЭТ наиболее ярко проявляют себя именно в коммуникативной деятельности, где необходимо сосредоточиться на собеседнике, хорошо понимать контекст коммуникации, уметь реконструировать внутренний мир своего визави, обладать способностью прогнозировать свое поведение в процессе общения с другим человеком.

Для более глубокого понимания результатов данного исследования целесообразно обратиться к ранее полученным нами данным в предыдущих публикациях.

В нашем исследовании эмоциональных барьеров в межличностном общении студентов лечебного и фармацевтического факультетов была выявлена «позитивная тенденция показателей, отражающих процесс саморегуляции в общении, которая в большей степени свойственна студентам лечебного факультета, так как у них выявлены наиболее высокие показатели «не выраженности помех»» [4].

Учитывая тот факт, что эмоциональные барьеры в межличностном общении определенным образом характеризуют эмоциональные проявления человека в общении, мы можем экстраполировать вывод этого исследования на результаты изучения ЭТ студентов лечебного факультета. Установленные в настоящем исследовании закономерности шести аспектов эмоциональных типов косвенно указывают на то, что выявленный ранее позитивный характер процесса саморегуляции в межличностном общении обусловлен, главным образом, студентами 6ЛФ. Это подтверждается сравнительным анализом ЭТ 2ЛФ и 6ЛФ. Для студентов 6ЛФ выявлены следующие закономерности: более быстрое восстановление эмоциональных проявлений; позитивный тип прогнозирования, более высокий уровень осознания себя, лучшее понимание контекста ситуации общения и лучшая сосредоточенность. Относительно гендерных различий данные особенности отдельных аспектов ЭТ в большей степени характерны для девушек.

Что касается студентов 2ЛФ, то более высокие показатели по отдельным аспектам ЭТ выявляются у юношей.

Общий анализ ЭТ свидетельствует о наличии одного противоречия. Это касается аспекта «социальная интуиция». Полученные результаты указывают на лучшее понимание подтекста поведения своего собеседника студентами 2ЛФ. В данном случае нам могут помочь результаты предыдущих исследований [5, 6].

Так, в изучении коммуникативных позиций в общении студентов лечебного факультета мы выявили среди студентов 2ЛФ преобладание детской («зависимой») позиции [5]. Данная позиция затрудняет понимание подтекста поведения собеседника. Ее можно рассматривать как проявление инфантильности, недостаточной зрелости при организации и осуществлении коммуникативного поведения.

При исследовании представлений о собственной коммуникативной деятельности сту-

дентов лечебного факультета нами был выявлен более позитивный характер отношений к своей коммуникативной деятельности студентов 2ЛФ [6]. В контексте изучения ЭТ мы рассматриваем данный факт как переоценку своей коммуникативной деятельности студентами 2ЛФ.

Таким образом, преобладание у студентов 2ЛФ в процессе общения детской позиции, а также наличие позитивного отношения к своему поведению в коммуникации с другим человеком могут убедить их в том, что они хорошо понимают собеседника, то есть обладают «социальной интуицией».

Кроме этого, в нашем предыдущем исследовании эмпатии студентов 2ЛФ и 6ЛФ был выявлен более высокий ее уровень у студентов 6ЛФ [7]. С нашей точки зрения, склонность к сопереживанию и сочувствию собеседнику необходимо рассматривать как интегральный показатель ЭТ. Это, в свою очередь, находит свое логическое отражение в результатах настоящего исследования.

В целом, полученные результаты исследования ЭТ студентов лечебного факультета свидетельствуют о позитивном влиянии информационного образовательного пространства ВГМУ на поступательное развитие у студентов их эмоционального компонента КД.

По нашему мнению, сосредоточение внимания на собеседнике, хорошее понимание контекста коммуникации, умение реконструировать внутренний мир собеседника, способность прогнозировать свое поведение в коммуникации с другим человеком могут формироваться и развиваться только в процессе непосредственного, «живого» общения. Поэтому мы рекомендуем сотрудникам социально-педагогической и психологической службы, кураторам академических групп и тьюторам в работе со студентами затрагивать вопросы «цифровой гигиены», то есть вопросы разумного сокращения времени пребывания студентов в интернет-пространстве.

Заключение

1. Анализ результатов исследования ЭТ студентов 2ЛФ и 6ЛФ указывает на позитивный характер изменений отдельных аспектов ЭТ в процессе обучения:

1) для студентов 6ЛФ ЭТ характеризуется более быстрым восстановлением эмоциональных проявлений; позитивным типом прогнозирования, более высоким уровнем осознания себя, луч-

шим пониманием контекста ситуации общения и лучшей сосредоточенностью на собеседнике;

2) выявленные у студентов 6ЛФ особенности динамики показателей ЭТ наиболее характерны для девушек;

3) результаты, указывающие на лучшее понимание подтекста поведения своего собеседника студентами 2ЛФ, могут быть обусловлены преобладанием детской позиции в коммуникации, позитивным характером отношений к своей коммуникативной деятельности и ее переоценкой;

4) в качестве гендерных особенностей ЭТ студентов 2ЛФ необходимо отметить более высокие показатели по отдельным аспектам ЭТ у юношей.

2. Изучение ЭТ студентов лечебного факультета может свидетельствовать о развитии в процессе обучения их эмоционального компонента КД.

3. Результаты исследования могут быть использованы в деятельности социально-педагогической и психологической службы, работе кураторов академических групп и тьюторов.

Литература

1. О подготовке к коммуникативной деятельности студентов ВГМУ / А. Л. Церковский [и др.] // Вестн. фармации. 2020. № 4. С. 100–104.
2. Дэвидсон, Р. Эмоциональная жизнь мозга / Р. Дэвидсон, Ш. Белли. Санкт-Петербург : Питер, 2017. 256 с.
3. Курпатов, А. В. Счастливый ребенок. Универсальные правила / А. В. Курпатов. Санкт-Петербург : ИД КАПИ-ТАЛ, 2019. 350 с.
4. Сравнительная характеристика эмоциональных барьеров в межличностном общении студентов лечебного и фармацевтического факультетов ВГМУ / А. Л. Церковский [и др.] // Вестн. фармации. 2022. № 4. С. 99–103.
5. К вопросу о коммуникативных позициях в общении студентов лечебного факультета ВГМУ / А. Л. Церковский [и др.] // Вестн. ВГМУ. 2022. Т. 21, № 2. С. 7–19.
6. Особенности представлений студентов лечебного факультета ВГМУ о собственной коммуникативной деятельности / А. Л. Церковский [и др.] // Вестн. ВГМУ. 2023. Т. 22, № 2. С. 101–106.
7. Об особенностях способности к эмпатии студентов лечебного факультета ВГМУ / О. И. Гапова [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации [Электронный ресурс] : материалы 78-й науч. сес. ВГМУ, Витебск, 25-26 янв. 2023 г. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Витебский гос. мед. ун-т. Витебск : ВГМУ, 2023. 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Загл. с экрана.

Поступила 09.10.2023 г.

Принята в печать 17.10.2023 г.

References

1. Tserkovskiy AL, Skorikova EA, Gapova OI, Petrovich SA, Vozmitel II, Kasyan OA. On preparation for communicative activity of VSMU students. *Vestn Farmatsii*. 2020;(4):100-4. (In Russ.)
2. Devidson R, Begli Sh. The emotional life of the brain. St. Petersburg, RF: Piter; 2017. 256 p. (In Russ.)
3. Kurpatov AV. A happy child. Universal rules. St. Petersburg, RF ID KAPITAL; 2019. 350 p. (In Russ.)
4. Tserkovskiy AL, Gapova OI, Skorikova EA, Petrovich SA, Kasyan OA, Deryabina MA. Comparative characterization of emotional barriers in interpersonal communication of students of medical and pharmaceutical faculties of VSMU. *Vestn Farmatsii*. 2022;(4):99-103. (In Russ.)
5. Tserkovskiy AL, Gapova OI, Skorikova EA, Petrovich SA. To the question of communicative positions in communication of students of medical faculty of VSMU. *Vestn VGMU*. 2022;21(2):7-19. (In Russ.)
6. Tserkovskiy AL, Gapova OI, Skorikova EA, Petrovich SA. Features of representations of students of medical faculty of VSMU about their own communicative activity. *Vestn VGMU*. 2023;22(2):101-6. (In Russ.)
7. Gapova OI, Tserkovskiy AL, Petrovich SA, Skorikova EA, Kasyan OA, Deryabina MA. On the peculiarities of the ability to empathy of students of medical faculty of VSMU. V: *M-vo zdravookhraneniya Respubliki Belarus'*, Vitebskii gos med un-t. *Dostizheniya fundamen-tal'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 78-i nauch ses VGMU*, Vitebsk, 25-26 yanv 2023 g. Vitebsk, RB: VGMU, 2023. 1 elektron opt disk (CD-ROM). *Zagl s ekrana*. (In Russ.)

Submitted 09.10.2023

Accepted 17.10.2023

Сведения об авторах:

А.Л. Церковский – к.м.н., доцент, зав. кафедрой психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

e-mail: Tserkovsky.vsmu@gmail.com – Церковский Александр Леонидович;

О.И. Гапова – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Е.А. Скорикова – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

С.А. Петрович – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

О.А. Касьян – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

М.А. Дерябина – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

A.L. Tserkovsky – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Psychology and Pedagogy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

e-mail: Tserkovsky.vsmu@gmail.com – Alexander L. Tserkovsky;

O.I. Gapova – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

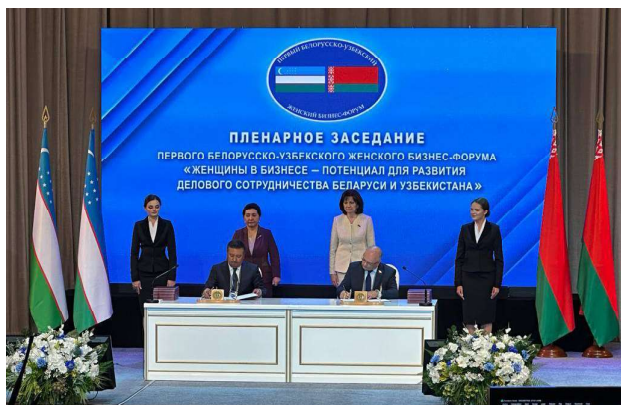
E.A. Skorikova – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

S.A. Petrovich – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

O.A. Kasyan – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

M.A. Deryabina – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Соглашение о сотрудничестве между ВГМУ и Самаркандским государственным медицинским университетом



6 сентября 2023 года в Национальной библиотеке Беларуси под руководством Председателя Совета Республики Национального собрания Республики Беларусь Натальи Кочановой и Председателя Олий Мажлиса Республики Узбекистан Танзилы Нарбаевой прошло пленарное заседание первого Белорусско-узбекского женского бизнес-форума на тему «Женщины в бизнесе – потенциал для развития делового сотрудничества Беларуси и Узбекистана».

В рамках пленарного заседания форума ректорами ВГМУ Алексеем Чукановым и Самаркандского государственного медицинского университета Жасуром Ризаевым подписано Соглашение о сотрудничестве. Форум позволил наладить контакты с узбекскими коллегами, обсудить перспективы сотрудничества и поделиться опытом.

Со стороны ВГМУ в форуме также приняли участие проректор по международным связям и организационно-правовой работе Денис Лиц и начальник управления международных и межрегиональных связей ВГМУ Елена Шарыхина.

Визит представителей рекрутинговой фирмы IMC Education в ВГМУ



12 сентября 2023 года в ВГМУ прошла рабочая встреча руководства университета в лице проректора по международным связям и организационно-правовой работе Дениса Лица, начальника управления международных и межрегиональных связей Елены Шарыхиной, начальника отдела международных связей Анны Пчелинцевой с директором рекрутинговой фирмы IMC Education (Шри-Ланка).

Во время рабочей встречи обсуждались вопросы наращивания экспорта образовательных услуг и привлечения студентов из числа граждан Шри-Ланки, а также Индии и Пакистана на обучение в ВГМУ.

Делегация ВГМУ на XVII съезде хирургов Республики Беларусь и научно-практической конференции «Хирургия Беларуси – состояние и развитие»

12-13 октября в Могилеве проходил XVII съезд хирургов Республики Беларусь и научно-практическая конференция «Хирургия Беларуси – состояние и развитие».

В работе форума приняла участие делегация ВГМУ во главе с заведующим кафедрой госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, доктором медицинских наук, профессором Анатолием Щастным.

С приветственным словом к участникам мероприятия обратились Первый заместитель министра здравоохранения Республики Беларусь Елена Кроткова, заместитель председателя Могилевского облисполкома Валерий Малашко, директор Минского НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии, д.м.н., профессор Олег Руммо, заместитель председателя Белорусского профсоюза работников здравоохранения Елена Латушкина и другие.

В программе – проблемные вопросы в области гепатобилиарной хирургии, трансплантологии, хирургической гастроэнтерологии, колопроктологии, микрохирургии, сосудистой, торакальной, бариатрической хирургии, хирургической инфекции, новых лечебно-диагностических технологий, геронтологические аспекты в плановой и экстренной хирургии.

Научно-практическая конференция с международным участием «Функциональная оториноларингология»

5-6 октября 2023 года на базе учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Функциональная оториноларингология» при поддержке ректора ВГМУ Чуканова А.Н. и начальника главного управления по здравоохранению Вишневецкого М.Л.

Научно-практическая конференция была посвящена актуальной проблеме современной медицины – функциональной диагностике и лечению заболеваний верхних дыхательных путей и уха, новым технологиям в оториноларингологии, отоневрологии и нейроларингологии, современным аспектам медицинской профилактики заболеваний ЛОР-органов.

Конференцию открыл заместитель начальника главного управления по здравоохранению Витебского облисполкома Касперович Николай Николаевич, отметив важность научных исследований, которые находят свое практическое воплощение для улучшения качества и доступности медицинской помощи.

Второй день конференции открыл заместитель главного врача по медицинской части УЗ «ВГКБ №1», главный внештатный оториноларинголог Витебской области Кулякин Е.В. Он подчеркнул актуальность проблемы диагностики и лечения заболеваний ЛОР-органов, поблагодарил делегатов конференции за участие в мероприятии, подчеркнул, что конференция объединяет специалистов, интересующихся заболеваниями ЛОР-органов, способствуя обмену опытом между оториноларингологами и представителями смежных специальностей.

При подведении итогов конференции не только обсуждались итоги двух дней конференции, но и приняты конкретные рекомендации по дальнейшей разработке клинических аспектов диагностики и лечебной тактики патологии ЛОР-органов. Основные задачи конференции достигнуты, а именно практикоориентированный подход, разбор клинических случаев, живая хирургия.

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 17.10.2023 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ.л. 12,33.

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.

