



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

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

Vestnik of Vitebsk State Medical University

Peer-reviewed scientific-practical journal

2017
Том 16
№1



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 16

№1

2017

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

Рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 2002 году.

Учредитель и издатель – Учреждение образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»

Главный редактор:

Щастный Анатолий Тадеушевич – д.м.н., профессор.

Редакционная коллегия:

Алексанин С.С. – д.м.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;
Бекиш В.Я. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Бузук Г.Н. – д.ф.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Бурак И.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Глушанко В.С. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Деркач Ю.Н. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Жданова О.Б. – д.б.н., профессор, г.Киров, Россия;
Жебентяев А.И. – д.ф.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Кабанова С.А. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Козловский В.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Коневалова Н.Ю. – зам. главного редактора, д.б.н., профессор,
г.Витебск, Беларусь;
Коноров М.Р. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Косых А.А. – д.м.н., профессор, г.Киров, Россия;
Кугач В.В. – к.ф.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Кунцевич З.С. – д.пед.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Луд Н.Г. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Наркевич И.А. – д.ф.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;
Пиманов С.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Прищепа И.М. – д.б.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Подпалов В.П. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Семенов В.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Снежицкий В.А. – д.м.н., профессор, г.Гродно, Беларусь;
Сучков И.А. – д.м.н., доцент, г.Рязань, Россия;
Сушков С.А. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Усович А.К. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Холод В.М. – д.б.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Чернявский Ю.П. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь.

Редакционный совет:

Аболмасов Н.Н. – д.м.н., профессор, г.Смоленск, Россия;
Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Алексеев Ю.В. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Басявичюс Р.В. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Бяловский Ю.Ю. – д.м.н., профессор, г.Рязань, Россия;
Власов Т.Д. – д.м.н., профессор, г.Санкт-Петербург,
Россия;
Генералов И.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Краснюк И.И. – д.ф.н., профессор, г.Москва, Россия;
Кубилюс Р.З. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Кулик С.П. – к.филос.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Лабанаускас Л.В. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Лея М.Ю. – член-корр. ЛАН, д.м.н., профессор, Латвия;
Литвяков А.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Лысенко И.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Львов А.Н. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Любаковская Л.А. – к.б.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Маланчук В.А. – д.м.н., профессор, г.Киев, Украина;
Матлавска И. – профессор, г. Познань, Польша;
Мрочек А.Г. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Новиков Д.К. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Новикова В.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Осочук С.С. – д.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Пискун Д.В. – к.м.н., г.Бад-Гарцбург, Германия;
Сиврев Д.П. – д.м.н., профессор, г.Стара Загора, Болгария;
Титов Л.П. – д.м.н., профессор, г. Минск, Беларусь;
Цыркунов В.М. – д.м.н., профессор, г. Гродно, Беларусь;
Чумак А.Г. – д.б.н., профессор, г. Минск, Беларусь;
Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь.

Секретариат:

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

Адрес редакции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. +375 (212) 26-10-93, <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)

© Витебский государственный медицинский университет, 2017

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

VESTNIK of Vitebsk State Medical University

(Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta)

Vol. 16

No. 1

2017

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

Peer-reviewed scientific-practical journal. Founded in 2002.

The founder and publisher – Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»

Editor-in-chief:

Shchastny Anatoly Tadeushevich – PhD, MD (Medicine), professor.

Editorial board:

Aleksanin S.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Bekish V.Ya. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Buzuk G.N. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Belarus;
Burak I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Glushanko V.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Gorodetskaya I.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Derkach Yu.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Zhdanova O.B. – PhD, MD (Biology), professor, Russia;
Zhebentyaev A.I. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Belarus;
Kabanova S.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Kozlovsky V.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Konevalova N.Yu. – PhD, MD (Biology), professor,
deputy editor-in-chief, Belarus;
Konorev M.R. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Kosykh A.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Kugach V.V. – PhD (Pharmacy), associate professor, Belarus;
Kuntsevich Z.S. – PhD, MD (Pedagogy), associate professor, Belarus;
Lud N.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Narkevich I.A. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Russia;
Pimanov S.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Prishchepa I.M. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Podpalov V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Semenov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Snezhitskiy V.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus
Suchkov I.A. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Russia;
Sushkov S.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Usovich A.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Kholod V.M. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Chernyavsky Yu.P. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus.

Editorial council:

Abolmasov N.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Adaskevich V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Alekseyenko Yu.V. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Basyavichus R.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;
Byalovsky Yu.Yu. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Vlasov T.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Generalov I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Krasnyuk I.I. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Russia;
Kubilyus R.Z. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;
Kulik S.P. – PhD (Philosophy), associate professor, Belarus;
Labanauskas L.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;
Leya M.Yu. – PhD, MD (Medicine), professor, Latvia;
Litvyakov A.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lysenko I.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lvov A.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Lyubakovskaya L.A. – PhD (Biology), associate professor, Belarus;
Malanchuk V.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Ukraine;
Matlavskaya I. – professor, Poland;
Mrochek A.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Myadelets O.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Novikov D.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Novikova V.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Osochuk S.S. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Belarus;
Piskun D.V. – PhD (Medicine), Germany;
Sivrev D.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Bulgaria;
Titov L.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Tsykunov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Chumak A.G. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Yupatov G.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus.

Secretariate:

Bebeshko I.A.; Esipova L.V.; Kadushko R.V., PhD (Philology), associate professor; Ksenidi I.D.; Lapuseva I.N.;
Floryanu I.A., PhD (Philology), associate professor.

Editorial office: 210023, Vitebsk, Frunze ave., 27, phone: (0212) 26-10-93, <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.

© Vitebsk State Medical University, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Асирян Е.Г., Новиков П.Д., Голубева А.И.
Иммуномодулирующая терапия бронхиальной астмы с использованием методов физиотерапии

Биохимия

Осочук С.С.
Влияние льняного масла на спектр жирных кислот сфингомиелинов и фосфатидилхолинов мембран эритроцитов спортсменов циклических видов спорта

Физиология

Городецкая И.В., Масюк Н.Ю.
Влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на резистентность эмали и дентина к кариесу, стрессу и их сочетанию

Внутренние болезни

Поплавец Е.В.
Оценка показателей трансформирующего фактора роста бета 1 и кортизола в сыворотке крови юношей и молодых мужчин при гастродуоденальной патологии

Кардиология

Лоллини В.А., Науменко А.А.
Нестатистические подходы к анализу сердечного ритма

Инфекционные болезни

Усыченко Е.Н., Усыченко Е.М., Бажора Ю.И.
Состояние иммунного статуса и полиморфизм генов цитокинов IL-10, IL-4, TNF у пациентов с хроническим гепатитом С в зависимости от степени фиброза

Онкология

Хоружик С.А.
Может ли магнитно-резонансная томография всего тела заменить рентгеновскую компьютерную томографию, остеосцинтиграфию и биопсию при диагностике поражения костного мозга у пациентов с лимфомой? Сравнение диагностической и экономической эффективности

CONTENTS

Review

7 Asiryan E.G., Novikov P.D., Golubeva A.I.
Immunomodulatory therapy for bronchial asthma with the use of physiotherapeutic methods

Biochemistry

16 Asachuk S.S.
The effect of flaxseed oil on the spectrum of fatty acids of sphingomyelins and phosphatidylcholines of erythrocytes membranes in sportsmen

Physiology

23 Gorodetskaya I.V., Masyuk N.Y.
The influence of iodine-containing thyroid hormones on the resistance of the enamel and dentin to caries, stress and their combination

Internal medicine

33 Poplavets E.V.
The evaluation of transforming growth factor beta 1 and cortisol parameters in the blood serum of youths and young adult males with gastroduodenal pathology

Cardiology

44 Lollini V.A., Naumenko A.A.
Non-statistical approaches to the analysis of cardiac rhythm

Infectious diseases

50 Usychenko E.N., Usychenko E.M., Bazhora Y.I.
Immune status and gene polymorphism of cytokines IL-10, IL-4, TNF in patients with chronic hepatitis C depending on the degree of fibrosis

Oncology

59 Kharuzhyk S.A.
Can whole body magnetic resonance imaging replace X-ray computed tomography, bone scan and biopsy in the diagnosis of bone marrow involvement in patients with lymphoma? Comparison of their diagnostic and economic effectiveness

Лучевая диагностика, лучевая терапия		Radiodiagnosis and radiotherapy	
Бондаренко В.М., Пиманов С.И., Макаренко Е.В.	71	Bondarenko V.M., Pimanov S.I., Makarenko E.V.	
Ультразвуковая диагностика висцерального ожирения		Ultrasound diagnosing of visceral adiposity	
Кожные и венерические болезни		Skin and venereal diseases	
Тихоновская И.В., Лесничая О.В.	80	Tikhonovskaya I.V., Lesnichaya O.V.	
Патоморфологические проявления гнездной алопеции		Pathomorphological manifestations of alopecia areata	
Стоматология		Dentistry	
Сахарук Н.А., Луцкевич И.В., Еленская Ю.Р.	88	Sakharuk N.A., Lutskevich I.V., Elenskaya Y.R.	
Особенности анатомии жевательной группы зубов в зависимости от половой принадлежности		The peculiarities of the anatomical structure of the grinding teeth depending on sex assignment	
Карпук И.Ю.	94	Karpuk I.Y.	
Алгоритмы оказания стоматологической помощи пациентам с непереносимостью стоматологических материалов		Algorithms of providing dental care for patients with intolerance to dental materials	
Карпук И.Ю., Глушанко В.С., Варганов В.В.	102	Karpuk I.Y., Glushanko V.S., Varganov V.V.	
Медико-организационные резервы повышения эффективности стоматологической помощи пациентам с непереносимостью стоматологических материалов		Medico-organizational reserves for increasing the efficiency of stomatologic aid for patients with intolerance to dental materials	
Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела		Technology of drugs production. Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy. Organization of pharmacy	
Пинкевич В.А., Кисличенко А.А., Новосел Е.Н., Кисличенко В.С.	111	Pinkevych V.A., Kyslychenko A.A., Novosel E.N., Kyslychenko V.S.	
Исследование полисахаридов пармелии жемчужной слоевищ		The study of Parmelia thalluses polysaccharides	
Юбилей		Jubilee	
К юбилею Владимира Михайловича Козина. 70 лет со дня рождения	117	To the 70-th anniversary of V.M. Kozin	
Щастный А.Т., Сушков С.А., Луд Н.Г., Соболевская И.С.	120	Shchastny A.T., Sushkov S.A., Lud N.G., Sobolevskaya I.S.	
Исторические аспекты и перспективы развития научно-исследовательской работы студентов в ВГМУ (к юбилею студенческого научного общества)		Historical aspects and prospects for the development of students' scientific-research work in VSMU (to the anniversary of the students' scientific)	
Новости	125	News	
Правила для авторов	132	Instructions for authors	

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ФИЗИОТЕРАПИИ

АСИРЯН Е.Г.*, НОВИКОВ П.Д.*, ГОЛУБЕВА А.И.**

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

**УЗ «Витебский областной детский клинический центр» Областная клиническая детская больница, г. Витебск, Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №1. – С. 7-15.

IMMUNOMODULATORY THERAPY FOR BRONCHIAL ASTHMA WITH THE USE OF PHYSIOTHERAPEUTIC METHODS

ASIRYAN E.G.*, NOVIKOV P.D.*, GOLUBEVA A.I.**

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

**Vitebsk Regional Children's Clinical Centre, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(1):7-15.

Резюме.

Авторами статьи изучены и обобщены имеющиеся в литературе материалы и собственные результаты об эффективности использования лазера, ультразвука, крайневысокочастотного излучения при бронхиальной астме в качестве средств иммунокоррекции. Изложены и обобщены данные об иммуномодулирующих эффектах лазерного излучения, его влиянии на различные звенья иммунитета, реакции клеток иммунной системы, а также на факторы неспецифической и специфической резистентности. Проанализирована имеющаяся в литературе информация о воздействии крайневысокочастотного излучения на систему иммунитета, о возможностях его иммунокорректирующего воздействия. Анализируются данные об ультразвуковом воздействии на иммунологические показатели, о методах, применяемых в медицине с использованием волн ультразвуковой природы. Представленная в статье информация расширяет представление о возможностях применения физиотерапевтических методов лечения, об их влиянии на иммунный статус.

Ключевые слова: лазер, крайневысокочастотные волны, ультразвук, астма.

Abstract.

The available literature materials and the authors' own results on the effectiveness of the use of laser, ultrasound, waves of extremely high frequency in bronchial asthma as immunocorrection means have been studied and summarized in this article. Data on the immunomodulatory effects of laser radiation, its influence on various links of immune response of the immune system cells, as well as on the factors of specific and nonspecific resistance have been presented and summarized. The available information from different literature sources about the impact of the waves of extremely high frequency on the immune system, and the possibilities of their immunocorrective action has been reviewed. Data about ultrasonic influence on the immunological parameters, methods applied in medicine with the use of waves of ultrasonic nature have been analyzed. The information presented in this article enhances the understanding of the possibilities of the use of physiotherapeutic methods of treatment, their impact on the immune status.

Key words: laser, extremely high frequency waves, ultrasound, asthma.

Бронхиальная астма – это хроническое заболевание, требующее длительного меди-

каментозного лечения, которое зависит от тяжести заболевания. Базисная терапия на-

значается с целью воздействия на аллергический воспалительный процесс в дыхательных путях, для достижения стойкой ремиссии заболевания и профилактики осложнений [1, 2]. Пациенты с бронхиальной астмой вынуждены длительно пользоваться большим количеством медикаментозных средств, что часто приводит к аллергическим реакциям и другим побочным эффектам. Поэтому возникает необходимость разработки новых, эффективных методов лечения с патогенетической направленностью, что будет способствовать сокращению использования лекарственных средств [3, 4].

Недостаточность механизмов регуляции иммунного ответа лежит в основе патогенеза бронхиальной астмы, в связи с чем разработка и применение иммунокорректирующих методов являются актуальными и обоснованными. Физические факторы способны изменять иммунологическую реактивность организма путем непосредственного воздействия на лимфоидную ткань или опосредованно через нервную и эндокринную системы [5, 6]. При лекарственной аллергии, развитии побочных эффектов возникает необходимость сократить применение лекарственных средств. При этом иммунокоррекция физическими факторами будет являться эффективным и, возможно, единственным методом устранения иммунологических нарушений [7].

Таким образом, рациональное сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов лечения, включение в лечебно-реабилитационную программу средств физиотерапии приводит к сокращению использования лекарственных средств, позволяет значительно улучшить состояние пациента [8, 9].

Иммуномодулирующее действие физических факторов

Лазеротерапия – это использование с лечебно-профилактическими целями низкоэнергетического лазерного излучения, которое является электромагнитным излучением оптического диапазона [10]. Влияние этого физического фактора на иммунную систему зависит от исходных значений и носит модулирующий характер. Исходно низкий уровень увеличивается до средних величин, высокие же показатели снижаются до нормальных показателей

[11]. Лазерное излучение является неспецифическим биостимулятором репаративных и обменных процессов в различных тканях, обладает антиоксидантным и стабилизирующим эффектом на мембраны клеток [10, 12]. Под влиянием лазерного излучения происходит активизация процессов в лимфоидной ткани [13]. Предполагается, что в организме присутствуют специфические рецепторы, ответственные за восприятие информации физических факторов, в анализе которой основная роль принадлежит иммунной системе [10]. На основании результатов различных исследований можно предположить, что основными точками приложения лазерного излучения являются поверхностная мембрана клетки с ее рецепторами, клеточные центросомы и ферменты гексозомонофосфатного шунта, что и обуславливает иммуномодулирующий эффект этого излучения [7, 14]. Лазерное излучение способствует активации ядерного аппарата, системы ДНК-РНК-белок [15]. Повышение продукции активных форм кислорода в крови происходит под влиянием внутривенного лазерного облучения крови [16].

Установлен избирательный эффект излучения He-Ne-лазера на транскрипционную функцию Т-лимфоцитов по сравнению с В-лимфоцитами [17, 18].

Лазерное излучение малой интенсивности повышает активность факторов неспецифической и специфической резистентности, таких как белков системы комплемента, интерферонов, лизоцима, повышение фагоцитарной активности клеток [19].

Данный физический фактор влияет на специфические иммунные реакции, а также антителообразующие клетки, усиливает синтез иммуноглобулинов, особенно классов G и A, усиливает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, способствует повышению функциональной активности Т-лимфоцитов [5]. Низкое реагирование на лазерное излучение характерно для хелперно-индукторных клеток, при этом наблюдается стимуляция Т-супрессоров. Под воздействием лазерного излучения возрастает функциональная активность мононуклеарных фагоцитов, снижается накопительная способность нейтрофильных гранулоцитов [17].

Иммуномодулирующее действие относится к основным лечебным эффектам КВЧ-излучения, однако механизмы влияния на им-

мунную систему до конца не изучены [20, 21]. Терапевтическое действие КВЧ-волн на организм зависит от исходного состояния: так, при нормальных лабораторных данных влияние отсутствует, при сниженных показателях иммунной системы данный физический фактор способствует их нормализации. Реакция различных звеньев иммунной системы на микроволновое облучение зависит от локализации воздействия, продолжительности и кратности излучения [11]. Устранение сдвигов в иммунной системе, связанное с угнетением отдельных звеньев Т- и В-клеточного иммунитета, наблюдается под воздействием КВЧ-излучения. Селективная активация Т-супрессоров при действии микроволн связана с наличием морфофункциональных различий между Т-супрессорами и Т-хелперами, так как установлено, что рецепторы Т-супрессоров более прочно, чем рецепторы Т-хелперов, связаны с клеточной мембраной [22].

Установлено также, что противовоспалительный эффект КВЧ-излучения сравним по величине с действием терапевтических доз нестероидных противовоспалительных средств [23]. Учитывая глубину проникновения данного физического фактора, а также высокую чувствительность к его действию клеток Лангерганса, фибробластов, Т-лимфоцитов, эндотелия капилляров, предполагается, что КВЧ-излучение является модулятором продукции цитокинов, обеспечивающих регуляцию иммунного ответа и межклеточное взаимодействие в тканях. Согласно литературным данным, под воздействием КВЧ-излучения *in vitro* лимфоциты выделяют в культуральную среду цитокин, способствующий размножению клеток соответствующей линии. Это свидетельствует о возможности осуществления иммуномодулирующих эффектов КВЧ-излучения по средствам иммунных белков-регуляторов [22]. Снижение образования таких цитокинов, как ФНО α , ИЛ-12, ИЛ-6 и ИЛ-1 β , наблюдается под воздействием КВЧ и низкоинтенсивного лазерного излучения [24].

Ультразвуковые волны – это фактор механической природы, который оказывает стимулирующее или угнетающее действие на систему иммунитета. В большинстве случаев ультразвук применяется с целью иммуностимуляции [6, 10]. Иммуномодулирующий эффект этого физического фактора зависит от

места, интенсивности, продолжительности воздействия [7].

Умеренное положительное действие на показатели клеточного иммунитета выявлено после воздействия высокочастотным ультразвуком. Низкочастотный ультразвук повышает неспецифическую резистентность организма. Иммунокорригирующее действие характеризуется улучшением количественного содержания и функциональной активности клеточных и гуморальных факторов иммунной системы. Причиной возникновения данного эффекта связывают с улучшением микроциркуляции, а также с изменением биосинтеза нейrogормонов и других биоактивных соединений [7, 15].

Известно, что ультразвуковые волны, воздействуя на иммунокомпетентные клетки крови, вызывают изменения свойств поверхности Т-лимфоцитов, стимулируют спонтанное розеткообразование при озвучивании (880 кГц) лейкоцитов доноров [10, 15]. Ультразвук влияет на функциональную активность эритроцитов и лейкоцитов, усиливает миграцию и пролиферацию лимфоцитов [10].

При озвучивании лимфоцитов крови установлено повышение на 60-100% способности Т-лимфоцитов образовывать «активные» розетки с эритроцитами барана с одновременным увеличением количества эритроцитов в розетке. Способность В-лимфоцитов к розеткообразованию с эритроцитами мыши не изменялась. Полученные данные свидетельствуют об избирательности действия ультразвука. Аффинность «рецепторно-активных» Т-лимфоцитов увеличивалась. Можно предположить, что под влиянием ультразвука в клетках изменяется концентрация циклических нуклеотидов, что приводит к изменению экспрессии некоторых рецепторов [6].

Нормализации уровня Т-лимфоцитов в периферической крови установлено у животных с иммунодефицитами после ультразвукового воздействия [7].

Согласно литературным данным характер изменений, возникающих в макрофагах, носит дозозависимый характер. Ультразвук низкой интенсивности активизирует фагоцитирующие клетки, высокой интенсивности – угнетает [25]. Презентирующая функция фагоцитов под воздействием ультразвука усиливается [5]. Ультразвук низкой частоты

оказывает влияние на апоптоз клеток [26]. Ультразвук, вероятно, способен снижать чувствительность тканей к гистамину, чем и объясняется противоаллергическое действие этого физического фактора [5].

Под воздействием низкочастотного ультразвука на лёгочную ткань, по данным электронной микроскопии, установлено повышение функциональной активности клеток и усиление иммунологических и защитных реакций организма [15].

Применение физических факторов при бронхиальной астме

Положительная динамика уровня цитокинов установлена под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ), наблюдается снижение уровня IL-4, увеличение IFN- γ в бронхоальвеолярной жидкости и сыворотки крови. Данный вид излучения может регулировать Th1/Th2 дисбаланс, наблюдающийся при бронхиальной астме, что может использоваться в лечении данного заболевания [27].

Нормализация количества Т-клеток, Т-хелперов, Т-супрессоров, В-лимфоцитов наблюдалось при местном использовании лазерного облучения паравертебрально на уровне II-IV грудных позвонков в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой [22].

Установлено, что НИЛИ оказывает гипосенсибилизирующее и иммунокорригирующее действие. Восстанавливается функциональная активность В-звена иммунитета, происходит рост показателей аффинитета и содержания IgA и IgG, а также снижение уровня IgM и IgE. У детей с бронхиальной астмой под действием лазерного излучения происходит нормализация цитопатологических показателей, улучшение структурных свойств мерцательных клеток, фагоцитоза [28]. Имеются данные о возможности применения различных методик лазеротерапии и их эффективности при бронхиальной астме. Инфракрасное лазерное излучение в области проекции надпочечников у пациентов с бронхиальной астмой способствует улучшению клинической картины заболевания, снижению астматических атак, улучшению показателей функции внешнего дыхания, нормализации уровня гидрокортизона [29].

Лазерное облучение области надпочечников пациентам с гормонозависимым вариантом заболевания способствовало отмене пероральных ГКС в 2 раза чаще, чем в контрольной группе. Под действием лазерного облучения тимуса, зон Геда, надпочечников, симпатической нервной системы, каротидного синуса (1-2 мин) при бронхиальной астме происходит уменьшение рецидивов заболевания, нормализация иммунного статуса [6, 19]. При использовании у пациентов с бронхиальной астмой метода лазеропунктуры наблюдалось улучшение показателей функции внешнего дыхания, снижение реактивности бронхов, восстановление чувствительности бронхов к симпатомиметикам. Внутрисосудистое лазерное облучение крови способствует стабилизации процесса и ремиссии у 83% пациентов с бронхиальной астмой, снижению поддерживающей дозы кортикостероидов на 50% [30].

Использование внутривенного лазерного облучения у пациентов с обострением бронхиальной астмы приводило к быстрому улучшению состояния у большинства пациентов, улучшались показатели ФВД. Нормализация энергетического метаболизма и ферментного статуса клеток, их дифференцировки приводит к устранению иммуноаллергического и инфекционного воспаления, что способствует снижению гиперреактивности бронхов и ликвидации бронхообструктивного синдрома [31].

Ежедневное применение лазерного облучения паравертебрально на уровне II-IV грудных позвонков в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой способствует нормализации количества Т-клеток, Т-хелперов, Т-супрессоров, В-лимфоцитов, уровня IgA, приводит к снижению уровня IgM [22]. Сочетание медикаментозной терапии и лазеропунктуры в лечении приступного периода приводит к снижению эозинофилии и лейкоцитоза в крови, замедлению СОЭ, снижению альбумино-глобулинового коэффициента, нормализации уровней церулоплазмينا и СРБ в крови [32].

При включении магнитолазерной терапии в комплекс реабилитации пациентов с бронхиальной астмой отмечено повышение физической активности, улучшение общего и психического здоровья [33].

В ходе нашего исследования установ-

лено, что при назначении магнитолазерной терапии на область грудной клетки детям с бронхиальной астмой наблюдается положительная динамика иммунологических показателей. Установлено снижение относительного и абсолютного уровня $CD4^+CD25^+$ лимфоцитов, $CD19^+CD23^{++}$ лимфоцитов, абсолютного уровня $CD203c^+CD63^+$ базофилов, относительного уровня эозинофилов, несущих $CD23^+IgE^+$ рецептор в течение трех месяцев наблюдения. Уровень $CD203c^+IgE^+$ базофилов, относительный и абсолютный уровень эозинофилов статистически значимо снижается после проведения процедур, однако к 82-90 дню наблюдается рост этих показателей, хотя и не достигает исходного уровня. Применение магнитолазеротерапии способствует уменьшению эпизодов бронхообструкции, что приводит к сокращению использования доз ингаляций короткодействующих β_2 -агонистов, а также позволяет сократить сроки применения базисной терапии (и-ГКС).

КВЧ-терапия широко применяется в медицинской практике для диагностики, профилактики и лечения большого количества заболеваний различной этиологии [34]. Установлено, что курс КВЧ-терапии на фоне базисной терапии в условиях горного климата у пациентов с бронхиальной астмой средней степени тяжести способствует уменьшению дневных и ночных симптомов астмы, повышает физическую активность, снижает потребности в β_2 -агонистах короткого действия, улучшает функции внешнего дыхания. В то же время наблюдается повышение контроля над заболеванием на фоне снижения дозы ИГКС, повышается число зрелых Т-лимфоцитов, увеличивается синтез ИЛ-2, INF- γ , снижается уровень общего IgE [35]. При различной степени обструкции на уровне крупных, средних и мелких бронхов КВЧ-терапия ($42,19 \pm 0,10$ ГГц; 7,1 мм) улучшает бронхиальную проходимость. Применение КВЧ-пунктуры у пациентов с бронхиальной астмой с легким, среднетяжелым и тяжелым течением уменьшает выраженность клинических симптомов астмы [36].

КВЧ-пунктура совместно с низкоинтенсивным лазерным излучением инфракрасного спектра у пациентов с бронхиальной астмой способствует ранней нормализации клинко-лабораторных признаков обострения, улучша-

ет функцию внешнего дыхания, увеличивает сроки ремиссии по сравнению со стандартной медикаментозной терапией. Это приводит к более быстрому сокращению доз бронхолитиков [37].

КВЧ-лазеропунктура используется у пациентов с бронхиальной астмой при наличии сопутствующего риносинусита. После данных физиотерапевтических процедур наблюдается восстановление дыхательной функции носа, уменьшение приступов бронхообструкции, улучшение и восстановление дренажной функции бронхов, удлинение периодов ремиссии [38].

Таким образом, в ряде исследований представлены данные о том, что физиотерапевтические методы, в частности КВЧ-терапия, могут улучшить качество жизни, уменьшить симптомы заболевания, а также ограничить использование лекарственных средств [39].

Известен способ воздействия ультразвуком через кожу на зоны проекции селезенки у пациентов с бронхиальной астмой в непрерывном режиме при интенсивности ультразвука от 0,2 до 0,4 Вт/см² и длительности процедур от 3 до 5 минут ежедневно в течение 10 дней. Недостатком способа является отсутствие достаточных данных об иммунологической эффективности, а также непродолжительность клинического эффекта после этих процедур [6].

При воздействии ультразвуком на грудную клетку при лечении бронхиальной астмы используют три зоны: первая зона – паравертебрально справа и слева на уровне ThI-ThXII, вторая зона – область VI-VII или VII-VIII межреберий, начиная паравертебрально до средней подмышечной линии, третья зона – подключичная область от грудино-ключичного сочленения до плечевого сустава. На курс 12-15 процедур. При этом наблюдается улучшение клинической картины заболевания [40].

В результате нашего исследования установлено, что после воздействия ультразвуком на область проекции тимуса у пациентов с бронхиальной астмой наблюдается статистически значимое снижение относительного и абсолютного уровня $CD4^+CD25^+$ лимфоцитов, а также $CD19^+CD23^{++}$ лимфоцитов. В то же время низкий уровень $CD4^+CD25^+$ лимфоцитов сохранялся и через 3 месяца от начала исследования, а уровень $CD19^+CD23^{++}$ лимфоцитов постепенно увеличивался и через 82-90 дней

вернулся к исходной величине. При изучении фенотипа базофилов также установлено статистически значимое снижение CD203c⁺CD63⁺ базофилов и CD203c⁺IgE⁺ базофилов после проведенной ультразвуковой терапии. В то же время при анализе фенотипа эозинофилов статистически значимых отличий не выявлено. Таким образом, следует говорить о том, что ультразвук как физический фактор оказывает воздействие на показатели иммунитета при воздействии на область проекции тимуса у пациентов с бронхиальной астмой.

Ультразвук низкой частоты (44 кГц) обладает большой проникающей способностью, в том числе и в воздушной среде, может оказывать непосредственное влияние на патологически измененные бронхолегочные структуры, обладает противовоспалительным, иммуностимулирующим действием. Ультразвук низкой частоты оказывает иммунокорректирующее действие в виде улучшения количественного содержания и функциональной активности клеточных и гуморальных факторов иммунной системы. Высокочастотный ультразвук оказывает умеренное положительное действие на показатели клеточного иммунитета. Низкочастотная ультразвуковая терапия при применении на область грудной клетки способствует улучшению бронхиальной проходимости и повышению легочных объемов [41].

Заключение

Таким образом, имеются данные о клинико-иммунологической эффективности немедикаментозных методов при бронхиальной астме. Физиотерапевтические методы улучшают качество жизни, уменьшают симптомы заболевания, а также дают возможность отказаться от использования лекарственных препаратов [39]. Высокая эффективность физиотерапевтических методов при аллергических заболеваниях подтверждается положительной динамикой клинической картины заболевания, результатами лабораторных исследований [10]. Значительные возможности терапевтического действия физических факторов, отсутствие побочных реакций и отрицательных последствий, а также возможность комбинированного воздействия выделяют эти методы лечения бронхолегочной патологии [28].

Включение физиотерапевтических методов повышает результаты амбулаторного лечения и реабилитации пациентов с бронхиальной астмой, использование их возможно, как в качестве монотерапии для реабилитации в условиях поликлиники при бронхиальной астме легкого течения, так и в сочетании с традиционной медикаментозной терапией при тяжелом течении заболевания [18].

Литература

1. Гетерогенность бронхиальной астмы в детском возрасте / Л. Г. Кузьменко [и др.] / Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 3. – С. 102–109.
2. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (for Adults and Children than 5 Years) : revised 2014 [Electronic resource]. – Available from: <http://www.moh.gov.sy/LinkClick.aspx?fileticket=F2vaUszgIuo%3D&portalid=0&language=ar-YE>.
3. Хан, М. А. Принципы и современные технологии медицинской реабилитации в детской пульмонологии / М. А. Хан, Ю. Л. Мизерницкий, Н. А. Лян // Дет. и подростковая реабилитация. – 2012. – № 2. – С. 53–62.
4. Клинико-функциональные и иммунологические подходы к оптимизации лечения бронхиальной астмы у детей / В. В. Кулагина [и др.] // Рос. аллергол. журн. – 2008. – № 6. – С. 42–45.
5. Смирнова, О. В. Иммунофизиотерапия бронхиальной астмы / О. В. Смирнова, Л. Р. Выхристенко, В. В. Янченко // Рецепт. – 2011. – № 1. – С. 67–77.
6. Новиков, Д. К. Клиническая иммунопатология : руководство / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – М. : Мед. лит., 2009. – 448 с.
7. Улащик, В. С. Иммуномодулирующее действие лечебных физических факторов / В. С. Улащик // Мед. новости. – 2006. – № 11. – С. 8–13.
8. Малявин, А. Г. Актуальные проблемы современной физической терапии бронхиальной астмы / А. Г. Малявин // Пульмонология. – 2000. – № 4. – С. 36–43.
9. Lio, P. A. Non-pharmacologic therapies for atopic dermatitis / P. A. Lio // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2013 Oct. – Vol. 13, N 5. – P. 528–538.
10. Улащик, В. С. Общая физиотерапия : учебник / В. С. Улащик, И. В. Лукомский. – 3-е изд., стереотип. – Мн. : Книж. дом, 2008. – 512 с.
11. Пономаренко, Г. Н. Биофизические основы физиотерапии : учеб. пособие / Г. Н. Пономаренко, И. И. Турковский. – М. : Медицина, 2006. – 171 с.
12. Low-level laser therapy suppresses the oxidative stress-induced glucocorticoids resistance in U937 cells: relevance to cytokine secretion and histone deacetylase in alveolar macrophages / N. H. Souza [et al.] // J. Photochem. Photobiol. B. – 2014 Jan. – Vol. 130. – P. 327–336.
13. Elementary processes in cells after light absorption do not depend on the degree of polarization: implications for the mechanisms of laser phototherapy / T. I. Karu [et al.] // Photomed. Laser Surg. – 2008 Apr. – Vol. 26, N 2. – P. 77–82.
14. Karu, T. I. Mitochondrial signaling in mammalian cells

- activated by red and near-IR radiation / T. I. Karu // Photochem. Photobiol. – 2008 Sep-Oct. – Vol. 84, N 5. – P. 1091–1099.
15. Физиотерапия : учеб. пособие / Г. Ш. Гафиятуллина [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 272 с.
16. Фархутдинов, У. Р. Внутрисосудистое лазерное облучение крови в лечении больных бронхиальной астмой / У. Р. Фархутдинов // Терапевт. архив. – 2007. – Т. 79, № 3. – P. 44–47.
17. Мартынов, А. И. Модулирующее действие факторов преимущественно физической природы на иммунную систему человека и животных (Часть 1) / А. И. Мартынов // Рос. аллергол. журн. – 2014. – № 4. – С. 3–11.
18. Helium-neon laser irradiation stimulates cell proliferation through photostimulatory effects in mitochondria / W. P. Hu [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2007 Aug. – Vol. 127, N 8. – P. 2048–2057.
19. Новиков, Д. К. Иммунокоррекция, иммунопрофилактика, иммунореабилитация : руководство / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, Н. Д. Титова. – Витебск : ВГМУ, 2006. – 198 с.
20. Ушаков, А. А. Практическая физиотерапия / А. А. Ушаков. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : Мед. информ. агентство, 2009. – 608 с.
21. Gapeyev, A. B. Features of anti-inflammatory effects of modulated extremely high-frequency electromagnetic radiation / A. B. Gapeyev, E. N. Mikhailik, N. K. Chemeris // Bioelectromagnetics. – 2009 Sep. – Vol. 30, N 6. – P. 454–461.
22. Немедикаментозная иммунокоррекция / А. М. Земсков [и др.] – М. : Нац. Акад. микологии, 2002. – 263 с.
23. Gapeyev, A. B. Exposure of tumor-bearing mice to extremely high-frequency electromagnetic radiation modifies the composition of fatty acids in thymocytes and tumor tissue / A. B. Gapeyev, T. P. Kulagina, A. V. Aripovsky // Int. J. Radiat. Biol. – 2013 Aug. – Vol. 89, N 8. – P. 602–610.
24. Жаворонок, И. П. Влияние электромагнитного излучения крайне высоких частот и низкоинтенсивного лазерного излучения на температуру и основной обмен у крыс при системном воспалении / И. П. Жаворонок, А. Ю. Молчанова, В. С. Улащик // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. – 2012. – № 4. – С. 44–49.
25. Ultrasound field characterization and bioeffects in multiwell culture plates / U. S. Patel [et al.] // J. Ther. Ultrasound. – 2015 Jun. – Vol. 3. – P. 8.
26. Feng, Y. Bioeffects of Low-Intensity Ultrasound In Vitro: Apoptosis, Protein Profile Alteration, and Potential Molecular Mechanism / Y. Feng, Z. Tian, M. Wan // J. Ultrasound. Med. – 2010 Jun. – Vol. 29, N 6. – P. 963–974.
27. Effect of low-level laser therapy on allergic asthma in rats / X. Y. Wang [et al.] // Lasers Med. Sci. – 2014 May. – Vol. 29, N 3. – P. 1043–1050.
28. Лазерная терапия в педиатрии / С. В. Москвин [и др.] – М. ; Тверь : Триада, 2009. – 480 с.
29. Никитин, А. В. Клиническая эффективность применения направленного низкоинтенсивного лазерного излучения на область проекции надпочечников у больных бронхиальной астмой / А. В. Никитин, Л. А. Титов // Терапевт. архив. – 2006. – Т. 78, № 3. – С. 39–40.
30. Лазеротерапия в пульмонологии / А. М. Щегольков [и др.] // Пульмонология. – 2000. – № 4. – С. 11–17.
31. Мирхайдаров, А. М. Эффективность внутривенного лазерного облучения крови в лечении больных бронхиальной астмой / А. М. Мирхайдаров, Д. Р. Альбинская, Ю. А. Кофанова // XXIV Национальный Конгресс по болезням органов дыхания, г. Москва, 14–17 окт. 2014 г. : сб. тр. конгр. – М., 2014. – С. 73–74.
32. Никитин, А. В. Применение лазеропунктуры больным бронхиальной астмой с сопутствующим хроническим риносинуситом / А. В. Никитин, И. Э. Есауленко, О. Л. Шаталова // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. – 2009. – № 1. – С. 37–39.
33. Юсупалиева, М. М. Динамика качества жизни больных бронхиальной астмой на этапе восстановительного лечения с применением физиотерапевтических методов / М. М. Юсупалиева // XXIV Национальный Конгресс по болезням органов дыхания, г. Москва, 14–17 окт. 2014 г. : сб. тр. конгр. – М., 2014. – С. 225–226.
34. Physiotherapy in asthma – seeking consensus / R. Nowobilski [et al.] // J. Asthma. – 2013 Aug. – Vol. 50, N 6. – P. 681–686.
35. Экспрессия маркеров иммунокомпетентных клеток, уровень цитокинов и метаболизм L-аргинина при комплексной крайневысокочастотной и энтерферонотерапии воспалительных заболеваний у женщин в высокогорье / Н. Н. Тарадий [и др.] // Физиол. журн. – 2003. – Т. 49, № 3. – С. 80–99.
36. Поважная, Е. Л. Возможности КВЧ-терапии в реабилитации больных с бронхолегочной патологией / Е. Л. Поважная, Г. М. Саралинова // Медицина на стыке тысячелетий : материалы науч.-практ. респ. конф. мед. работников. – Бишкек, 2000. – С. 126–131.
37. Никитин, А. В. Клинико-функциональная оценка эффективности КВЧ-пунктуры и лазерного излучения в лечении бронхиальной астмой / А. В. Никитин, Е. С. Андреевцева // Проблемы и перспективы современной науки : сб. науч. тр. – Томск, 2008. – Вып. 1. – С. 73–74.
38. Никитин, А. В. Анализ эффективности лечения лазеропунктурой хронического риносинусита у больных бронхиальной астмой / А. В. Никитин, И. Э. Есауленко, О. Л. Шаталова // Пульмонология. – 2009. – № 2. – С. 93–95.
39. Bruurs, M. L. The effectiveness of physiotherapy in patients with asthma: a systematic review of the literature / M. L. Bruurs, L. J. van der Giessen, H. Moed // Respir. Med. – 2013 Apr. – Vol. 107, N 4. – P. 483–494.
40. Техника и методики физиотерапевтических процедур : справочник / под общ. ред. В. М. Боголюбова. – М., 2009. – 404 с.
41. Комплексные методы физической терапии в восстановительном лечении больных с хроническим obstructивным бронхитом / Н. С. Айрапетова [и др.] // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. – 2005. – № 2. – С. 46–49.

Поступила 08.12.2016 г.

Принята в печать 13.02.2017 г.

References

- Kuz'menko LG, Merkulova VYu, Kotlukov VK, Petruk NI, Bril'kova TV, Kornushin RA, i dr. Heterogeneity of bronchial asthma at children's age. *Pediatr. Zhurn. im GN Speranskogo*. 2013;92(3):102-9. (In Russ.)
- Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (for Adults and Children than 5 Years): revised 2014 [Electronic resource]. Available from: <http://www.moh.gov.sy/LinkClick.aspx?fileticket=F2vaUszgluo%3D&portalid=0&language=ar-YE>.
- Khan MA, Mizernitskiy YuL, Lyan NA. The principles and modern technologies of medical aftertreatment in children's pulmonology. *Det. Podrostkovaia Reabilitatsiia*. 2012;(2):53-62. (In Russ.)
- Kulagina VV, Rusakova NV, Markelova TN, Zhestkov AV, Shibanova NV. Kliniko-funktsionalnye and immunologic approaches to optimization of treatment of bronchial asthma at children. *Ros Allergol Zhurn*. 2008;(6):42-5. (In Russ.)
- Smirnova OV, Vykhristenko LR, Yanchenko VV. Immunophysiotherapy of bronchial asthma. *Retsept*. 2011;(1):67-77. (In Russ.)
- Novikov DK, Novikov PD. Clinical immunopathology: rukovodstvo. Moscow, RF: Med lit; 2009. 448 p. (In Russ.)
- Ulashchik VS. Immunomodulatory action of medical physical factors. *Med Novosti*. 2006;(11):8-13. (In Russ.)
- Malyavin AG. Urgent problems of modern physical therapy of bronchial asthma. *Pul'monologija*. 2000;(4):36-43. (In Russ.)
- Lio PA. Non-pharmacologic therapies for atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013 Oct;13(5):528-38. doi: 10.1007/s11882-013-0371-y.
- Ulashchik BC, Lukomskiy IV. General physiotherapy: uchebnik. 3-e izd stereotip. Minsk, RB: Knizh dom; 2008. 512 p. (In Russ.)
- Ponomarenko GN, Turkovskiy II. Biophysical fundamentals of physical therapy: ucheb posobie. Moscow, RF: Medicina; 2006. 171 p. (In Russ.)
- Souza NH, Marcondes PT, Albertini R, Mesquita-Ferrari RA, Fernandes KP, Aimbire F. Low-level laser therapy suppresses the oxidative stress-induced glucocorticoids resistance in U937 cells: relevance to cytokine secretion and histone deacetylase in alveolar macrophages. *J Photochem Photobiol B*. 2014 Jan;130:327-36. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2013.12.010.
- Karu TI, Pyatibrat LV, Moskvina SV, Andreev S, Letokhov VS. Elementary processes in cells after light absorption do not depend on the degree of polarization: implications for the mechanisms of laser phototherapy. *Photomed Laser Surg*. 2008 Apr;26(2):77-82. doi: 10.1089/pho.2007.2134.
- Karu TI. Mitochondrial signaling in mammalian cells activated by red and near-IR radiation. *Photochem Photobiol*. 2008 Sep-Oct;84(5):1091-9. doi: 10.1111/j.1751-1097.2008.00394.x.
- Gafiyatullina GSh, Omel'chenko VP, Evtushenko BE, Chernikova IV. Physiotherapy: ucheb posobie. Moscow, RF: GJeOTAR-Media; 2010. 272 p. (In Russ.)
- Farkhutdinov UR. Intravascular laser radiation of a blood in treatment of patients with bronchial asthma. *Terapevt Arhiv*. 2007;79(3):44-7. (In Russ.)
- Martynov AI. The modulating action of factors of mainly physical nature on immune system of the person and animals (Part 1). *Ros Allergol Zhurn*. 2014;(4):3-11. (In Russ.)
- Hu WP, Wang JJ, Yu CL, Lan CC, Chen GS, Yu HS. Helium-neon laser irradiation stimulates cell proliferation through photostimulatory effects in mitochondria. *J Invest Dermatol*. 2007 Aug;127(8):2048-57. doi: 10.1038/sj.jid.5700826.
- Novikov DK, Novikov PD, Titova ND. Immunotherapy, immunoprophylaxis, immunorehabilitation: rukovodstvo. Vitebsk, RB: VGMU; 2006. 198 p. (In Russ.)
- Ushakov AA. Practical physiotherapy. 2-e izd ispr i dop. Moscow, RF: Med inform agentstvo; 2009. 608 p. (In Russ.)
- Gapeyev AB, Mikhailik EN, Chemeris NK. Features of anti-inflammatory effects of modulated extremely high-frequency electromagnetic radiation. *Bioelectromagnetics*. 2009 Sep;30(6):454-61. doi: 10.1002/bem.20499.
- Zemskov VM, Sergeev YuV, Karaulov AV, Novikova LA, Evsegneeva IV, Bzhovskiy E. Non-drug immunocorrection. Moscow, RF: Nac Akad mikologii; 2002. 263 p. (In Russ.)
- Gapeyev AB, Kulagina TP, Aripovsky AV. Exposure of tumor-bearing mice to extremely high-frequency electromagnetic radiation modifies the composition of fatty acids in thymocytes and tumor tissue. *Int J Radiat Biol*. 2013 Aug;89(8):602-10. doi: 10.3109/09553002.2013.784426.
- Zhavoronok IP, Molchanova AY, Ulashchik VS. Influence of electromagnetic radiation of extremely high frequencies and low-intensive laser radiation on temperature and the main exchange at rats at a systemic inflammation. *Vopr Kurortologii Fizioterapii Lecheb Fiz Kul'tury*. 2012;(4):44-9. (In Russ.)
- Patel US, Ghorayeb SR, Yamashita Y, Atanda F, Walmsley AD, Scheven BA. Ultrasound field characterization and bioeffects in multiwell culture plates. *J Ther Ultrasound*. 2015 Jun;3:8. doi: 10.1186/s40349-015-0028-5.
- Feng Y, Tian Z, Wan M. Bioeffects of Low-Intensity Ultrasound In Vitro: Apoptosis, Protein Profile Alteration, and Potential Molecular Mechanism. *J Ultrasound Med*. 2010 Jun;29(6):963-74.
- Wang XY, Ma WJ, Liu CS, Li YX. Effect of low-level laser therapy on allergic asthma in rats. *Lasers Med Sci*. 2014 May;29(3):1043-50. doi: 10.1007/s10103-013-1456-5.
- Moskvina SV, Nasedkin AN, Osin AY, Khan MA. Laser therapy in pediatrics. Moscow, Tver, RF: Triada; 2009. 480 p. (In Russ.)
- Nikitin AV, Titov LA. Clinical performance of use of the referred low-intensive laser radiation on area of a projection of adrenals at patients with bronchial asthma. *Terapevt Arhiv*. 2006;78(3):39-40. (In Russ.)
- Shchegol'kov AM, Klyachkin LM, Yaroshenko VP, Klyachkina IL. Laserotherapy in pulmonology. *Pul'monologija*. 2000;(4):11-7. (In Russ.)
- Mirkhaydarov AM, Al'binskaya DR, Kofanova YuA.

- Efficiency of intravenous laser radiation of a blood in treatment of patients with bronchial asthma. V: XXIV Nacional'nyj Kongress po boleznyam organov dyhaniya g Moskva 14–17 okt 2014 g; sb tr kongr. Moscow, RF; 2014. P. 73-4. (In Russ.)
32. Nikitin AV, Esaulenko IE, Shatalova OL. Use of a lazeropunktura by the patient with bronchial asthma with the accompanying chronic rinosinit. Vopr Kurortologii Fizioterapii Lecheb Fiz Kul'tury. 2009;(1):37-9. (In Russ.)
 33. Yusupalieva MM. Dynamics of quality of life of patients with bronchial asthma at a stage of recovery treatment with use of physiotherapeutic methods. V: XXIV Nacional'nyj Kongress po boleznyam organov dyhaniya g Moskva 14–17 okt 2014 g; sb tr kongr. Moscow, RF; 2014. P. 225-6. (In Russ.)
 34. Nowobilski R, Plaszewski M, Wloch T, Mika P, Gajewski P, Brozek JL. Physiotherapy in asthma – seeking consensus. J Asthma. 2013 Aug;50(6):681-6. doi: 10.3109/02770903.2013.790421.
 35. Taradiy NN, Bagdasarova IV, Uzdenova ZKh, Bichekueva BKh, Doloman LB, Kotsyuruba AV, i dr. The expression of markers of immunocompetent cells, cytokines and metabolism of L-arginine in complex crimewashington and interferometrii inflammatory diseases in women in highlands. Fiziol Zhurn. 2003;49(3):80-99. (In Russ.)
 36. Povazhnaya EL, Saralinova GM. Opportunities of EHF-therapy in the rehabilitation of patients with bronchopulmonary pathology. V: Medicina na styke tysjacheletij: materialy nauch-prakt resp konf med rabotnikov. Bishkek, Kyrgyzstan; 2000. P. 126-31. (In Russ.)
 37. Nikitin AB, Andreeshcheva ES. Clinical and functional evaluation of the effectiveness of EHF-puncture and laser radiation in the treatment of bronchial asthma. V: Problemy i perspektivy sovremennoj nauki: sb nauch tr. Tomsk, RF; 2008. Vyp 1. P. 73-4. (In Russ.)
 38. Nikitin AV, Esaulenko IE, Shatalova OL. The analysis of efficiency of treatment lazeropunktury a chronic rinosinit at patients with bronchial asthma. Pul'monologija. 2009;(2):93-5. (In Russ.)
 39. Bruurs ML, van der Giessen LJ, Moed H. The effectiveness of physiotherapy in patients with asthma: a systematic review of the literature. Respir Med. 2013 Apr;107(4):483-94. doi: 10.1016/j.rmed.2012.12.017.
 40. Bogolyubov VM, red. Equipment and techniques of physiotherapeutic procedures: spravochnik. Moscow, RF; 2009. 404 p. (In Russ.)
 41. Ayrapetova NS, Gosn LD, Anisimkina AN, Ksenofontova IV, Nikoda NV, Kulikova OV, i dr. Complex methods of physical therapy in recovery treatment of patients with chronic obstructive bronchitis. Vopr Kurortologii Fizioterapii Lecheb Fiz Kul'tury. 2005;(2):46-9. (In Russ.)

Submitted 08.12.2016

Accepted 13.02.2017

Сведения об авторах:

Асирян Е.Г. – к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

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

Голубева А.И. – заведующая педиатрическим отделением для лечения детей с аллергическими заболеваниями, УЗ «Витебский областной детский клинический центр» Областная клиническая детская больница.

Information about authors:

Asiryan E.G. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pediatrics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

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

Golubeva A.I. – head of the pediatric department for the treatment of children with allergic diseases, Vitebsk Regional Children's Clinical Centre.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра педиатрии. E-mail: lena.asiryn@mail.ru – Асирян Елена Геннадьевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Pediatrics. E-mail: lena.asiryn@mail.ru – Elena G. Asiryan.

ВЛИЯНИЕ ЛЬНЯНОГО МАСЛА НА СПЕКТР ЖИРНЫХ КИСЛОТ СФИНГОМИЕЛИНОВ И ФОСФАТИДИЛХОЛИНОВ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ СПОРТСМЕНОВ ЦИКЛИЧЕСКИХ ВИДОВ СПОРТА

ОСОЧУК С.С.

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №1. – С. 16-22.

THE EFFECT OF FLAXSEED OIL ON THE SPECTRUM OF FATTY ACIDS OF SPHINGOMYELINS AND PHOSPHATIDYLCHOLINES OF ERYTHROCYTES MEMBRANES IN SPORTSMEN

ASACHUK S.S.

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

Vestnik VGMU. 2017;16(1):16-22.

Резюме.

Сфингомиелины участвуют в формировании приклеточного пула мембран и оказывают значительное влияние на функцию трансмембранных белков. Фосфатидилхолины – основные фосфолипиды мембран участвуют в переносе полиненасыщенных жирных кислот и метаболизме клетки. Физико-химические свойства мембран детерминируются спектром жирных кислот фосфолипидов и определяют функциональную активность мембран эритроцитов спортсменов.

Цель работы – исследовать влияние льняного масла на спектр жирных кислот сфингомиелинов и фосфатидилхолинов мембран эритроцитов спортсменов циклических видов спорта.

Материал и методы. Льняное масло, предоставленное для работы ООО «Клуб «Фарм-Эко» (Республика Беларусь, г. Дрогичин), содержало в своем составе 11,2±4,2% пальмитиновой (C16:0), 13,6±5,8% олеиновой (C18:1n9), 42,2±8,1% линолевой (C18:2n6), 32,2±4,4% линоленовой (C18:3n3). Исследование проведено на спортсменах Витебского училища олимпийского резерва. В начале исследования, на 15 и 30 день приема льняного масла забирали кровь из локтевой вены. Методом тонкослойной хроматографии из мембран эритроцитов выделяли сфингомиелины и фосфатидилхолины. Методом капиллярной газовой хроматографии в фосфолипидах определяли спектр жирных кислот.

Результаты. Установлено, что наибольшие изменения происходят в сфингомиелинах. Отмечено увеличение количества олеиновой (C18:1n9), линолевой (C18:2n6), линоленовой (C18:3n3) и арахидоновой (C20:4n6) кислот.

Заключение. Сделано заключение об увеличении синтеза олеиновой (C18:1n9) и арахидоновой (C20:4n6) кислот. Сделан вывод о возможности значительного влияния на конформацию трансмембранных белков и функцию мембран в целом.

Ключевые слова: полиненасыщенные жирные кислоты, мембрана, эритроцит, спортсмены.

Abstract.

Sphingomyelins participate in the formation of preprotein pools of the membranes and exert a significant influence on the function of transmembrane proteins. Phosphatidylcholines are major phospholipids of membranes. They are involved in the transport of polyunsaturated fatty acids and cells metabolism. Physico-chemical properties of the membranes are determined by the spectrum of phospholipid fatty acids and determine the functional activity of erythrocytes membranes in athletes.

Objectives. To investigate the effect of flaxseed oil on the spectrum of fatty acids of sphingomyelins and phosphatidylcholines of sportsmen's erythrocytes membranes.

Material and methods. Linseed-oil obtained from Ltd «Club «Pharm-Eco» (Republic of Belarus, the town of Drohichin), contained 11,2±4,2% palmitic (C16:0), 13,6±5,8% oleic (C18:1n9), 42,2±8,1% linoleic (C18:2n6),

32,2±4,4% linolenic (C18:3n3) acids. The study was conducted on the athletes of the Vitebsk School of Olympic Reserve. The blood from the cubital vein was taken at the beginning of the investigation on the 15th and the 30th day of linseed-oil intake. Sphingomyelins and phosphatidylcholines were isolated from erythrocytes membranes by the thin-layer chromatography (TLC) method. The fatty acid spectrum of phospholipids was determined by gas chromatography with capillary column.

Results. It has been found that the greatest changes occur in sphingomyelins. The amount of oleic (C18:1n9), linoleic (C18:2n6), linolenic (C18:3n3), and arachidonic (C20:4n6) acids was noted to increase. It has been concluded that the synthesis of oleic (C18:1n9) and arachidonic (C20:4n6) acids was increased.

Conclusions. The conclusion about the possibility of a modified sphingomyelins considerable influence on the conformation of the transmembrane proteins and membrane function as a whole has been arrived at.

Key words: polyunsaturated fatty acids, membrane, red blood cell, athletes.

Современный спорт высоких достижений характеризуется сверхвысокими физическими и психоэмоциональными нагрузками, требующими потребления значительного количества кислорода, доставка которого в ткани контролируется эритроцитами в целом [1] и их мембранами в частности [2, 3]. По этой причине эритроцит привлекает пристальное внимание специалистов спортивной медицины. Эссенциальные полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), этерифицированные в мембранные фосфолипиды, определяют физико-химические свойства мембран и конформацию трансмембранных белков а, следовательно, и их функциональную активность [4]. Дефицит ПНЖК нарушает синтез и конформацию аннулярных (прибелковых) фосфолипидов и функцию рецепторов плазматической мембраны [5]. В связи с этим при дефиците эссенциальных ПНЖК нарушается не только доставка кислорода в ткани, но и обеспечение работающих органов субстратами окисления, что приводит к снижению работоспособности и увеличению травматизма. Учитывая, что спортсмены являются «быстрыми метаболизаторами», норма потребления ПНЖК у них выше, чем у лиц, не занимающихся спортом [6], что при недооценке этого факта способно привести к относительному (функциональному) дефициту ПНЖК.

Таким образом, обеспеченность спортсменов эссенциальными ПНЖК является одним из наиболее важных вопросов спортивного питания, которому в настоящее время уделяется не заслуженно мало внимания.

Учитывая вышеизложенное целью настоящей работы было исследование влияния льняного масла на спектр жирных кислот фосфатидилхолинов и сфингомиелинов мембран эритроцитов как основных представителей

общего (фосфатидилхолины) и прибелкового (сфингомиелины) пулов липидного бислая.

Материал и методы

Экспериментальные группы формировались из спортсменов циклических видов спорта с уровнем спортивного мастерства от 1 взрослого разряда до кандидата в мастера спорта, обучавшихся в Учреждении образования «Витебское государственное училище олимпийского резерва». Опытная группа включала 14 спортсменов, принимавших льняное масло во время обеда по 12-17 гр. Контрольная (группа сравнения) включала 16 спортсменов, сопоставимых по уровню спортивного мастерства и возрасту, не принимавшая льняного масла. Для выяснения влияния физической нагрузки на спектр жирных кислот фосфатидилхолинов (ФХ) и сфингомиелинов (СФМ) набрана группа сравнения из 30 студентов УО «ВГМУ», не занимавшихся спортом, сопоставимых по возрасту и полу. Обследованные не имели статистически значимых отличий в спектре жирных кислот ФХ и СФМ в зависимости от пола. Льняное масло любезно предоставлено ООО «Клуб «Фарм-Эко» (Республика Беларусь, г.Дрогичин). По результатам газовой хроматографии льняное масло содержало 11,2±4,2% пальмитиновой (C16:0), 13,6±5,8% олеиновой (C18:1n9), 42,2±8,1% линолевой (C18:2n6), 32,2±4,4% линоленовой (C18:3n3) кислот (рис. 1). Количественные характеристики состава льняного масла представлены в таблице 1.

Забор крови осуществлялся в утренние часы, натощак, в одноразовые вакутайнеры с цитратом натрия в начале эксперимента (до первого приема льняного масла) и через 15 и 30 дней от начала эксперимента. Выделение мембран эритроцитов производили по мето-

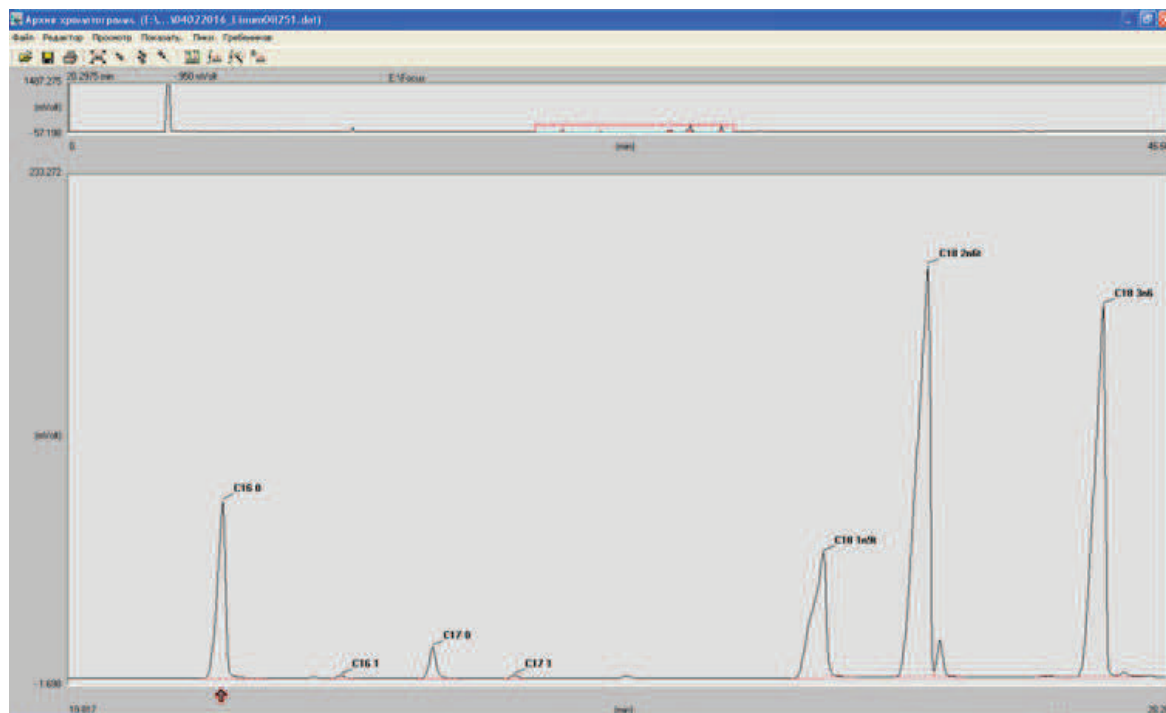


Рисунок 1 – Хроматограмма состава метиловых эфиров жирных кислот льняного масла.

Таблица 1 – Количественный состав жирных кислот, входящих в состав 1 грамма льняного масла

Пальмитиновая кислота C16:0, мг	Олеиновая кислота C18:1, мг	Линолевая кислота C18:2 n6, мг	Линоленовая кислота C18:3 n3, мг
110,2±40,2 (11,2%)	130,6±50,8 (13,3%)	420,2±80,1 (42,8%)	320,2±40,4 (32,6%)

ду Доджа [7]. Фосфолипиды мембран эритроцитов экстрагировали смесью хлороформа и метанола (2:1) по методу Фолча [8]. Определение фосфолипидного профиля проводили при помощи двумерной тонкослойной хроматографии на пластинах Merck (TLC Silicagel 60, 20×20 см), (хроматографическая смесь №1: хлороформ 16,25 мл, метанол 7 мл, вода 1,3 мл, хроматографическая смесь №2: хлороформ 14 мл, метанол 6 мл, аммиак 1 мл). Идентификацию фосфолипидных классов проводили по Rf стандартных образцов. После идентификации фосфатидилхолины (ФХ) и сфингомиелины (СФМ) соскабливались вместе с силикагелем с пластины и экстрагировались смесью хлороформ/метанол (2/1 по объему). Для удаления метанола к экстракту добавлялась вода, после чего смесь тщательно перемешивалась и, для расслоения фракций, оставлялась на ночь в холодильнике при температуре +4°C. Верхний (метанольный) слой удаляли водоструйным насосом. Нижний (хлороформный) слой высушивался в токе азота. Экстрагированные фос-

фолипиды метилировались 2М р-ром натрия метоксида в метаноле (ISO 5509:2000) и анализировались на газовом хроматографе Focus GC с пламенно-ионизационным детектором и капиллярной колонкой BPX70, 60 м × 0,25 мм, производства Thermo Fisher Scientific. Термостат колонки работал в программе: нагрев от 120°C до 245°C при скорости подъема температуры 3°C/мин, изотерма при 245°C – 5 минут (полное время анализа составило 46,66 минут). Температура испарителя – 200°C, детектора – 280°C. Идентификацию жирных кислот проводили по времени удержания стандартов метиловых эфиров (Sigma Aldrich), количество оценивали по площади пика соотнесенного к внутреннему стандарту лауриновой (C12:0) кислоты.

Обработка полученных данных проводилась на статистическом пакете R 3.2.4. Оценку нормальности распределения исследуемых показателей осуществляли при помощи критерия Шапиро-Уилкса, парное тестирование гипотез – при помощи непараметрического кри-

терия Вилкоксона. Множественное сравнение выполняли на основании Н-критерия Краскела-Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование спектра жирных кислот ФХ и СФМ перед началом эксперимента (табл. 2) не выявило каких-либо статистически значимых отличий, что свидетельствует об однородности экспериментальных групп. Вместе с тем, учитывая, что высокие физические нагрузки предъявляют к энергетическому обмену и метаболизму спортсмена в целом бо-

лее высокие требования, чем к лицам, не занимающимся спортом, отсутствие статистически значимых отличий можно расценить как признак скрытого (функционального) дефицита эссенциальных жирных кислот. О возможном «функциональном» дефиците свидетельствуют и рекомендуемые для спортсменов более высокие дозы потребления ПНЖК [6].

Через 15 дней приема льняного масла у спортсменов (табл. 3) в составе приеблковых СФМ статистически значимо увеличивается содержание олеиновой (C18:1n9(ОК)), линолевой (C18:2n6 (ЛК)), линоленовой (C18:3n3(ЛНК)) и арахидоновой (C20:4n6(АК)) кислот. В составе ФХ не отмечалось статисти-

Таблица 2 – Содержание жирных кислот в составе СФМ и ФХ в начале исследования

		C16:0, мг/л	C18:1, мг/л	C18:2, мг/л	C18:3, мг/л	C20:4, мг/л
СФМ	Опыт	25,38 (20,48; 29,46)	1,26 (0,77; 1,617)	0,44 (0,41; 0,54)	0,52 (0,29; 0,71)	0,25 (0,187; 0,36)
	Контроль	21,31 (17,01; 24,06)	0,88 (0,52; 1,43)	0,40 (0,30; 0,55)	0,45 (0,35; 0,62)	0,23 (0,16; 0,25)
	Студенты	24,52 (18,94; 27,04)	1,23 (0,64; 1,65)	0,48 (0,33; 0,67)	0,49 (0,29; 0,59)	0,26 (0,21; 0,28)
ФХ	Опыт	45,79 (43,08; 48)	13,58 (13,1; 15,13)	7,65 (7,38; 8,12)	1,11 (0,99; 1,27)	0,52 (0,47; 0,55)
	Контроль	45,5 (43,87; 48,29)	14,47 (12,84; 15,84)	7,32 (7,23; 8,49)	1,29 (1,21; 1,35)	0,55 (0,52; 0,59)
	Студенты	48,51 (42,93; 51,6)	15,15 (13,03; 16,33)	8,31 (7,49; 8,65)	1,12 (1,01; 1,29)	0,48 (0,45; 0,53)

Таблица 3 – Содержание жирных кислот в составе СФМ и ФХ через 15 дней от начала эксперимента

		C16:0, мг/л	C18:1, мг/л	C18:2, мг/л	C18:3, мг/л	C20:4, мг/л
СФМ	Опыт	25,75 (20,08; 30,38)	1,91 (1,31; 2,33)	1,07 (0,71; 1,29)	0,82 (0,60; 0,89)	0,49 (0,45; 0,61)
	Контроль	21,35 (21,09; 23,95)	1,13 (0,99; 1,20)	0,37 (0,33; 0,40)	0,39 (0,35; 0,39)	0,22 (0,19; 0,25)
	Р опыт	1,0	0,046	0,025	0,009	0,0016
	Студенты	23,47 (21,51; 25,3)	1,72 (1,53; 1,92)	0,77 (0,69; 1,09)	0,76 (0,70; 0,95)	0,44 (0,36; 0,51)
	Р опыт	1,0	1,0	0,87	1,0	0,28
	Р контроль	1,0	0,083	0,016	0,0051	0,035
	Студенты	53,04 (45,46; 57,74)	19,01 (15,54; 20,86)	9,71 (7,77; 10,58)	2,03 (1,74; 2,23)	0,90 (0,78; 1,09)
ФХ	Опыт	55,5 (48,9; 57,71)	16,23 (15,51; 19,59)	9,62 (8,63; 11,36)	1,75 (1,50; 1,99)	0,79 (0,67; 0,94)
	Контроль	51,83 (48,96; 54,23)	15,57 (15,4; 16,39)	9,04 (8,83; 9,27)	1,13 (1,10; 1,21)	0,52 (0,49; 0,55)
	Р опыт	1,0	1,0	1,0	0,063	0,072
	Студенты	53,04 (45,46; 57,74)	19,01 (15,54; 20,86)	9,71 (7,77; 10,58)	2,03 (1,74; 2,23)	0,90 (0,78; 1,09)
	Р опыт	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	Р контроль	1,0	0,64	1,0	0,007	0,0068
	Студенты	53,04 (45,46; 57,74)	19,01 (15,54; 20,86)	9,71 (7,77; 10,58)	2,03 (1,74; 2,23)	0,90 (0,78; 1,09)

чески значимых отличий. Вместе с тем следует отметить относительный рост содержания ЛНК (C18:3n3) и АК (C20:4n6) с ошибкой 6,3 и 7,2% соответственно. Возможно, выявленные отличия в содержании ПНЖК в СФМ отражают этапы миграции АК из ФХ к иным фосфолипидам у спортсменов, поскольку известно, что АК вначале включается в ФХ и фосфатидилинозитолы, далее переносится в фосфатидилэтаноламины и другие фосфолипиды [9]. Учитывая, что АК (C20:4n6) отсутствует в льняном масле, вероятнее всего полученный результат отражает, прежде всего, увеличение активности её продукции из ЛК (C18:2n6) и вторично миграцию по различным классам фосфолипидов. Возможность увеличения активности синтеза АК обосновывается конкурентным взаимодействием жирных кислот n6 и n3 ряда за активные центры элонгаз и десатураз [10], обеспечивающих синтез длинноцепочечных ПНЖК. В употреблённом спортсменами льняном масле ЛК (C18:2n6) преобладала на ЛНК (C18:3n3), что могло предопределить синтез АК (C20:4n6). Статистически значимый рост содержания ОК (C18:1n9) может быть обеспечен двумя процессами. Первый - увеличение экзогенной ОК (C18:1n9) льняного масла и второй – увеличение синтеза ОК (C18:1n9) из пальмитиновой (C16:0) кислоты (ПК) как составного компонента льняного масла. Возможность синтетического пути подтверждается описанной в литературе способностью экзогенной ПК (C16:0) стимулировать экспрессию гена фермента, отвечающего за синтез мононенасыщенных жирных кислот из ПК - стеарилкоэнзим А-Десатуразы [11]. Учитывая, что статистически значимые изменения произошли в фосфолипидах, участвующих в формировании приелкового (аннулярного) липидного пула (СФМ), можно предположить, что они вызвали конформационные изменения трансмембранных белков, изменение их функциональной активности и, как следствие, описанное ранее увеличение работоспособности спортсменов [12].

У лиц, не занимающихся спортом, изменения спектра жирных кислот были аналогичны таковым у спортсменов, принимавших льняное масло. Обращает на себя внимание менее выраженный рост содержания ОК (C18:1n9) по сравнению со спортсменами, не принимавшими льняное масло ($p=0,083$). Вероятно, физическая нагрузка потенцирует

активность преобразования ПК (C16:0) в ОК (C18:1n9), что и явилось причиной увеличения её количества с ошибкой в 8,3%.

Таким образом, уже через 15 дней приема льняного масла как спортсменами, так и лицами, не занимающимися спортом, происходит изменение спектра жирных кислот в составе приелковых СФМ, отражающее и экзогенное поступление ПНЖК, и изменение эндогенной активности синтеза мононенасыщенных жирных кислот. Вероятно, активность обмена жирных кислот у спортсменов происходит более активно.

Через 30 дней приема льняного масла (табл. 4) в составе СФМ спортсменов статистически значимо увеличилось количество ПК (C16:0) и АК (C20:4n6). Количество ЛК (C18:2n6) увеличивалось не достоверно с ошибкой 6,4%. У лиц, не занимающихся спортом, по сравнению со спортсменами, не принимавшими льняное масло, статистически значимо увеличивалось содержание ПК (C16:0), ЛК (C18:2n6), ЛНК (C18:3n3) и АК (C20:4n6). В составе ФХ отмечен статистически значимый рост содержания ОК (C18:1n9), что, как и на предыдущем сроке исследования, может быть обусловлено увеличением активности её синтеза из ПК (C16:0). Рост содержания АК (C20:4n6) также, вероятнее всего обусловлен, синтезом из ЛК (C18:2n6). Необходимо отметить, что, как и в предыдущий срок исследований, рост содержания ЛНК (C18:3n3) и АК (C20:4n6) был близок к статистически значимому с ошибкой 7,2 и 5,6%.

У лиц, не занимавшихся спортом, в отличие от спортсменов, не принимавших льняное масло, в составе ФХ статистически значимо увеличивалось содержание АК (C20:4n6). Отсутствие статистически значимых отличий в содержании АК (C20:4n6) у спортсменов, принимавших льняное масло, и статистически значимое её увеличение у лиц, не занимающихся спортом, можно расценить как признак более высокой активности метаболизма ПНЖК у спортсменов.

Таким образом, через 30 дней ежедневного употребления льняного масла наиболее выраженные сдвиги в содержании ПНЖК отмечаются в составе приелковых СФМ, что имеет более высокую вероятность оказать влияние на активность трансмембранных белков и функциональную активность эритроцитов.

Таблица 4 – Содержание жирных кислот в составе СФМ и ФХ через 30 дней от начала эксперимента

		C16:0, мг/л	C18:1, мг/л	C18:2, мг/л	C18:3, мг/л	C20:4, мг/л
	Опыт	31,89 (29,48; 33,86)	1,98 (1,93; 2,05)	1,01 (0,86; 1,25)	0,67 (0,65; 0,79)	0,67 (0,58; 0,73)
СФМ	Контроль	19,05 (18,09; 19,84)	0,99 (0,89; 1,27)	0,635 (0,51; 0,72)	0,43 (0,26; 0,62)	0,21 (0,19; 0,24)
	Р опыт	0,0058	0,107	0,064	0,296	0,0069
	Студенты	27,64 (25,37; 31,67)	1,90 (1,48; 2,20)	0,98 (0,84; 1,24)	0,77 (0,68; 0,99)	0,53 (0,42; 0,63)
	Р опыт	0,8	1,0	1,0	1,0	0,91
	Р контроль	0,0147	0,139	0,037	0,035	0,014
ФХ	Опыт	57,27 (49,32; 61,27)	24,86 (22,12; 25,26)	11,04 (10,07; 11,29)	1,97 (1,63; 2,27)	1,03 (0,93; 1,08)
	Контроль	47,93 (46,56; 51,14)	14,55 (13,51; 16,03)	8,33 (8,08; 8,57)	1,06 (1,0; 1,22)	0,49 (0,47; 0,52)
	Р опыт	1,0	0,042	0,75	0,073	0,056
	Студенты	49,56 (40,51; 55,87)	21,0 (16,21; 22,03)	8,25 (7,52; 9,76)	1,71 (1,4; 2,05)	1,00 (0,85; 1,21)
	Р опыт	1,0	0,78	0,53	1,0	1,0
	Р контроль	1,0	0,14	1,0	0,12	0,0068

Примечание: указаны медиана, нижний и верхний квартили.

Заключение

Исходя из вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Прием льняного масла, имеющего в своём составе 11,2% пальмитиновой (C16:0), 13,3% олеиновой (C18:1n9), 42,8% линолевой (C18:2n3) и 32,6% линоленовой (C18:3n3) кислот, оказывает наибольшее влияние на спектр жирных кислот приебелковых сфингомиелинов, увеличивая в их составе количество арахидоновой кислоты (C20:4n6). Количество пальмитиновой (C16:0), олеиновой (C18:1n9), линолевой (C18:2n6) и линоленовой (C18:3n3) кислот имеет отличия в зависимости от длительности приема льняного масла.

2. Включение жирных кислот в состав фосфолипидов мембран эритроцитов спортсменов и лиц, не занимающихся спортом, имеет некоторые отличия, главным образом, через 30 суток приема льняного масла, заключающиеся в степени накопления арахидоновой (C20:4n6) кислоты в составе фосфатидилхолинов, линолевой (C18:2n6) и линоленовой (C18:3n3) в составе сфингомиелинов.

Работа выполнена в рамках ГПНИ «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация», задание 2.24 «Установить особенности

функционирования мембран эритроцитов спортсменов циклических видов спорта в зависимости от их обеспеченности эссенциальными жирными кислотами», № государственной регистрации 20150753 от 03.06.2015.

Литература

1. Завалишина, С. Ю. Микрореологические особенности эритроцитов у регулярно тренирующихся кандидатов и мастеров спорта по легкой атлетике первого зрелого возраста / С. Ю. Завалишина, Т. С. Мальцева // Вестн. новых мед. технологий. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 134–137.
2. Локтюшкин, А. В. Особенности транспорта кислорода через мембрану эритроцитов : дис. ... канд. биол. наук : 03.00.02 / А. В. Локтюшин. – М., 2009. – 135 с.
3. Осочук, С. С. Окислительная модификация белков и липидов мембран эритроцитов спортсменов циклических видов спорта / С. С. Осочук, А. Ф. Марцинкевич // Вестн. БГУ. Сер. 2, Химия. Биология. География. – 2015. – № 2. – С. 47–52.
4. Biochemical aspects of the visual process XXXII. Movement of sodium ions through bilayers composed of retinal and rod outer segment lipids / T. Hendriks [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 1976. – Vol. 433. – P. 271–281.
5. Липопротеины низкой и очень низкой плотности: патогенетическое и клиническое значение / В. Н. Титов [и др.] // Клини. медицина. – 2013. – Т. 91, № 1. – С. 20–27.
6. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases // World Health. Organ. Tech. Rep. Ser. – 2003. – Vol. 916. – P. i–viii, 1–149.
7. Dodge, J. T. The preparation and chemical characteristics

- of hemoglobin free ghosts of erythrocytes / J. T. Dodge, C. Mitchell, D. J. Hanahan // Arch. Biochem. Biophys. – 1963 Jan. – Vol. 100. – P. 119–130.
8. Folch, J. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues / J. Folch, M. Lees, S. G. Sloane // J. Biol. Chem. – 1957 May. – Vol. 226, N 1. – P. 497–509.
 9. Сергеева, М. Г. Каскад арахидоновой кислоты / М. Г. Сергеева, А. Т. Варфаломеева. – М. : Народ. образование, 2006. – 256 с.
 10. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты и их роль в детском питании. Обзор литературы / Т. Э. Боровик [и др.] / Вопр. современ. педиатрии. – 2012. – № 4. – С. 21–28.

References

1. Zavalishina SYu, Mal'tseva TS. Microrheologic features of erythrocytes at regularly training candidates and Masters of Sports in track and field athletics of the first mature age. Vestn Novykh Med Tekhnologii. 2012;19(2):134-7. (In Russ.)
2. Loktyushkin AV. Features of transport of oxygen through a membrane of erythrocytes: dis ... kand biol nauk: 03.00.02. Moscow, RF; 2009. 135 p. (In Russ.)
3. Osochuk SS, Martsinkevich AF. Oxidizing modification of proteins and lipids of membranes of erythrocytes of athletes of cyclic sports. Vestn BGU Ser 2 Khimii i Biologii Geografiia. 2015;(2):47-52. (In Russ.)
4. Hendriks T, Klompmakers AA, Daemen FJM, Bonting SL. Biochemical aspects of the visual process XXXII. Movement of sodium ions through bilayers composed of retinal and rod outer segment lipids. Biochim Biophys Acta. 1976;433:271-81.
5. Titov VN, Vostrov IA, Kaba SI, Amelyushkina VA, Shiryayeva YuK. Lipoproteins of low and very low density: pathogenetic and clinical value. Klin Meditsina. 2013;91(1):20-7. (In Russ.)
6. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. World Health Organ Tech Rep Ser. 2003;916:i-viii,1-149.
7. Dodge JT, Mitchell C, Hanahan DJ. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin free ghosts of erythrocytes. Arch Biochem Biophys. 1963 Jan;100:119-30.
8. Folch J, Lees M, Sloane SG. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. J Biol Chem. 1957 May;226(1):497-509.
9. Sergeeva MG, Varfalomeeva AT. Cascade of arachidonic acid. Moscow, RF: Narod obrazovanie; 2006. 256 p. (In Russ.)
10. Borovik TE, Gribakin SG, Skvortsova VA, Semenova NN, Stepanova TN, Zvonkova NG. Long-chain polyunsaturated fatty acids and their role in infant nutrition. A review of the literature. Vopr Sovremen Peditrii. 2012;(4):21-8. (In Russ.)
11. Titov VN. Isoenzymes stearyl-coenzyme A-desaturase and insulin action in the light of the phylogenetic theory of pathology. Oleic fatty acid and realization of biologic functions of trophology and locomotion. Klin Lab Diagnostika. 2013;(11):16-26. (In Russ.)
12. Osochuk SS, Martsinkevich AF, Korolevich MP. The increase in working capacity of sportsmen of cyclic kinds of sports flax oil. V: Sostoianie zdorov'ia: meditsinskie, sotsial'nye i psikhologo-pedagogicheskie aspekty: sb nauch st VII Mezhdunar nauch-prakt internet-konf, 29 fevr – 5 marta 2016 g. Chita, RF: Zabaikal gos un-t; 2016. P. 315-20.

Поступила 12.12.2016 г.

Принята в печать 13.02.2017 г.

Submitted 12.12.2016

Accepted 13.02.2017

Сведения об авторах:

Осочук С.С. – д.м.н., доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Asachuk S.S. – Doctor of Medical Sciences, associate professor, head of the Scientific-Research Laboratory, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27/3, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Научно-исследовательская лаборатория. E-mail: OSS62@mail.ru – Осочук Сергей Стефанович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27/3 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Scientific-Research Laboratory. E-mail: oss62@mail.ru – Sergey S. Asachuk.

ВЛИЯНИЕ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭМАЛИ И ДЕНТИНА К КАРИЕСУ, СТРЕССУ И ИХ СОЧЕТАНИЮ

ГОРОДЕЦКАЯ И.В., МАСЮК Н.Ю.

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №1. – С. 23-32.

THE INFLUENCE OF IODINE-CONTAINING THYROID HORMONES ON THE RESISTANCE OF THE ENAMEL AND DENTIN TO CARIES, STRESS AND THEIR COMBINATION

GORODETSKAYA I.V., MASYUK N.Y.

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

Vestnik VGMU. 2017;16(1):23-32.

Резюме.

Цель – изучить влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на устойчивость эмали и дентина к кариозному поражению при стрессе.

Материал и методы. Опыты поставлены на 390 беспородных крысах-самцах, содержащихся на кариесогенном рационе Стефана, в условиях краудинг-стресса (по 40 голов в клетке в течение первых 30 дней, по 30 – в последующие 30 суток) и сочетания обоих воздействий. Гипотиреоз вызывали внутрижелудочным введением мерказолила в 1% крахмальном клейстере в дозе 25 мг/кг в течение 30 дней, затем до окончания эксперимента в половинной дозе. L-тироксин вводили аналогичным образом в нарастающих дозах от 1,5 до 3,0 мкг/кг в течение 28 дней, затем в дозе 1,5 мкг/кг до 60 дня. Общую резистентность организма характеризовали по изменению относительной массы стресс-сенситивных органов, состоянию слизистой оболочки желудка. Активность кариозного процесса оценивали по его распространенности, частоте, тяжести и глубине.

Результаты. Установлено, что экспериментальный гипотиреоз снижает резистентность организма к стрессу и усугубляет течение кариозного процесса у животных, находящихся в условиях скученного содержания, получавших кариесогенную диету и при комбинировании этих воздействий. Малые дозы L-тироксина стимулируют адаптационные возможности организма, ограничивают интенсивность кариеса, вызванного применением кариесогенного рациона, изолированным и комбинированным со скученным содержанием крыс, и предупреждают его возникновение в условиях стресса.

Закключение. Резистентность твердых тканей зуба к кариесогенному воздействию зависит от тиреоидного статуса организма, что обосновывает необходимость изучения и коррекции последнего у пациентов с высокой активностью кариозного процесса и у лиц, подверженных частым стрессорным воздействиям.

Ключевые слова: йодсодержащие тиреоидные гормоны, стресс, кариесрезистентность.

Abstract.

Objectives. To study the effect of iodine-containing thyroid hormones on the resistance of the enamel and dentin to the carious lesion under stress.

Material and methods. The experiments were performed on 390 mongrel male rats maintained on the cariogenic diet of Stefan, under the conditions of crowding stress (40 animals were in one cage during the first 30 days, 30 animals-during the next 30 days) and under those of the combination of both influences. Hypothyroidism was caused by the intragastric administration of mercazolil in 1% starch paste in the dose of 25 mg / kg during 30 days, and then in the half dose till the end of the experiment. L-thyroxin was injected in the similar way in the increasing doses from 1,5 to 3,0 mcg / kg during 28 days, then in the dose of 1,5 mcg / kg till the 60th day. The general

resistance of an organism was characterized by a change of the relative weight of stress-sensitive organs, the state of the gastric mucosa. The activity of the caries process was evaluated by its prevalence, frequency, severity and depth. Results. It has been found that experimental hypothyroidism reduces the body's resistance to stress and exacerbates the caries process in animals kept in congested conditions, on the cariogenic diet and under the conditions of these influences combination. The small doses of L-thyroxin stimulate the adaptive capacities of the body, limit the intensity of dental caries caused by the use of the cariogenic diet, isolated and combined with the congested keeping of rats, and prevent its development under stress.

Conclusions. Therefore, the resistance of dental hard tissues to the cariogenic impact depends on the thyroid status of the organism, which proves the necessity for its studying and correction in patients with the high activity of the caries process and in persons subject to frequent stress influences.

Key words: iodine-containing thyroid hormones, stress, caries resistance.

Кариозные поражения встречаются почти у 100% взрослого населения и у 60-90% детей [1]. Наименее изученными причинами их возникновения по сравнению с местными факторами являются общие [2], среди которых значительная роль отводится стрессу [3]. С другой стороны, установлена роль йодсодержащих тиреоидных гормонов в антистресс-системе организма [4, 5]. Имеются единичные работы, доказывающие изменения твердых тканей зуба при нарушении функций щитовидной железы – гипо- и гипертиреозе [6]. Это дает основание предполагать возможность участия йодсодержащих гормонов щитовидной железы в формировании устойчивости твердых тканей зуба к кариесу при стрессе.

Цель – изучить влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на резистентность эмали и дентина к кариозному поражению, стрессу и их сочетанию.

Материал и методы

Работа выполнена на базе вивария НИЛ и кафедры нормальной физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» в 2016 году на 390 беспородных белых крысах-самцах массой 30–40 г в начале исследования и 80–200 г в конце. В опыт животных брали после достижения ими 21-дневного возраста. Формировали 13 групп: 1 – интактная, 2 – контрольная (введение внутривентрально 1% крахмального клейстера), 3 – кариесогенная диета (КГД), 4 – стресс, 5 – КГД + стресс, 6 – мерказолил, 7 – мерказолил + КГД, 8 – мерказолил + стресс, 9 – мерказолил + КГД + стресс, 10 – тироксин, 11 – тироксин + КГД, 12 – тироксин + стресс, 13 – тироксин + КГД + стресс. Для моделирова-

ния кариеса применяли рацион Стефана (66% сахарозы, 32% сухого обезжиренного молока, 2% сухой печени) [7] в течение 60 дней. В качестве стрессирующего воздействия использовали краудинг-стресс – скученное содержание животных в стандартных пластиковых клетках размером 20х30х40 см в течение 2 месяцев (по 40 голов в клетке в течение первых 30 дней, в последующие 30 суток – по 30 особей) [8]. Крысы, подверженные воздействию стресса и диеты, находились в условиях скученного содержания и одновременно получали КГД в течение 60 суток. С целью подавления функции щитовидной железы внутривентрально металлическим зондом с шарообразным наконечником вводили мерказолил (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина, рег. номер РК-ЛС-5 №014157) в 1% крахмальном клейстере в дозе 25 мг/кг в течение 30 дней, затем до окончания эксперимента в половинной дозе. L-тироксин (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия, рег. номер П №008964) вводили аналогичным образом в нарастающих дозах от 1,5 до 3,0 мкг/кг в течение 28 дней, затем до 60 дня в дозе 1,5 мкг/кг. Для исключения влияния на изучаемые параметры процедуры введения крахмального клейстера животные контрольной группы, а также подвергнутые стрессу и/или содержанию на КГД без применения препаратов, получали клейстер таким же способом. Крыс умерщвляли декапитацией под уретановым наркозом (1 г/кг массы тела). Постановка экспериментального исследования соответствовала рекомендациям Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях.

Напряженность общего адаптационного синдрома оценивали по изменению относи-

тельной массы (ОМ) органов-маркеров стресса – надпочечников, селезенки, тимуса, которую рассчитывали как отношение абсолютной массы органов к массе тела и выражали в мг/г, и по состоянию слизистой оболочки желудка (СОЖ), которое характеризовали по: 1) тяжести поражения, выражаемой в баллах: 0 баллов – нет изменений, 1 балл – эрозии, 2 балла – единичные язвы, 3 балла – множественные язвы, 4 балла – пенетрирующие или прободные язвы; 2) частоте поражения – отношению числа животных, имевших дефекты слизистой, к общему количеству крыс в группе, выраженному в процентах; 3) множественности поражения – числу поражений у одного животного; 4) язвенному индексу, являющемуся интегральным показателем степени повреждения, – сумме тяжести, частоты и множественности поражения [9]. Для характеристики кариозного поражения вычленили челюсти крыс, фиксировали их в 10% растворе формалина в течение 24 часов, очищали от налета, промывали в дистиллированной воде, высушивали, импрегнировали 2% раствором азотно-кислого серебра (рН 7,0) в течение 6 часов. Затем выдерживали в дистиллированной воде в течение 12 часов и снова высушивали. Изготавливали продольные шлифы моляров путем их сошлифовки до образования прозрачного среза на стоматологической установке «Melogin» с использованием сепарационных дисков d 19 мм и толщиной 0,3 мм. Полученные срезы фиксировали на предметном стекле и изучали под микроскопом Leica DM 2000 при 10-кратном увеличении. Интенсивность кариозного процесса оценивали по: 1) распространенности – отношению числа крыс, имевших кариес, к общему количеству животных в группе, выраженному в %; 2) частоте поражения – количеству зубов, пораженных кариесом (ЗПК), на крысу; 3) тяжести поражения – количеству кариозных полостей (КП) на крысу; 4) глубине поражения – количеству баллов на крысу по 5-балльной шкале (1 балл – окрашивание до середины эмали; 2 балла – до эмалево-дентинной границы, 3 балла – до 1/3 толщины дентина, 4 балла – до 2/3 его толщины, 5 баллов – полное окрашивание эмали и дентина) [10].

Статистическую обработку данных производили с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft inc.), лицензия № 10996172. Для анализа различий количественных признаков

применяли критерий Манна-Уитни для попарного сравнения групп. Для обработки данных по качественным бинарным признакам применяли «Таблицы 2х2» (точный критерий Фишера). Данные по частоте поражения СОЖ, распространенности кариеса представляли в процентах, по тяжести и множественности поражения СОЖ – в виде таблицы частот, остальные – в виде медиан (Me) и границ верхнего и нижнего квартилей (LQ; UQ).

Результаты

Применение диеты Стефана не привело к изменению ОМ стресс-сенситивных органов (табл. 1), а также не повлияло на состояние СОЖ ($p>0,05$) (табл. 2). Вместе с тем, оно вызвало возникновение кариеса – у всех животных ($p<0,01$) с частотой 7,5 (5,0; 9,0) ЗПК/крысу ($p<0,01$), тяжестью 14,5 (13,0; 16,0) КП/крысу ($p<0,01$), глубиной 2,78 (1,86; 3,03) балла/крысу ($p<0,01$) (табл. 3). Следовательно, использованный нами рацион обладает кариесогенным действием.

Скученное содержание крыс привело к увеличению ОМ надпочечников на 36% ($p<0,05$), снижению ОМ селезенки на 24%, тимуса – на 29% ($p<0,001$), ulcerации СОЖ у 60% животных, с тяжестью 2 балла у 20%, 3 балла – у 40% крыс, множественностью 2, 3 и 4 язвы у 20%, 30% и 10% животных соответственно ($p<0,05$), язвенным индексом 3,9. Как и после КГД, у крыс наблюдалось развитие кариозного процесса в эмали и дентине, однако менее существенного. Распространенность поражения составила 70% ($p<0,01$), частота – 3,5 (0,0; 4,0) ЗПК/крысу, тяжесть – 5,0 (0,0; 6,0) КП/крысу, глубина – 1,49 (0,00; 1,75) балл/крысу ($p<0,05$). Следовательно, скученное содержание животных приводит к развитию стресс-реакции и вызывает кариозное поражение твердых тканей зуба, но менее выраженное, чем при экспериментальном моделировании кариеса с помощью КГД.

Сочетанное воздействие КГД и стресса сопровождалось увеличением ОМ надпочечников на 43% ($p<0,05$), уменьшением ОМ селезенки и тимуса на 26% и 28% соответственно ($p<0,001$), ulcerацией СОЖ у 70% животных с тяжестью 2 балла у 30%, 3 балла – у 40% крыс, множественностью 2 и 3 язвы у 30% и 40% животных соответственно ($p<0,01$), язвенным

Таблица 1 – Влияние кариесогенной диеты, стресса и их сочетания на относительную массу надпочечников, селезенки и тимуса у животных с различным тиреоидным статусом

Группа животных	ОМ надпочечников, мг/г	ОМ селезенки, мг/г	ОМ тимуса, мг/г
1. Интактная	0,23 (0,20; 0,28)	4,44 (3,92; 4,85)	3,73 (3,54; 3,91)
2. Контроль	0,24 (0,21; 0,29)	4,53 (4,03; 4,98)	3,76 (3,45; 3,99)
p 1-2	p>0,05	p>0,05	p>0,05
3. КГД	0,24 (0,20; 0,31)	4,41 (4,04; 4,97)	3,69 (3,28; 3,86)
p 2-3	p>0,05	p>0,05	p>0,05
4. Стресс	0,33 (0,285; 0,40)	3,44 (3,12; 3,91)	2,67 (2,46; 3,12)
p 2-4	p<0,05	p<0,001	p<0,001
p 3-4	p<0,05	p<0,01	p<0,001
5. КГД + стресс	0,34 (0,26; 0,38)	3,35 (3,11; 4,02)	2,71 (2,23; 3,14)
p 2-5	p<0,05	p<0,001	p<0,001
p 3-5	p<0,05	p<0,01	p<0,001
p 4-5	p>0,05	p>0,05	p>0,05
6. Мерказолил	0,19 (0,16; 0,25)	3,90 (3,46; 4,18)	3,16 (2,69; 3,52)
p 2-6	p<0,05	p<0,01	p<0,01
7. Мерказолил + КГД	0,17 (0,14; 0,25)	4,03 (3,51; 4,44)	3,12 (2,88; 3,49)
p 6-7	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p 2-7	p<0,05	p<0,05	p<0,01
p 3-7	p<0,05	p<0,05	p<0,01
8. Мерказолил + стресс	0,17 (0,13; 0,25)	3,16 (2,64; 3,39)	2,37 (1,96; 2,65)
p 6-8	p>0,05	p<0,01	p<0,001
p 2-8	p<0,05	p<0,001	p<0,001
p 7-8	p>0,05	p<0,01	p<0,001
p 4-8	p<0,001	p<0,05	p<0,05
9. Мерказолил + КГД + стресс	0,15 (0,11; 0,24)	3,05 (2,43; 3,36)	2,34 (1,75; 2,60)
p 6-9	p>0,05	p<0,001	p<0,01
p 2-9	p<0,05	p<0,001	p<0,001
p 7-9	p>0,05	p<0,001	p<0,001
p 8-9	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p 5-9	p<0,01	p<0,05	p<0,05
10. L-тироксин	0,23 (0,19; 0,30)	4,47 (3,98; 4,91)	3,73 (3,35; 4,01)
p 2-10	p>0,05	p>0,05	p>0,05
11. L-тироксин + КГД	0,22 (0,20; 0,32)	4,38 (4,16; 4,85)	3,78 (3,55; 3,98)
p 10-11	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p 2-11	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p 3-11	p>0,05	p>0,05	p>0,05
12. L-тироксин + стресс	0,23 (0,19; 0,34)	3,89 (3,62; 4,26)	3,13 (2,79; 3,44)
p 10-12	p>0,05	p<0,05	p<0,01
p 2-12	p>0,05	p<0,01	p<0,01
p 11-12	p>0,05	p<0,05	p<0,01
p 4-12	p<0,05	p<0,05	p<0,05
13. L-тироксин + КГД + стресс	0,26 (0,22; 0,34)	3,76 (3,51; 4,15)	3,10 (2,73; 3,58)
p 10-13	p>0,05	p<0,01	p<0,01
p 2-13	p>0,05	p<0,01	p<0,01
p 11-13	p>0,05	p<0,01	p<0,05
p 12-13	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p 5-13	p<0,05	p<0,05	p<0,05

Примечание: здесь и в табл. 2: число животных в каждой из экспериментальных групп – 10; p – обозначение достоверности различий.

индексом 4,3. Кариозное поражение эмали и дентина было наиболее значительным – у всех крыс, с частотой 8,5 (6,0; 10,0) ЗПК/крысу, тяжестью 19,0 (18,0; 21,0) КП/крысу, глубиной

3,63 (3,13; 4,12) балла/крысу (p<0,01). Следовательно, краудинг-стресс потенцирует выраженность кариесогенного эффекта диеты Стефана.

Таблица 2 – Влияние тиреоидного статуса на тяжесть и множественность поражения слизистой оболочки желудка при карииесе, стрессе и их комбинации

Группа животных	Тяжесть, баллы					Множественность, число поражений				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
1. Интактные животные	10 (100)	-	-	-	-	10 (100)	-	-	-	-
2. Контроль	9 (90)	1 (10)	-	-	-	9 (90)	1 (10)	-	-	-
p 1-2	>0,05					>0,05				
3. КГД	9 (90)	-	1 (10)	-	-	9 (90)	1 (10)	-	-	-
p 2-3	>0,05					>0,05				
4. Стресс	4 (40)	-	2 (20)	4 (40)	-	4 (40)	-	2 (20)	3 (30)	1 (10)
p 2-4	<0,05					<0,05				
p 3-4	<0,05					<0,05				
5. КГД + стресс	3 (30)	-	3 (30)	4 (40)	-	3 (30)	-	3 (30)	4 (40)	-
p 2-5	<0,01					<0,01				
p 3-5	<0,01					<0,01				
p 4-5	>0,05					>0,05				
6. Мерказолил	5 (50)	2 (20)	2 (20)	1 (10)	-	5 (50)	1 (10)	3 (30)	1 (10)	-
p 2-6	<0,05					<0,05				
7. Мерказолил + КГД	5 (50)	-	3 (30)	2 (20)	-	5 (50)	-	2 (20)	1 (10)	2 (20)
p 6-7	>0,05					>0,05				
p 2-7	<0,05					<0,05				
p 3-7	<0,05					<0,05				
8. Мерказолил + стресс	-	-	2 (20)	7 (70)	1 (10)	-	-	2 (20)	5 (50)	3 (30)
p 6-8	<0,01					<0,01				
p 2-8	<0,001					<0,001				
p 7-8	<0,05					<0,05				
p 4-8	<0,05					<0,05				
9. Мерказолил + КГД + стресс	-	-	2 (20)	6 (60)	2 (20)	-	-	2 (20)	6 (60)	2 (20)
p 6-9	<0,05					<0,001				
p 2-9	<0,05					<0,001				
p 7-9	<0,05					<0,01				
p 8-9	>0,05					>0,05				
p 5-9	<0,05					<0,05				
10. Тироксин	10 (100)	-	-	-	-	10 (100)	-	-	-	-
p 2-10	>0,05					>0,05				
11. Тироксин + КГД	9 (90)	1 (10)	-	-	-	9 (90)	1 (10)	-	-	-
p 10-11	>0,05					>0,05				
p 2-11	>0,05					>0,05				
p 3-11	>0,05					>0,05				
12. Тироксин + стресс	8 (80)	1 (10)	1 (10)	-	-	8 (80)	-	2 (20)	-	-
p 10-12	>0,05					>0,05				
p 2-12	>0,05					>0,05				
p 11-12	>0,05					>0,05				
p 5-12	<0,05					<0,05				
13. Тироксин + КГД + стресс	7 (70)	1 (10)	1 (10)	1 (10)	-	7 (70)	2 (20)	-	1 (10)	-
p 10-13	>0,05					>0,05				
p 2-13	>0,05					>0,05				
p 11-13	>0,05					>0,05				
p 12-13	>0,05					>0,05				
p 5-13	<0,05					<0,05				

Введение мерказолила привело к снижению ОМ надпочечников, селезенки и тимуса на 21% ($p<0,05$), 14% и 16% ($p<0,01$) (табл. 1), повреждению СОЖ у 50% животных, с тяже-

стью 1 балл у 20%, 2 балла – у 20%, 3 балла – у 10% крыс, множественностью 1, 2 и 3 язвы у 10%, 30% и 10% животных ($p<0,05$) (табл. 2), язвенным индексом 2,4. У 60% крыс, получа-

Таблица 3 – Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на интенсивность кариеса при воздействии кариесогенного рациона, стресса и их комбинировании

Группа животных	Распространенность, %	Частота, ЗПК/крысу	Тяжесть, КП/крысу	Глубина, баллы/крысу
	n=30	n=10	n=10	n=10
1. Интактная	20,00	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,00 (0,00; 0,00)
2. Контроль	23,33	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,00 (0,00; 0,00)
p 1-2	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
3. КГД	100,00	7,5 (5,0; 9,0)	14,5 (13,0; 16,0)	2,69 (1,86; 3,03)
p 2-3	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
4. Стресс	70,00	3,5 (0,0; 4,0)	5,0 (0,0; 6,0)	1,49 (0,00; 1,75)
p 2-4	p<0,01	p<0,05	p<0,05	p<0,05
p 3-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
5. КГД + стресс	100,00	8,5 (7,0; 10,0)	19,0 (18,0; 21,0)	3,63 (3,13; 3,95)
p 2-5	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 3-5	p>0,05	p>0,05	p<0,01	p<0,01
p 4-5	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
6. Мерказолил	60,00	4,0 (0,0; 5,0)	5,0 (0,0; 7,0)	1,78 (0,00; 1,88)
p 2-6	p<0,01	p<0,05	p<0,05	p<0,05
7. Мерказолил + КГД	100,00	9,0 (7,0; 10,0)	19,5 (18,0; 21,0)	3,68 (3,19; 4,06)
p 6-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 2-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 3-7	p>0,05	p>0,05	p<0,01	p<0,01
8. Мерказолил + стресс	93,33	6,5 (5,0; 8,0)	12,5 (11,0; 14,0)	2,79 (2,21; 3,19)
p 6-8	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 2-8	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 7-8	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 4-8	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
9. Мерказолил + КГД + стресс	100,00	10,0 (8,0; 12,0)	24,5 (21,0; 27,0)	4,07 (3,83; 4,75)
p 6-9	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 2-9	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 7-9	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05
p 8-9	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 5-9	p>0,05	p>0,05	p<0,01	p<0,05
10. L-тироксин	13,33	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,00 (0,00; 0,00)
p 2-10	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
11. L-тироксин + КГД	66,67	4,5 (0,0; 6,0)	7,5 (0,0; 10,0)	1,99 (0,00; 2,29)
p 10-11	p<0,01	p<0,05	p<0,05	p<0,05
p 2-11	p<0,01	p<0,05	p<0,05	p<0,05
p 3-11	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05
12. L-тироксин + стресс	40,00	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 2,0)	0,00 (0,00; 1,20)
p 10-12	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p 2-12	p<0,01	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p 11-12	p<0,01	p<0,05	p<0,05	p<0,05
p 4-12	p<0,01	p<0,05	p<0,05	p<0,05
13. L-тироксин + КГД + стресс	83,33	7,0 (4,0; 8,0)	13,0 (12,0; 15,0)	2,78 (2,21; 3,06)
p 10-13	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 2-13	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 11-13	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05
p 12-13	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 5-13	p<0,05	p<0,05	p<0,01	p<0,01

Примечание: n – число животных в экспериментальных группах; p – обозначение статистической значимости различий.

ших мерказолил, наблюдалось кариозное поражение эмали и дентина ($p < 0,01$) с частотой 4,0 (0,0; 5,0) ЗПК/крысу, тяжестью 5,0 (0,0; 7,0) КП/крысу, глубиной 1,78 (0,00; 1,88) балл/крысу (табл. 3). Следовательно, экспериментальный гипотиреоз сам по себе провоцирует возникновение кариеса.

Получение КГД гипотиреоидными крысами, также как и эутиреоидными, не сопровождалось изменением ОМ исследованных органов и состояния СОЖ ($p > 0,05$ по отношению к группе «Мерказолил»), однако спровоцировало появление более выраженного кариозного процесса: у всех крыс, с частотой 9,0 (7,0; 10,0) ЗПК/крысу, тяжестью 19,5 (18,0; 21,0) КП/крысу, глубиной 3,72 (3,19; 4,06) балла/крысу ($p < 0,01$). Следовательно, подавление функции щитовидной железы усугубляет течение кариеса, вызванного содержанием животных на КГД.

Краудинг-стресс у гипотиреоидных крыс, в отличие от эутиреоидных, не привел к увеличению ОМ надпочечников ($p > 0,05$) и вызвал меньшее снижение ОМ селезенки – на 19% ($p < 0,01$) и тимуса – на 21% ($p < 0,001$) и, вместе с тем, большую язву СОЖ – у всех животных, с тяжестью 2 балла у 20%, 3 балла – 70% и 4 балла – у 10% крыс, множественностью 2, 3 и 4 язвы у 20%, 50% и 30% животных соответственно ($p < 0,01$), язвенным индексом 7,0. Как и у эутиреоидных крыс, у гипотиреоидных стресс оказывал меньший кариесогенный эффект по сравнению с КГД. Однако по отношению к стрессированным эутиреоидным животным интенсивность кариеса была большей: распространенность поражения составила 93,33%, частота – 6,5 (5,0; 8,0) ЗПК/крысу, тяжесть – 12,5 (11,0; 14,0) КП/крысу, глубина – 2,69 (2,21; 3,19) балла/крысу ($p < 0,01$). Следовательно, гипотиреоз провоцирует кариесогенное воздействие стресса.

Сочетанное воздействие КГД и стресса на гипотиреоидных животных, в противоположность эутиреоидным, не вызвало увеличения ОМ надпочечников ($p > 0,05$ по отношению к группе «Мерказолил»), привело к меньшему снижению ОМ селезенки – на 22%, тимуса – на 26% ($p < 0,001$), и, напротив, большему изъязвлению СОЖ – у 100% животных, с тяжестью 2 балла у 20%, 3 балла – 60%, 4 балла – у 20% крыс, множественностью 2, 3 и 4 язвы у 20%, 60% и 20% животных ($p < 0,001$), язвен-

ным индексом 7,0. Интенсивность кариозных поражений была существенно выше, чем в аналогичной группе эутиреоидных крыс: они развивались у всех животных и характеризовались частотой 10,0 (8,0; 12,0) ЗПК/крысу, тяжестью 24,5 (21,0; 27,0) КП/крысу, глубиной 4,07 (3,83; 4,75) балла/крысу ($p < 0,01$). Следовательно, подавление функции щитовидной железы стимулирует активность кариозного процесса не только при раздельном применении КГД и стресса, но и при их комбинации.

Введение L-тироксина в выбранных нами дозах не привело к изменению ОМ стресс-сенситивных органов (табл. 1) и состояния СОЖ ($p > 0,05$) (табл. 2). У 13,33% животных, получавших малые дозы L-тироксина, наблюдались единичные кариозные поражения твердых тканей зуба ($p > 0,05$) (табл. 3). Вероятнее всего, это связано с самой процедурой введения препарата (внутрижелудочно, металлическим зондом), поскольку в группе «Контроль», получавшей крахмальный клейстер таким же образом и в течение такого же срока, также наблюдался кариес – у 23,33% крыс (р между группами «Контроль» и «L-тироксин» $> 0,05$).

КГД у животных, которым вводили L-тироксин, как и у эутиреоидных крыс, не привела к изменению ОМ исследуемых органов и состояния СОЖ ($p > 0,05$ по сравнению с группой «L-тироксин»). Вместе с тем, кариозный процесс был менее выраженным, чем в аналогичной группе эутиреоидных крыс: распространенность поражения была равна 66,67% ($p < 0,01$), частота – 4,5 (0,0; 6,0) ЗПК/крысу, тяжесть – 7,5 (0,0; 10,0) КП/крысу, глубина – 1,99 (0,00; 2,29) балл/крысу ($p < 0,05$). Следовательно, введение малых доз L-тироксина минимизирует кариесогенный эффект использованной нами диеты.

Скученное содержание животных, которым вводили L-тироксин, в отличие от эутиреоидных, не вызвало увеличения ОМ надпочечников и изменения состояния СОЖ ($p > 0,05$ по сравнению с группой «L-тироксин») и сопровождалось меньшим снижением ОМ селезенки – на 13% ($p < 0,05$) и тимуса – на 16% ($p < 0,01$). Активность кариеса была существенно ниже, чем в такой же группе эутиреоидных крыс: распространенность составила 40% ($p < 0,05$), частота – 0,0 (0,0; 2,0) ЗПК/крысу, тяжесть – 0,0 (0,0; 2,0) КП/крысу, глубина – 0,00 (0,00;

1,20) баллов/крысу ($p > 0,05$). Следовательно, введение L-тироксина в дозах, близких к физиологическим, ограничивает развитие стресс-реакции и, вместе с тем, лимитирует кариозное поражение эмали и дентина.

Сочетанное воздействие КГД и стресса у животных, получавших L-тироксин, в противоположность эутиреоидным крысам не вызвало увеличения ОМ надпочечников и повреждения СОЖ ($p > 0,05$) и привело к меньшему снижению ОМ селезенки – на 16% и тимуса – на 17% ($p < 0,01$). Интенсивность кариозного процесса также была менее выраженной, чем у эутиреоидных крыс: он наблюдался у 83,33% животных с частотой 7,0 (4,0; 8,0) ЗПК/крысу, тяжестью 13,0 (12,0; 15,0) КП/крысу, глубиной 2,78 (2,21; 3,06) балла/крысу ($p < 0,01$). Следовательно, введение L-тироксина в малых дозах снижает напряженность стресс-синдрома и ограничивает развитие кариеса у крыс, получавших КГД и находившихся в условиях скудного содержания.

Обсуждение

В основе обнаруженного кариеспротекторного эффекта йодсодержащих тиреоидных гормонов лежит установленное нами их минимизирующее влияние на интенсивность общего адаптационного синдрома, судя по ограничению малыми дозами L-тироксина изменений ОМ стресс-сенситивных органов и изъязвления СОЖ, и обнаруженные ранее их антиоксидантное действие [11], нормализующее влияние на систему протеолиза [5] с учетом доказанной роли этих факторов в этиопатогенезе кариозного поражения твердых тканей зуба [3, 12, 13]. Имеет значение и стимуляция под воздействием йодсодержащих гормонов щитовидной железы базисных клеточных защитных механизмов – белков теплового шока [14] и экспрессии генов раннего ответа [4].

Заключение

Краудинг-стресс, моделируемый скудным содержанием животных в течение 2 месяцев, оказывает меньший кариесогенный эффект, чем применение диеты Стефана в течение такого же времени, однако усугубляет интенсивность вызванного ею кариозного процесса в эмали и дентине. Экспериментальный

гипотиреоз сам по себе вызывает возникновение и развитие кариеса, а также увеличивает кариесогенное действие использованной диеты, стресса и их сочетания, тогда как близкие к физиологическим дозы L-тироксина, напротив, ограничивают интенсивность кариозного поражения. Это доказывает существенную роль йодсодержащих тиреоидных гормонов в формировании устойчивости твердых тканей зуба к кариесу и обосновывает необходимость исследования и коррекции тиреоидного статуса у пациентов с высокой активностью кариозного процесса и у лиц, часто подверженных стрессорным воздействиям.

Литература

1. Sheiham, A. Diet and dental caries: the pivotal role of free sugars reemphasized / A. Sheiham, W. P. James // J. Dent. Res. – 2015 Oct. – Vol. 94, N 10. – P. 1341–1347.
2. Юдина, Н. А. Обоснование патогенетических механизмов взаимосвязи стоматологических и общих заболеваний / Н. А. Юдина // Стоматол. журн. – 2004. – № 2. – С. 16–19.
3. Демидчик, Ю. Е. Изучение воздействия стресс-факторов на организм в эксперименте / Ю. Е. Демидчик, И. К. Луцкая, Е. А. Демьяненко // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2013. – № 4. – С. 46–50.
4. Городецкая, И. В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на экспрессию ранних генов c-fos и c-jun в миокарде крыс при стрессе / И. В. Городецкая, О. В. Евдокимова // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2014. – № 2. – С. 42–47.
5. Городецкая, И. В. Влияние тиреоидного статуса на систему протеолиза при стрессе / И. В. Городецкая, Е. А. Гусакова // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2013. – Т. 99, № 12. – С. 1378–1388.
6. Павлова, Т. В. Клинические наблюдения и анализ стоматологического статуса пациентов с заболеваниями щитовидной железы / Т. В. Павлова, Э. К. Пешкова, Д. А. Колесников // Фундам. исслед. – 2012. – № 4-1. – С. 97–100.
7. Stephan, R. M. Location of experimental caries on different tooth surfaces in the Norway rat / R. M. Stephan, N. R. Harris // Advances in Experimental Caries Research / editor. R. F. Sognnaes. – Washington, 1955. – P. 47–65.
8. Кириллов, Н. А. Гистохимическая характеристика структур лимфоидных органов крыс под действием стресса / Н. А. Кириллов, А. Т. Смородченко // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1999. – Т. 127, № 2. – С. 171–173.
9. Экспериментальная модель пептической язвы желудка / А. И. Воложин [и др.] // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2001. – № 4. – С. 27–28.
10. Пат. SU 1720082 СССР, G 09 B 23/28 Способ моделирования кариеса / Г. И. Донский, О. Н. Павлюченко, А. В. Меликов ; заявитель и патентообладатель Донец. гос. мед. ун-т им. М. Горького. – № 4781223/14 ;

заявл. 10.01.90 ; опубл. 15.03.92, Бюл. № 10. – 3 с.

11. Городецкая, И. В. Зависимость изменений перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности при остром и хроническом стрессах от тиреоидного статуса организма / И. В. Городецкая, Н. А. Корневская // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2010. – № 4. – С. 38–42.
12. Гуленко, А. В. Показатели антиоксидантной защиты ротовой жидкости при кариесе зубов у детей с психоневрологическими расстройствами / А. В. Гуленко, С.

Б. Хагурова, В. В. Волобуев // Междунар. журн. прикладных и фундам. исслед. – 2014. – № 2. – С. 64–68.

13. Lee, T. Y. MMP-13 expression in coronal and radicular dentin according to caries progression – a pilot study / T. Y. Lee, E. J. Jin, B. Choi // Tis. Eng. Reg. Med. – 2013 Dec. – Vol. 10, N 6. – P. 317–321.
14. Значение тиреоидных гормонов в стрессиндуцированном синтезе белков теплового шока в миокарде / И. В. Городецкая [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2000. – Т. 130, № 12. – С. 617–619.

Поступила 01.12.2016 г.

Принята в печать 13.02.2017 г.

References

1. Sheiham A, James WP. Diet and dental caries: the pivotal role of free sugars reemphasized. J Dent Res. 2015 Oct;94(10):1341-7. doi: 10.1177/0022034515590377.
2. Yudina NA. Justification of pathogenetic mechanisms of interrelation of stomatologic and general diseases. Stomatol Zhurn. 2004;(2):16-9. (In Russ.)
3. Demidchik YuE, Lutsкая IK, Dem'yanenko EA. Influence studying a stress factors on an organism in an experiment. Vestsi NAN Belarusi Ser Med Navuk. 2013;(4):46-50. (In Russ.)
4. Gorodetskaya IV, Evdokimova OV. Influence of iodinated thyroid hormones on an expression of early genes c-fos and c-jun in a myocardium of rats at a stress. Vestsi NAN Belarusi Ser Med Navuk. 2014;(2):42-7. (In Russ.)
5. Gorodetskaya IV, Gusakova EA. The influence of thyroid status on the system of proteolysis under stress. Ros Fiziol Zhurn im IM Sechenova. 2013;99(12):1378-88. (In Russ.)
6. Pavlova TV, Peshkova EK, Kolesnikov DA. Clinical observations and the analysis of the stomatologic status of patients with diseases of a thyroid gland. Fundam Issled. 2012;(4-1):97-100. (In Russ.)
7. Stephan RM, Harris NR. Location of experimental caries on different tooth surfaces in the Norway rat. In: Sognnaes RF, editor. Advances in Experimental Caries Research. Washington; 1955. p. 47-65.
8. Kirillov NA, Smorodchenko AT. The histochemical characteristic of structures of lymphoid organs of rats under the influence of a stress. Biul Eksperiment Biologii Meditsiny. 1999;127(2):171-3. (In Russ.)
9. Volozhin AI, Tarasenko LM, Neporada KS, Skrypnik IN. Experimental model of a round ulcer of a stomach. Patol Fiziol Eksperim Terapii. 2001;(4):27-8. (In Russ.)
10. Donskiy GI, Pavlyuchenko ON, Melikov AV; Donets gos med un-t im M Gor'kogo. Way of modeling of caries. Pat № 4781223/14 SU 1720082 SSSR, G 09 B 23/28. 1992 Mar 15. Biul;(10). (In Russ.)
11. Gorodetskaya IV, Korenevskaya NA. Dependence of changes of lipid peroxidation and antioxidant activity in acute and chronic stress from thyroid status of the organism. Patol Fiziologii Eksperim Terapii. 2010;(4):38-42. (In Russ.)
12. Gulenko AV, Khagurova SB, Volobuev VV. Indicators of antioxidative protection of stomatic liquid at caries of teeth at children with psychoneurological disorders. Mezhdunar Zhurn Prikladnykh Fundam Issled. 2014;(2):64-8.
13. Lee TY, Jin EJ, Choi B. MMP-13 expression in coronal and radicular dentin according to caries progression – a pilot study. Tis Eng Reg Med. 2013;10(6):317-21. doi:10.1007/s13770-013-1095-8
14. Gorodetskaya IV, Bozhko AP, Bakhtina LYU, Malyshev IYu. The importance of thyroid hormones in stressinducing the synthesis of heat shock proteins in myocardium. Biul Eksperiment Biologii Meditsiny. 2000;130(12):617-9. (In Russ.)

Submitted 01.12.2016

Accepted 13.02.2017

Сведения об авторах:

Городецкая И.В. – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Масюк Н.Ю. – аспирант кафедры нормальной физиологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Gorodetskaya I.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Normal Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Masyuk N.Y. – postgraduate of the Chair of Normal Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», деканат лечебного факультета. E-mail: gorodecka-iv@mail.ru – Городецкая Ирина Владимировна.

Correspondence address: RRepublic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Normal Physiology. E-mail: gorodecka-iv@mail.ru – Irina V. Gorodetskaya.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА БЕТА 1 И КОРТИЗОЛА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЮНОШЕЙ И МОЛОДЫХ МУЖЧИН ПРИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

ПОПЛАВЕЦ Е.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №1. – С. 33-43.

THE EVALUATION OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA 1 AND CORTISOL PARAMETERS IN THE BLOOD SERUM OF YOUTHS AND YOUNG ADULT MALES WITH GASTRODUODENAL PATHOLOGY

POPLAVETS E.V.

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

Vestnik VGMU. 2017;16(1):33-43.

Резюме.

Цель – оценка показателей трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) и кортизола в сыворотке крови юношей и молодых мужчин при гастродуоденальной патологии.

Материал и методы. Обследованы 160 юношей и молодых мужчин (16-27 лет), в том числе с функциональной диспепсией – 62, с пептическими язвами и эрозиями желудка и двенадцатиперстной кишки – 29; и группа контроля – 69 здоровых лиц. Обследование включало клинические, иммуноферментные (ТФР- $\beta 1$, антитела к *Helicobacter pylori* (НР)), радиоиммунологические (кортизол), гастродуоденоскопию с биопсией и статистические методы исследования.

Результаты. Уровни содержания ТФР- $\beta 1$ и кортизола в сыворотке крови в группах пациентов с пептическими язвами и эрозиями и функциональной диспепсией достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в группе контроля. Наличие гастродуоденальной патологии в различной форме определяет вариативность показателей ТФР- $\beta 1$ на 93,3%, а кортизола на 87%.

Наличие НР у практически здоровых молодых мужчин приводит к статистически значимому ($p < 0,05$) снижению показателей ТФР- $\beta 1$ в сыворотке крови в среднем на 27,1%. Наличие НР приводит к статистически значимому ($p < 0,001$) снижению показателей кортизола при эрозивно-язвенной патологии на 28,2%, а при функциональной диспепсии – на 34,0%. Эффект влияния наличия НР на снижение содержания ТФР- $\beta 1$ составляет 92,1%, а кортизола – 77,9%.

Закключение. Обнаружены однонаправленные сдвиги показателей ТФР- $\beta 1$ и кортизола в сыворотке крови у молодых мужчин с гастродуоденальной патологией: повышение – сопряжено с наличием пептических язв и эрозий и функциональной диспепсии, снижение – обусловлено эффектом влияния НР.

Ключевые слова: гастродуоденальная патология, молодые мужчины, трансформирующий фактор роста бета 1, кортизол, *Helicobacter pylori*.

Abstract.

Objectives. To clarify the content of the blood serum transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) and cortisol in connection with clinical and laboratory manifestations in youths and young adult males with gastroduodenal pathology.

Material and methods. The study included 160 youths and young adult males (16-27 years), among them with functional dyspepsia – 62, with peptic ulcers and erosions of the stomach and duodenum – 29; and the control group consisting of 69 healthy individuals. The examination included clinical, immunoassay (TGF- $\beta 1$, antibodies to

Helicobacter pylori (HP)), radioimmunoassay (cortisol), gastroduodenoscopy with biopsy and statistical methods. Results. Levels of TGF- β 1 and cortisol in the blood serum of patients with peptic ulcers and erosions, and functional dyspepsia were significantly ($p < 0,01$) higher than those in the control group. The presence of gastroduodenal pathology in various forms determines the variability of the parameters of TGF- β 1 by 93,3%, and cortisol by 87%. The presence of HP in practically healthy young males leads to a statistically significant ($p < 0,05$) decrease in the parameters of blood serum TGF- β 1 on an average by 27,1%. The presence of HP leads to a statistically significant ($p < 0,001$) decrease of cortisol in case of peptic ulcers and erosions by 28,2%, while in case of functional dyspepsia – by 34,0%. The effect of HP presence on the reduction of TGF- β 1 is 92,1%, and cortisol – 77,9%.

Conclusions. Unidirectional changes in the parameters of blood serum TGF- β 1 and cortisol have been found in young men with gastroduodenal pathology: the increase is associated with the presence of peptic ulcers and erosions, and functional dyspepsia; the decrease is due to the effect of HP presence.

Key words: gastroduodenal pathology, young adult males, transforming growth factor beta 1, cortisol, *Helicobacter pylori*.

Возрастная группа юношей 17-21 год и молодых мужчин до 25-26 лет в последние годы характеризуется негативной динамикой показателей физического развития и функционального состояния организма, хронической заболеваемости, в том числе патологии желудочно-кишечного тракта – до 8,5-8,5%: функциональные расстройства, а также ГЭРБ, хронический гастрит и пептическая язва [1, 2], что может приводить к ограничению профессионального выбора, непригодности к военной службе. Исследования показывают наибольший риск заболевания ЖКТ у взрослых лиц молодого возраста (20-24 лет) [2, 3]. В этиологии и патогенезе патологии гастроуденальной зоны до настоящего времени остаются неясные вопросы, на которые не может ответить ни одна из существующих теорий [1]. Механизмы регуляции воспаления сложны и мало изучены.

Природные и синтетические глюкокортикоиды (ГКС) использовались в течение многих лет, чтобы подавить воспаление. Однако результаты исследований последнего десятилетия позволяют оценивать эндогенный ГКС, кортизол, в качестве основного гомеостатического регулятора человеческого воспалительного ответа на повреждение. В исследовании *in vivo* кортизол оказывает острый, зависимый от концентрации, противовоспалительный эффект по сравнению с физиологическим диапазоном концентрации кортизола. В то же время, кортизол осуществляет медленную бифазную регуляцию системного воспаления с противовоспалительными эффектами, максимальную при промежуточных концентрациях кортизола.

Установлено, что регулирование воспаления кортизолом в человеческом организме представляет собой динамичный процесс с про- и противовоспалительными эффектами, которые развиваются в течение долгого времени [4].

В регуляции воспалительной реакции участвуют как про-, так и противовоспалительные цитокины и антагонисты некоторых цитокинов. Например, Трансформирующий фактор роста бета (ТФР- β – один из противовоспалительных цитокинов), подобно ГКС, подавляет реакцию моноцитов на эндотоксин [5, 6].

При воспалении в крови и тканях повышаются концентрации простагландина E2, трансформирующего фактора роста бета, альфа-МСГ, кортизола, ИЛ-10, блокатора рецепторов ИЛ-1, растворимых рецепторов ФНО. Полагают, что совместное действие этих веществ ослабляет интенсивность воспаления [6, 7].

Особый интерес в этой связи представляет цитокин трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) [5]. Полагают, что ТФР- β является цитокином системного действия, поскольку он и его специфические рецепторы выявлены практически во всех типах клеток [6, 7]. У человека известны 3 изоформы ТФР- β : ТФР- β 1, ТФР- β 2, и ТФР- β 3. ТФР- β 1 играет важную роль в заживлении ран, репарации и рубцевании как ключевой регулятор продукции и ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса посредством воздействия на мезенхимальные клетки. ТФР- β 1 вызывает миграцию нейтрофилов, макрофагов и фибробластов к повреждению и продукцию ими коллагена и фибронектина. Аномальная экспрессия

ТФР- β 1 ассоциируется с болезнями, при которых имеют место процессы фиброза и рубцевания [5, 7].

Иммуногистохимические данные подтверждают, что инфекция *Helicobacter pylori* (НР) непосредственно подавляет экспрессию ТФР- β 1 в эпителиальных клетках желудка, и эта потеря ТФР- β 1 является характерной патологической чертой инфекции НР. При НР-ассоциированном гастрите обнаружено значительное снижение содержания ТФР- β 1 в ткани желудка, по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с гастритом, неассоциированным с НР [8]. При НР-ассоциированной дуоденальной язве также определен низкий иммунореактивный уровень ТФР- β 1 в железах слизистой желудка. Только инфильтративные воспалительные клетки и лимфоидные фолликулы, сформировавшиеся в ответ на инфекцию НР, содержат иммунореактивный ТФР- β 1. Уровень экспрессии ТФР- β 1 у тех же самых пациентов после эрадикации НР был значительно выше в поверхностных эпителиальных клетках, клетках слизистой желез и в сохраняющихся воспалительных клетках. Напротив, у больных пациентов без инфекции НР обнаружен рост иммунореактивного ТФР- β 1 в поверхностных и глубоких железах слизистой желудка [9]. Th2 (Т-хелперы 2-го типа)-зависимый иммунный ответ и ТФР- β в желудочной микросреде могут быть вовлечены в ингибиторные эффекты инфекции НР относительно развития аутоиммунного гастрита, при котором Th1-тип реакций играет значительную роль [8].

Цель исследования – оценка показателей трансформирующего фактора роста β 1 (ТФР- β 1) и кортизола в сыворотке крови юношей и молодых мужчин при гастроуденальной патологии.

Материал и методы

Проведено одномоментное поперечное обследование 160 юношей (16-21 год: n=123) и молодых мужчин (22-27 лет: n=37): с функциональной диспепсией – 62, пептическими язвами и эрозиями желудка и двенадцатиперстной кишки – 29, группа контроля – 69. Группы сопоставимы по возрасту. Средний возраст обследованных составил 19,0 (18,0±21,0) лет.

Группы пациентов сформированы по

результатам проведенного клинического обследования с учетом Римского III консенсуса (2006 г.) и Киотского согласительного совещания по гастриту и функциональной диспепсии, ассоциированными с НР (2015 г.) [10, 11, 12]. Критериями включения в группу пациентов с функциональной диспепсией было наличие одного или более из следующих симптомов: чувство полноты после еды, быстрая насыщаемость, эпигастральная боль или жжение, которые наблюдались не менее 3-х месяцев с началом проявлений не менее 6 месяцев перед диагностикой, и отсутствие данных об органической патологии (включая результаты фиброгастроуденоскопии (ФГДС)), которая могла бы объяснить возникновение симптомов, отсутствие приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [12].

Критериями включения в группу пациентов с эрозивно-язвенной патологией было наличие органического дефекта: пептической язвы или эрозии желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК), постязвенного рубца и/или рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК без признаков стенозирования при эндоскопическом исследовании на момент осмотра или при предыдущих ФГДС исследованиях, отсутствие осложнений пептической язвы (кровотечение, перфорация, пенетрация, пилоробульбарный стеноз) по данным анамнеза, отсутствие приема НПВП [10, 11, 12].

Критериями включения в группу контроля было отсутствие функциональной и органической патологии гастроуденальной зоны.

Общими критериями исключения для всех групп было применение нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС), ингибиторов протонной помпы (ИПП), антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов, антибиотиков, иммуномодулирующих препаратов, стероидов, антацидов, химиотерапевтических препаратов, эрадикационная терапия НР в течение 4-х недель до настоящего времени исследования, тяжелая сопутствующая патология, рак желудка или другие новообразования, а также сопутствующие заболевания, которые могут нарушать иммунитет или иммунный ответ, в том числе сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, хроническая печеночная недостаточность, аутоиммунные заболевания, хро-

нический прием алкоголя и аллергия.

Обследование включало клинические, клинико-лабораторные рутинные, иммуноферментные, радиоиммунологические, специальные гастроэнтерологические и статистические методы исследования.

Забор крови всем исследуемым группам пациентов проводился утром между 8 и 9 часами из локтевой вены, самотеком, после 14-часового голодания.

Определение концентрации ТФР- β 1 ($n=82$) проводили иммуноферментным методом в строгом соответствии с инструкцией производителя. Использовались тест-системы производства фирмы «DRG Instruments GmbH» (Германия) для количественного определения ТФР- β 1 в сыворотке и плазме крови человека. Измерение оптической плотности выполняли с помощью универсального фотометра Ф-300 ТП РУПП «Витязь», (предел измерений ОП 0-2,5; класс точности $\pm 0,3\%$, поверяется ежегодно), при длине волны 450 нм. При этом на основании показателей оптической плотности стандартов с известными концентрациями вещества строили калибровочную кривую. Автоматически производился пересчет показателей оптической плотности в единицы концентрации (пикограммы на миллилитр, затем в нанограммы на миллилитр (нг/мл)).

По результатам опыта измеренная оптическая плотность контрольных растворов совпала с указанными в сопроводительных документах значениями с погрешностью, не превышающей $\pm 5\%$, что позволяет считать результаты определения содержания ТГФ- β 1 в исследуемых сыворотках достаточно точными и воспроизводимыми.

Определение кортизола проведено методом радиоиммунологического анализа стандартными наборами, выпущенными унитарным предприятием «Хозрасчетное опытное производство Института Биоорганической Химии Национальной академии наук Беларуси» (г. Минск).

Наличие НР определялось методом иммуноферментного анализа стандартным набором «ХеликоБест-антитела» (наличие сывороточных антител (IgM, IgA и IgG) к антигену CagA НР) и по результатам гистологических исследований биопсии слизистой оболочки желудка (наличие бактерий НР).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием лицензионного пакета «STATISTICA – 10 RUS» (лицензия №STA999K347156W принадлежит УО «Витебский государственный медицинский университет») методами одно- и двухфакторного дисперсионного анализа по Фишеру с проведением последующего апостериорного анализа наименьшей значащей разницы средних значений зависимой переменной. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Оценка возраста обследованных проводилась по рекомендациям АПН СССР (1965 г.). Двухфакторный дисперсионный анализ апостериорных сравнений по Фишеру не выявил возрастной зависимости в каждой из обследованных групп по изучаемым параметрам: ТФР- β ($F=1,02$ при $p=0,41$), кортизолу ($F=0,27$ при $p=0,89$), наличию НР (Хи-квадрат Пирсона= $1,16$ при $p=0,56$). Это позволило проводить дальнейший анализ показателей в независимости от возраста в группах, сформированных по характеру гастродуоденальной патологии.

Исследование значимости различий в средних значениях содержания ТФР- β 1 в различных группах наблюдения: (с эрозивно-язвенной патологией, функциональной диспепсией, в сравнении с контрольной группой) проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализа по Фишеру с использованием сверх параметризованной модели без свободного члена. Дисперсионная модель была статистически высоко значима ($F=363,863$, при $p<0,01$, рис. 1).

В результате анализа установлено, что наименьшие уровни содержания ТФР- β 1 определяются в группе здоровых лиц (контроля) без гастродуоденальной патологии ($N=23$) ($M=9,99$ нг/мл ($ДИ_{0,95}$ 7,85÷12,13)). В группе лиц с функциональной диспепсией ($N=33$) уровни содержания ТФР- β 1 были выше ($M=12,88$ нг/мл ($ДИ_{0,95}$ 11,88÷13,89)) чем в контрольной группе. В группе лиц с эрозивно-язвенной патологией ($N=26$) уровни содержания ТФР- β 1 были наибольшими ($M=14,31$ нг/мл ($ДИ_{0,95}$ 13,31÷15,31)).

При проведении апостериорного анализа оценки статистической значимости различий средних значений, показатели ТФР- β 1

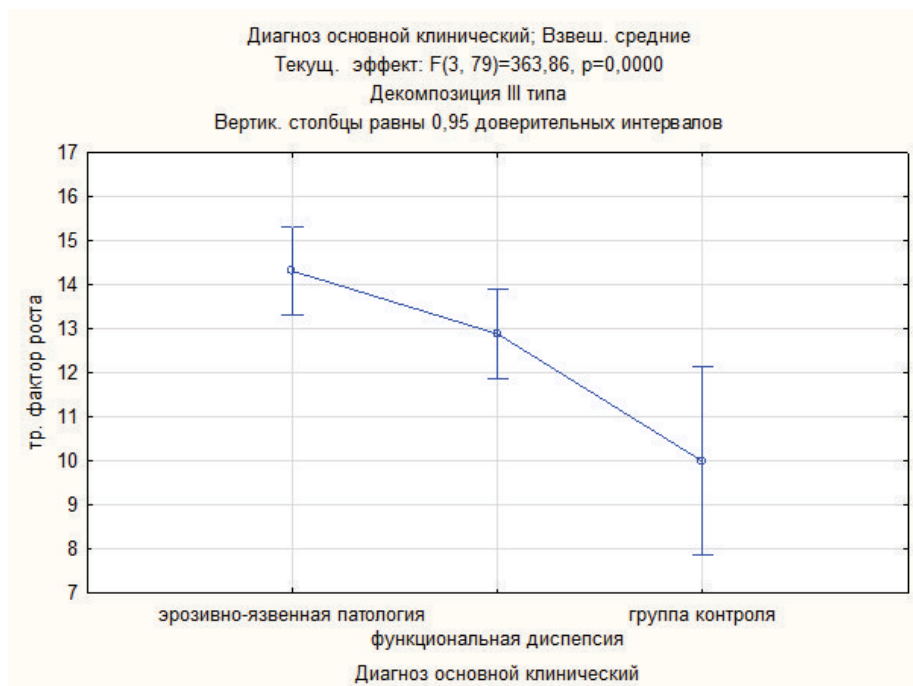


Рисунок 1 – Средние значения показателей ТФР-β1 по группам наблюдения.

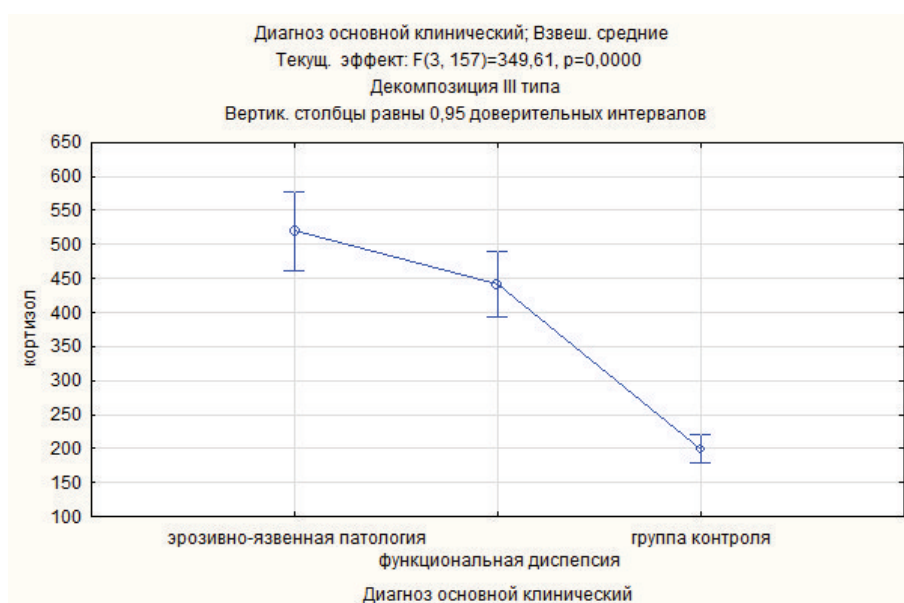


Рисунок 2 – Средние значения показателей кортизола по группам наблюдения.

в группе пациентов с эрозивно-язвенной патологией и функциональной диспепсией статистически значимо отличались от показателей группы контроля ($p<0,01$). Статистически значимых отличий уровней ТФР-β1 между группой пациентов с эрозивно-язвенной патологией и группой с функциональной диспепсией выявлено не было ($p=0,12$). Общая дисперсия по группе за счет факторов диагноза состави-

ла 13097,19, а дисперсия неконтролируемых факторов составила всего 947,86 (6,7%). То есть наличие гастродуоденальной патологии в различной форме определяет вариативность показателей ТФР-β1 на 93,3%.

Аналогичным образом оценивались показатели кортизола (рис. 2). Дисперсионная модель также была статистически высоко значима ($F=349,61$, при $p<0,01$).

Наименьшие показатели выявлены в группе контроля (N=69) $M=199,75$ нмоль/л ($ДИ_{0,95}$ 179,38÷220,12). В группе лиц с функциональной диспепсией (N=62) уровни содержания кортизола были значительно выше контрольной группы ($M=441,01$ нмоль/л ($ДИ_{0,95}$ 392,35÷489,66)). В группе лиц с эрозивно-язвенной патологией (N=29) уровни содержания кортизола были наибольшими ($M=519,67$ нмоль/л ($ДИ_{0,95}$ 461,20÷578,14)). Выявлены статистически значимые отличия средних значений кортизола по всем наблюдаемым группам ($p<0,01$).

Общая дисперсия показателей кортизола по группе за счет факторов диагноза составила 22642952, а дисперсия неконтролируемых факторов составила всего 3389421 (13%). То есть наличие гастродуоденальной патологии в различной форме определяет вариативность показателей кортизола на 87%.

Далее нами было проведено исследование показателей трансформирующего фактора роста и кортизола в зависимости наличия НР. В среднем наличие НР было выявлено в 81,9% случаев среди всех обследованных (82,8% – в группе с эрозивно-язвенной патологией, 80,6% – в группе с функциональной диспепсией и 82,6% – в группе контроля). Статистически

значимых отличий по наличию НР в наблюдаемых группах не выявлено ($p>0,05$), что позволило разделить каждую из наблюдаемых групп на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия НР.

Показатели ТФР-β1 при оценке всех обследованных без учета диагноза статистически значимо различались в зависимости от фактора наличия НР ($F=464,87$, при $p<0,01$, рис. 3).

Средние значения содержания ТФР-β1 в сыворотке крови молодых мужчин при отсутствии НР (N=30) составили $M=13,74$ нг/мл ($ДИ_{0,95}$ 12,41÷15,08), а при наличии НР (N=52) выявлено статистически значимое снижение средних значений данного показателя ($M=11,82$ нг/мл ($ДИ_{0,95}$ 10,76÷12,88)), т.е. НР выступает как фактор, подавляющий выработку ТФР-β1.

Общая дисперсия показателей ТФР-β1 по группе за счет факторов наличия НР составила 12932,3, а дисперсия неконтролируемых факторов составила всего 1112,76 (7,9%). То есть, наличие НР определяет снижение показателей ТФР-β1 на 92,1%.

По результатам двухфакторного дисперсионного анализа при сравнении показателей ТФР-β1 по группам наблюдения сохранялась такая же тенденция (рис. 4, табл. 1).

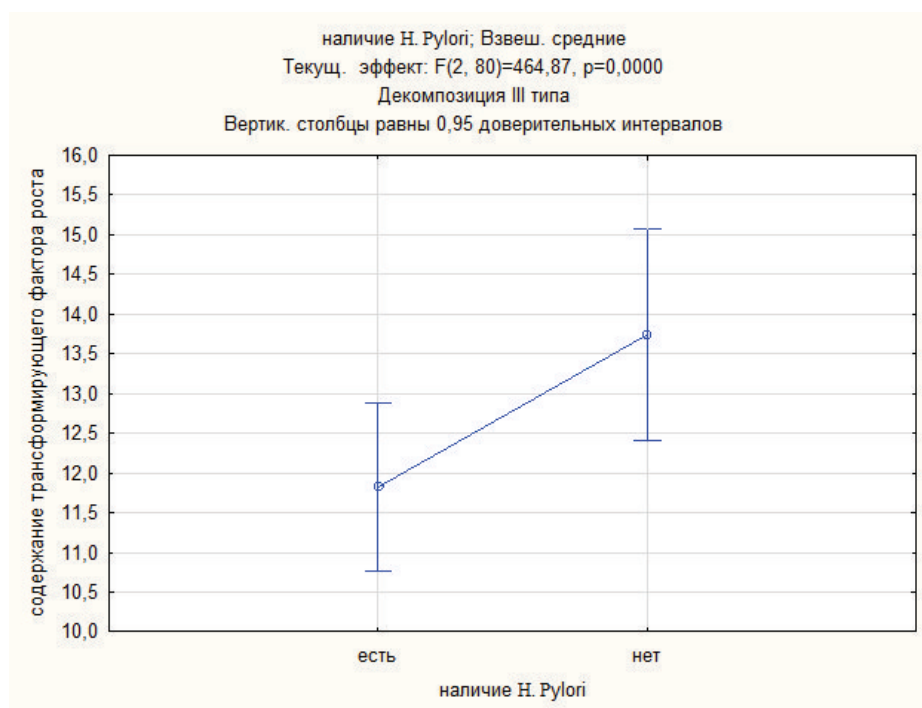


Рисунок 3 – Средние значения показателей ТФР-β1 в зависимости от наличия или отсутствия *Helicobacter pylori*.

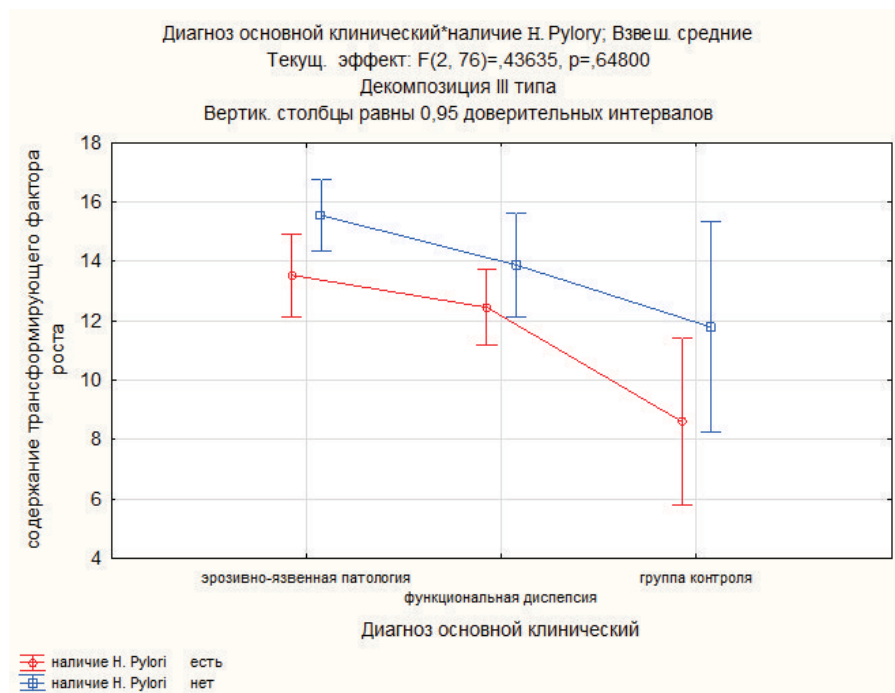


Рисунок 4 – Средние значения показателей ТФР-β1 по группам наблюдения в зависимости от наличия или отсутствия *Helicobacter pylori*.

Таблица 1 – Средние значения ТФР-β1 по группам наблюдения

	Helicobacter pylori		% снижения средних значений	Достоверность различий
	наличие	отсутствие		
эрозивно-язвенная патология	(N=16) 13,5 нг/мл (12,1÷14,9)	(N=10) 15,6 нг/мл (14,3÷16,8)	13,5	p=0,138795
функциональная диспепсия	(N=23) 12,4 нг/мл (11,2÷13,7)	(N=10) 13,9 нг/мл (12,1÷15,6)	10,8	p=0,262994
группа контроля	(N=13) 8,6 нг/мл (5,8÷11,4)	(N=10) 11,8 нг/мл (8,3÷15,3)	27,1	p=0,026537

Средние значения ТФР-β1 в группе пациентов с эрозивно-язвенной патологией и в группе контроля при наличии НР статистически значимо отличались ($p < 0,01$). Если у пациентов с эрозивно-язвенной патологией НР не выявлялся, то средние показатели ТФР-β1 статистически значимо отличались ($p < 0,05$) от аналогичных показателей в группе пациентов с функциональной диспепсией при наличии у них НР и группой контроля не зависимо от наличия или отсутствия НР ($p < 0,05$). Показатели в группах с функциональной диспепсией с наличием и отсутствием НР статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от показателей

в группе контроля с наличием НР. При этом показатели в группе контроля с наличием и отсутствием НР статистически значимо различались между собой ($p < 0,01$).

При эрозивно-язвенной патологии наличие НР ассоциируется со снижением показателей ТФР-β1 в среднем на 13,5%, а при функциональной диспепсии – на 10,8%. Но мы не получили статистической значимости этих различий за счет больших размахов показателей ($p > 0,05$). Зато в группе контроля при наличии НР снижение показателей ТФР-β1 наблюдалось в среднем на 27,1%, что было статистически значимо ($p < 0,05$).

Средние показатели кортизола также статистически значимо различались в зависимости от наличия или отсутствия НР при оценке всех обследованных в целом без учета диагноза ($F=276,69$, при $p<0,01$, рис. 5).

Средние значения содержания кортизола в сыворотке крови молодых мужчин при отсутствии НР ($N=31$) составили $M=467,78$ нмоль/л ($ДИ_{0,95} 385,12\div550,44$), а при наличии НР ($N=128$) наблюдалось статистически значимое снижение средних значений данного показателя ($M=324,45$ нмоль/л ($ДИ_{0,95} 292,56\div356,35$)), т.е. НР выступает как фактор, сочетающийся со снижением уровня кортизола.

При оценке степени влияния этого фактора на весь процесс общая дисперсия по группе за счет факторов наличия НР составила 20258068, а дисперсия неконтролируемых факторов составила всего 5747378 (22,1%). То есть наличие НР определяет снижение показателей кортизола на 77,9%.

Двухфакторный дисперсионный анализ сравнения средних показателей кортизола по группам наблюдения в зависимости от наличия или отсутствия НР также показал статистическую значимость различий ($F=5,12$, при $p<0,01$, рис. 6, табл. 2).

Средние значения кортизола в группе

пациентов с эрозивно-язвенной патологией при наличии НР статистически значимо отличались от показателей в группах с эрозивно-язвенной патологией ($p<0,0001$) и функциональной диспепсией ($p<0,001$) при отсутствии НР, а также с группой контроля независимо от наличия или отсутствия НР ($p<0,00001$). Если при эрозивно-язвенной патологии НР не выявлялся, то средние показатели кортизола статистически значимо отличались от аналогичных показателей в группе с НР ($p<0,00001$) и группой контроля независимо от наличия или отсутствия НР ($p<0,00001$). Показатели в группе с функциональной диспепсией при наличии НР были статистически значимо ($p<0,00001$) ниже показателей в группе с функциональной диспепсией при отсутствии НР, но выше, чем показатели в группе контроля, независимо от наличия в ней НР ($p<0,00001$). Показатели в группе с функциональной диспепсией без НР также были статистически значимо ($p<0,00001$) выше показателей в группе контроля с наличием и отсутствием НР.

При этом не выявлено различий между средними показателями кортизола в группах с эрозивно-язвенной патологией и функциональной диспепсией как на уровне наличия ($p=0,29$), так и на уровне отсутствия ($p=0,96$)

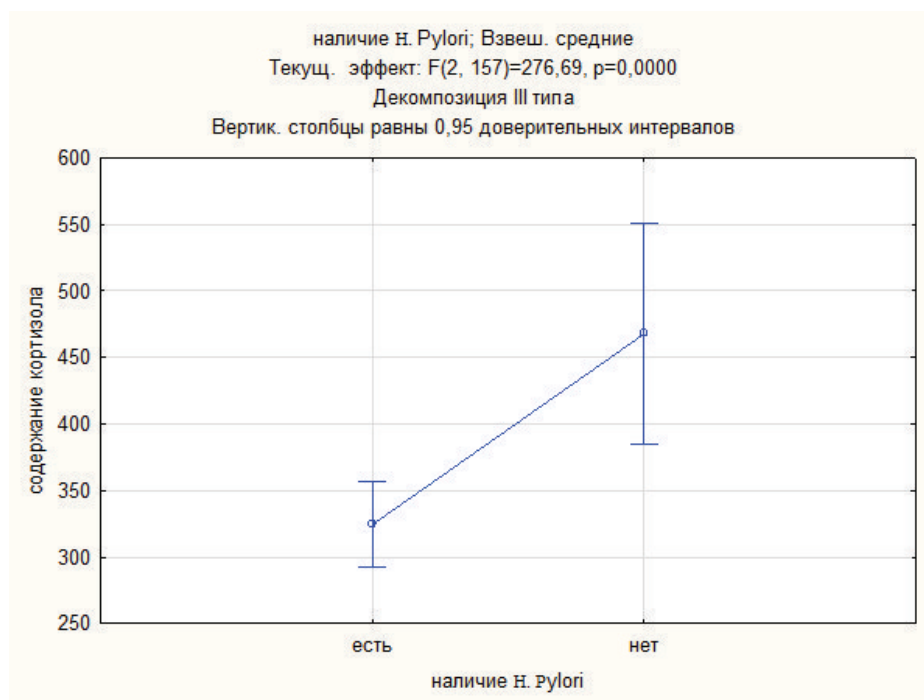


Рисунок 5 – Средние значения показателей кортизола в зависимости от наличия или отсутствия *Helicobacter pylori*.

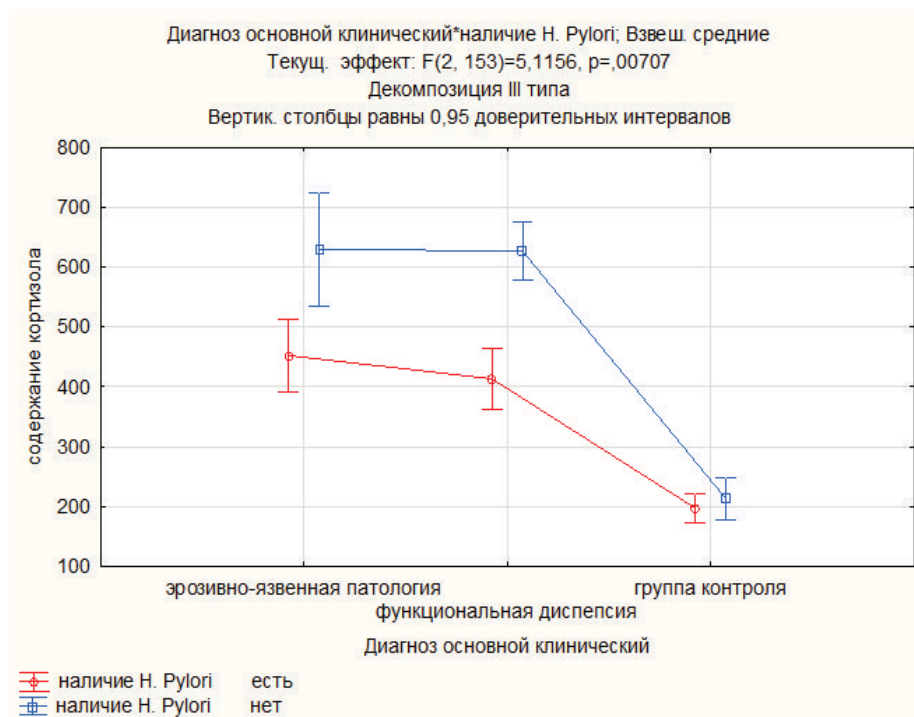


Рисунок 6 – Средние значения показателей кортизола по группам наблюдения в зависимости от наличия или отсутствия *Helicobacter pylori*.

Таблица 2 – Средние значения кортизола по группам наблюдения

	Helicobacter pylori		% снижения средних значений	Достоверность различий
	наличие	отсутствие		
эрозивно-язвенная патология	(N=18) 452,4 нмоль/л (392,4÷512,4)	(N=11) 629,8 нмоль/л (535,0÷724,6)	28,2	$p=0,000877$
функциональная диспепсия	(N=54) 413,5 нмоль/л (361,8÷465,1)	(N=9) 626,9 нмоль/л (579,2÷674,7)	34,0	$p=0,000061$
группа контроля	(N=56) 197,5 нмоль/л (173,2÷221,8)	(N=12) 213,2 нмоль/л (178,7÷247,8)	7,4	$p=0,718218$

НР. Средние показатели в группе контроля также не различались между собой независимо от наличия или отсутствия НР ($p=0,7$).

При эрозивно-язвенной патологии наличие НР ассоциируется со снижением показателей кортизола в среднем на 28,2%, а при функциональной диспепсии – на 34,0%, что является статистически значимым ($p<0,001$). В группе контроля при наличии НР снижение показателей кортизола не было статистически значимым ($p>0,05$) и составило 7,4%.

В результате проведенного исследования в группах обследованных мужчин молодого возраста как с функциональной диспеп-

сией, так и с эрозивно-язвенной патологией обнаружено повышение в сыворотке крови содержания ТФР- $\beta 1$ и кортизола. Известно, что уровни ТФР- $\beta 1$ в крови возрастают параллельно росту секреции цитокина во время воспаления любой локализации, включая желудочно-кишечный тракт [5]. В то же время, при НР (НР)-ассоциированном гастрите и дуоденальной язве обнаружено значительное снижение содержания ТФР- $\beta 1$ в сыворотке крови [8], что объясняют непосредственным подавлением экспрессии ТФР- $\beta 1$ в эпителиальных клетках желудка, и эта потеря ТФР- $\beta 1$ является характерной патологической чертой

инфекции НР. Однако имеются сообщения о значимости ТФР- β 1 в уменьшении воспаления и язвообразования, вызванного НР [8, 13] в качестве иммуносупрессорного цитокина, что подтверждается в настоящем исследовании результатами обследования мужчин с гастродуоденальной патологией. Сообщения о роли ТФР- β 1 при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта противоречивы: одни авторы ее отвергают [13], по другим данным существуют формы функциональной диспепсии, связанные с повышением секреции и сигнальной функции ТФР- β 1 [13].

Повышение уровня кортизола у молодых мужчин с гастродуоденальной патологией может быть обусловлено непосредственным влиянием сопряженного с заболеванием стресса, который в свою очередь через кортизол-опосредованные механизмы экспрессии провоспалительных цитокинов стимулирует воспалительный ответ организма. Более низкий уровень кортизола у мужчин молодого возраста с гастродуоденальной патологией, по-видимому, обусловлен ингибиторными эффектами инфекции НР на ТФР- β 1 с развитием дисбаланса Th1/Th 2 -зависимого иммунного ответа, что ассоциируется со значительными колебаниями эндогенных ГКС [14]. Это согласуется с данными о более низком уровне кортизола у пациентов обоего пола более старшего возраста (30-65 лет) с колонизацией НР желудка, по сравнению с НР-негативными пациентами [15].

Заключение

Уровень содержания ТФР- β 1 в сыворотке крови в группах пациентов с эрозивно-язвенной патологией и функциональной диспепсией достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в группе контроля без гастродуоденальной патологии.

Уровень содержания кортизола в группе пациентов с эрозивно-язвенной патологией и функциональной диспепсией достоверно ($p < 0,01$) больше, чем в группе здоровых лиц (контроля) без гастродуоденальной патологии.

Наличие гастродуоденальной патологии в различной форме определяет вариативность показателей ТФР- β 1 на 93,3%, а кортизола на 87%.

Наличие НР сопряжено со снижением показателей трансформирующего фактора роста и кортизола ($p < 0,01$).

Наличие НР у практически здоровых молодых мужчин приводит к статистически значимому ($p < 0,05$) снижению показателей ТФР- β 1 в сыворотке крови в среднем на 27,1%.

При эрозивно-язвенной патологии наличие НР приводит к статистически значимому ($p < 0,001$) снижению показателей кортизола в среднем на 28,2%, а при функциональной диспепсии – на 34,0%.

Эффект влияния наличия НР на снижение содержания ТФР- β 1 составляет на 92,1%, а кортизола – 77,9%, что необходимо учитывать при анализе результатов.

Литература

1. Демец, И. М. Характеристика функционального состояния и заболеваемости юношей кандидатов на военно-профессиональное обучение / И. М. Демец, А. А. Частихин, С. Н. Симонов // Вест. Тамбов. у-та. Сер. Естеств. и техн. науки. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 270–272.
2. Upper functional gastrointestinal disorders in young adults / P. Adibi [et al.] // Med. Arh. – 2012. – Vol. 66, N 2. – P. 89–91.
3. Majowicz, S. E. Demographic determinants of acute gastrointestinal illness in Canada: a population study / S. E. Majowicz, J. Horrocks, K. Bocking // BMC. Public. Health. – 2007 Jul. – Vol. 7. – P. 162.
4. Yeager, M. P. Cortisol Exerts Bi-Phasic Regulation of Inflammation in Humans / M. P. Yeager, P. A. Pioli, P. M. Guyre // Dose Response. – 2011. – Vol. 9, N 3. – P. 332–347.
5. Blobe, G. C. Role of Transforming Growth Factor β in Human Disease / G. C. Blobe, W. P. Schiemann, H. F. Lodish // N. Engl. J. Med. – 2000 May. – Vol. 342, N 18. – P. 1350–1358.
6. Harradine, K. A. Mutations of TGF- β signaling molecules in human disease / K. A. Harradine, R. J. Akhurst // Ann. Med. – 2006. – Vol. 38, N 6. – P. 403–414.
7. Klass, B. R. Transforming growth factor β 1 signalling, wound healing and repair: a multifunctional cytokine with clinical implications for wound repair, a delicate balance / B. R. Klass, A. O. Grobbelaar, K. J. Rolfe // Postgrad. Med. J. – 2009 Jan. – Vol. 85, N 999. – P. 9–14.
8. Algood, H. M. Helicobacter pylori persistence: an overview of interactions between H. pylori and Host Immune Defenses / H. M. Algood, T. L. Cover // Clin. Microbiol. Rev. – 2006 Oct. – Vol. 19, N 4. – P. 597–613.
9. Mucosal expression and luminal release of epidermal and transforming growth factors in patients with duodenal ulcer before and after eradication of Helicobacter pylori / P. C. Konturek [et al.] // Gut. – 1997 Apr. – Vol. 4, N 4. – P. 463–469.
10. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis / K. Sugano [et al.] // Gut. – 2015 Sep. – Vol. 64, N 9. – P. 1353–1367.
11. Шептулин, А. А. Основные положения Киотского

согласительного совещания по проблеме гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* / А. А. Шептулин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 1. – С. 59–64.

12. Пиманов, С. И. Римский III Консенсус: избранные разделы и комментарии : пособие для врачей / С. И. Пиманов, Н. Н. Силивончик. – Витебск, 2006. – 152 с.
13. Genetic determination of irritable bowel syndrome / С.

Hotoleanu [et al.] // World. J. Gastroenterol. – 2008 Nov. – Vol. 14, N 43. – P. 6636–6640.

14. Elenkov, I. J. Glucocorticoids and the Th1/Th2 Balance / I. J. Elenkov // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2004 Jun. – Vol. 1024. – P. 138–146.
15. Role of endogenous cortisol on *Helicobacter pylori* colonization / B. Koşan [et al.] // Clin. Biochem. – 2008 Jul. – Vol. 41, N 10/11. – P. 917–919.

Поступила 01.08.2016 г.

Принята в печать 13.02.2017 г.

References

1. Demets IM, Chastikhin AA, Simonov SN. Characteristic of a functional state and case rate of young men of candidates for military vocational education. Vest Tambov U-ta Ser Estestv Tekhn Nauki. 2012;17(1):270-2. (In Rus.)
2. Adibi P, Behzad E, Shafieyan M, Toghiani A. Upper functional gastrointestinal disorders in young adults. Med Arh. 2012;66(2):89-91.
3. Majowicz SE, Horrocks J, Bocking K. Demographic determinants of acute gastrointestinal illness in Canada: a population study. BMC Public Health. 2007 Jul;7:162.
4. Yeager MP, Pioli PA, Guyre PM. Cortisol Exerts Bi-Phasic Regulation of Inflammation in Humans. Dose Response. 2011;9(3):332-7. doi: 10.2203/dose-response.10-013.
5. Blobe GC, Schieman WP, Lodish HF. Role of Transforming Growth Factor β in Human Disease. N Engl J Med. 2000 May;342(18):1350-8. doi: 10.1056/NEJM200005043421807.
6. Harradine KA, Akhurst RJ. Mutations of TGF- β signaling molecules in human disease. Ann Med. 2006;38(6):403-14. doi: 10.1080/07853890600919911.
7. Klass BR, Grobbelaar AO, Rolfe KJ. Transforming growth factor β 1 signalling, wound healing and repair: a multifunctional cytokine with clinical implications for wound repair, a delicate balance. Postgrad Med J. 2009 Jan;85(999):9-14. doi: 10.1136/pgmj.2008.069831.
8. Algood HM, Cover TL. *Helicobacter pylori* persistence:

an overview of interactions between *H. pylori* and Host Immune Defenses. Clin Microbiol Rev. 2006 Oct;19(4):597-613. doi: 10.1128/CMR.00006-06.

9. Konturek PC, Ernst H, Konturek SJ, Bobrzyński AJ, Faller G, Klingler C, et al. Mucosal expression and luminal release of epidermal and transforming growth factors in patients with duodenal ulcer before and after eradication of *Helicobacter pylori*. Gut. 1997 Apr;40(4):463-9.
10. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. 2015 Sep;64(9):1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
11. Sheptulin AA. Basic provisions of the Kyoto conciliatory meeting on a problem of the gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection. Ros Zhurn Gastroenterologii Hepatologii Koloproktologii. 2016;26(1):59-64. (In Russ.)
12. Pimanov SI, Silivonchik NN. The Rome III Consensus: selected sections and comments: posobie dlia vrachei. Vitebsk, RB; 2006. 152 p. (In Russ.)
13. Hotoleanu C, Popp R, Trifa AP, Nedelcu L, Dumitrascu DL. Genetic determination of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2008 Nov;14(43):6636-40.
14. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 Balance. Ann N Y Acad Sci. 2004 Jun;1024:138-46. doi: 10.1196/annals.1321.010.
15. Koşan B, Yüksel O, Ustün I, Köklü S, Topal F, Yılmaz M, et al. Role of endogenous cortisol on *Helicobacter pylori* colonization. Clin Biochem. 2008 Jul;41(10-11):917-9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.03.004.

Submitted 01.08.2016

Accepted 13.02.2017

Сведения об авторах:

Поплавец Е.В. – старший преподаватель Учебного центра практической подготовки и симуляционного обучения, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Information about authors:

Poplavets E.V. – senior teacher of the Educational Centre of Practical Training and Simulation Teaching, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Учебный центр практической подготовки и симуляционного обучения. E-mail: poplavets.l@tut.by – Поплавец Елена Владимировна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Educational Centre of Practical Training and Simulation Teaching. E-mail: poplavets.l@tut.by – Elena V. Poplavets.

НЕСТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К АНАЛИЗУ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

ЛОЛЛИНИ В.А.*, НАУМЕНКО А.А.**

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

**Витебский государственный технологический университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №1. – С. 44-49.

NON-STATISTICAL APPROACHES TO THE ANALYSIS OF CARDIAC RHYTHM

LOLLINI V.A.*, NAUMENKO A.A.**

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

**Vitebsk State Technological University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(1):44-49.

Резюме.

Используемые в настоящее время статистические методы анализа сердечного ритма не в полной мере учитывают влияние и значение «случайных» явлений, нарушения ритма, таких как экстрасистолия. Между тем, немногочисленные желудочковые экстрасистолы могут быть предиктором серьёзной сердечной патологии. Поэтому, на наш взгляд, есть достаточные основания привлечь иные подходы к изучению адекватности функционирования сердечно-сосудистой системы и, в частности, параметров сердечного ритма. Анализ устойчивости динамических систем, как показали приводимые исследования, может соответствовать задачам исследования угрожающих нарушений ритма. Подобный анализ может быть проведен с использованием временных рядов значений любого параметра системы, обладающего достаточным уровнем полноты отображения интересующих нас свойств этой системы. Поэтому предлагаемый подход вполне универсален.

Проведенные исследования показывают, что оценка устойчивости сердечно-сосудистой системы путем анализа состояния в фазовом пространстве позволяет видеть особенности динамики, делающие видимыми различия в важных интегральных свойствах системы, которые недоступны при статистическом подходе.

Ключевые слова: аритмия, экстрасистолия, математическая обработка ритма, анализ устойчивости динамических систем.

Abstract.

Currently used methods of statistical analysis of cardiac rhythm do not fully take into account the influence and importance of «random» events, arrhythmias, such as extrasystole. Meanwhile, not numerous ventricular extrasystoles may be a predictor of serious heart diseases. Therefore, in our opinion, there are reasonable grounds to involve different approaches to the study of the adequacy of the cardiovascular system functioning and, in particular, the parameters of the heart rate. The analysis of the dynamic systems stability, as the cited studies have shown, may be consistent with the objectives of the research of threatening arrhythmias. Such analysis may be performed using the time series parameter values of any system having a sufficient level of reflection completeness of this system properties being of interest to us. Therefore, the proposed approach is quite universal.

The conducted studies show that the assessment of the stability of the cardiovascular system by means of the analysis of the phase space state allows to see the dynamics features that make visible differences in the major integral properties of the system that are inaccessible with the statistical approach.

Key words: arrhythmia, extrasystole, mathematical treatment of rhythm, stability analysis of dynamic systems.

Сердечно-сосудистая система (ССС) с ее многоуровневой функцией саморегуляции является сложнейшей динамической системой. Попытки ее математического описания предпринимались давно, но без достаточного успеха. Среди применяемых методов сравнительно широкое применение получил статистический, связанный с применением теории вероятностей и математической статистики. Изучение нарушений работы сердца, основанных на данных ЭКГ, проводятся уже несколько десятилетий. Однако в клинических и диагностических исследованиях используются достаточно простые методы линейной статистики. Информационная ценность этих методов и их специфичность невысоки. Парадокс этого факта состоит в том, что человеческий организм не является средой, которая генерирует случайные события или случайные процессы. Относительные же успехи статистического подхода к изучению ССС объясняются тем, что названный подход приводит к усредненным наиболее вероятным значениям наблюдаемых характеристик, имеющим уже неслучайный характер. Именно они и принимаются во внимание при исследовании. То, что при этом нивелируется весь массив мгновенных значений наблюдаемой характеристики, по которым определяются ее усредненные значения, во внимание не принимается [1]. Между тем, информативность такого массива несомненна, так как каждый его элемент является отображением текущего и отнюдь не случайного состояния ССС. Основная задача анализа R-R интервалов предполагает изучение вопроса о параметрах системы, создавшей этот ряд, размерности, энтропии и др. Размерность же является оценкой фрактальной размерности и частным случаем обобщенной вероятностной размерности аттрактора систем [2]. Поэтому, на наш взгляд, есть достаточные основания привлечь иные подходы к изучению этой системы и, в частности, сердечного ритма. В основе большинства методов, связанных с обработкой временных рядов, лежит использование многомерного представления временно-го ряда.

В последние десятилетия разработаны новые методы, обогатившие современную нелинейную теорию динамических систем (ДС), крупным достижением которой является открытие превалирования неустойчивостей.

Именно анализ устойчивости ДС представляется ключевым при ее диагностике, прогнозировании состояний, управлении ею, целесообразности трансформаций ее структуры, а также в решении множества других задач. Превалирование неустойчивостей означает, что возникшие малые изменения параметров системы с течением времени могут самопроизвольно усиливаться [3], приводя систему к потере устойчивости, т.е. к внезапному переходу в другой режим. Потенциальные предпосылки такого эффекта связаны с существованием притягивающего множества установившихся режимов движения системы в фазовом пространстве. Такие режимы получили название аттракторов (от англ. attract - притягивать) [3, 4]. Существование аттракторов систем и процессов было установлено в самом начале 60-х годов 20-го века. Позднее были выявлены аттракторы трех типов: состояние равновесия, состояние периодического движения и так называемый странный аттрактор, который вскоре стали связывать с проблемой хаотического движения. При переходе системы в состояние, называемое странным аттрактором, параметры системы начинают претерпевать сложные непериодические изменения, в то время как их усредненные значения могут оказаться устойчивыми и практически не зависящими от начальных условий. Построенная в начале 70-х годов XX века теория катастроф [3] позволила понять, что корректный ответ на вопрос об устойчивости системы возможен лишь тогда, когда установлен факт существования и тип аттрактора. В связи с этим поиск методов его обнаружения и распознавания типа быстро стал задачей, имеющей первостепенное значение для оценки поведения сложных систем, к которым, естественно, относится и ССС.

Исследованиями последних лет в области теории устойчивости установлено, что свойства аттракторов у реальных систем нередко отличаются от свойств любого из трех указанных выше «стандартных» типов. Это заметно усложняет задачу анализа устойчивости систем. И все же взгляд на поведение систем с привлечением понятия «аттрактор» расширяет представления о возможных ее реакциях на изменения определяющих параметров.

Главной характеристикой аттрактора является размерность. Под размерностью аттрактора понимается размерность того фазо-

вого пространства, в котором он существует. Оценка размерности аттрактора имеет важное, а порой и принципиальное значение. Пусть, например, набор параметров X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 описывает некоторую систему. Предположим, что удалось установить размерность аттрактора, оказавшуюся равной 3. На основании этого можно заключить, что лишь 3 из 5 параметров определяют качества системы с позиций устойчивости. Если же в фазовом пространстве пяти параметров системы аттрактор обнаружить не удалось, а по другим критериям система проявляет устойчивость, то есть основания предположить, что исходный набор из пяти параметров системы не является полным и существуют, кроме этих, еще и другие параметры, отражающие способность системы к устойчивому поведению в условиях, в которых она оказывается при функционировании. Отсюда следует, что анализ системы на устойчивость может раскрыть не лежащие на поверхности явления особенности связей ее параметров, а также выяснить, сколько из них «отвечают» за устойчивость системы и при каких сочетаниях их значений система обнаруживает это важное качество. Это имеет особое значение при оценке устойчивости сердечного ритма и прогнозе развития жизненно опасных аритмий.

Во многих случаях анализ аттракторов системы можно осуществлять по фазовому портрету, для построения которого разработаны безмодельные способы идентификации аттракторов [3].

Слежение за системой есть не что иное, как наблюдение за некоторой совокупностью ее характеристик. Однако оно может проводиться путем регистрации во времени и лишь одной из них. На первый взгляд существуют основания для сомнений в достаточном уровне информативности временной последовательности значений единственного параметра, т.к. сложные системы – многопараметрические. Тем не менее, если выбрать параметр, являющийся функцией комплекса характеристик, отображающих динамику системы, то оценка ее по одномерной временной последовательности значений такого параметра уже не выглядит чрезмерно упрощенной. Более того, с организационной и технической сторон наблюдение за одним параметром предпочтительнее. Естественно, при «одномерном»

взгляде на систему чрезвычайно важен выбор наблюдаемого параметра. Применительно к ССС человека это может быть величина RR интервала, содержащего интегральную информацию всех характеристик сердечного ритма. Кроме того, как показано в работе [3], информативность одномерного временного ряда определяется не только тем, в какой мере в значениях выбранного параметра отражается действие факторов, определяющих динамику системы, но еще и тем, как распорядиться элементами этого ряда.

Опишем представленный в [3] способ обнаружения аттрактора и оценки его размерности по последовательности значений единственного параметра ССС – величины RR интервала.

Пусть $RR_0(t)$ - полученная тем или иным путем временная последовательность из N значений кардиоинтервалов. Образует из $RR_0(t)$ M равновеликих наборов $RR[u]$ ($u=0,1,2,..., [M-1]$), каждый из которых состоит из n выбранных подряд ее элементов. При этом любой набор, начиная со второго, формируется после сдвига вдоль последовательности $RR_0(t)$ относительно предыдущего набора всякий раз на постоянную величину S , принимаемую не меньшей интервала корреляции в исходной последовательности $RR_0(t)$. По завершении M сдвигов имеем ряд наборов $RR_0, RR_1, ..., RR_{M-1}$. Элементы каждого набора будем рассматривать как координаты фазовой точки, определяющие ее положение в n -мерном фазовом пространстве. Совокупность таких точек образует фазовый портрет, на котором становится видимым притягивающее множество состояний системы, т.е. аттрактор, если он существует в построенном фазовом пространстве выбранной размерности. При этом аттрактор обнаруживается в виде одной или нескольких областей сгущений фазовых точек на фоне прилегающих зон. Так как размерность фазового пространства, в котором может существовать аттрактор, неизвестна заранее, то строятся фазовые пространства последовательно возрастающей размерности, и каждое из них просматривается с целью его поиска. Ввиду понятных трудностей просмотра многомерных пространств разработан косвенный метод обнаружения и оценки размерности аттрактора. Следуя [3], опишем его алгоритм.

Введем функцию $C(r)$, используя соотношение:

$$C(r) = \frac{1}{M(M-1)} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^{(M-1)} \Theta(r - |RR_i - RR_j|) \quad (1),$$

где:

RR_i – одна из M точек n -мерного фазового пространства;

X_j представляет массив из остальных $(M-1)$ точек;

Θ функция Хевисайда: $\Theta(x)=0$ при $x<0$ и $\Theta(x)=1$ при $x>0$.

Введенная указанным способом функция $C(r)$ позволяет сосчитать число точек в фазовом пространстве, отстоящих от точки RR_i на расстояние, не превышающее некоторую величину r . Отклонение $C(r)$ от 0 служит мерой влияния точки RR_i на другие точки RR_j . Это дает основания рассматривать $C(r)$ в качестве корреляционной функции аттрактора. В [2] показано, что при относительно малых r функция $C(r)$ удовлетворяет соотношению:

$$\ln C(r) = d \ln r \quad (2),$$

где d – размерность аттрактора, которая вводится как формальная функция от размерности фазового пространства n , в котором аттрактор рассматривается.

Таким образом, алгоритм поиска аттрактора и оценки его размерности сводится к построению графика функции $d=f(n)$, выступающего как наглядный и чувствительный критерий обнаружения аттрактора при любой его размерности.

Информация о наличии и размерности аттрактора у исследуемой системы имеет большое значение для понимания ее динамики. Так, в частности, если размерность аттрактора – величина существенно дробная, то система способна к хаотическим колебаниям состояния независимо от того, действуют на нее или нет внешние случайные возмущения. Этот очень сильный результат в области теории катастроф, полученный сравнительно недавно [3], показывает, что хаотическое поведение системы далеко не всегда можно идентифицировать как ответ ее на внешние воздействия. Во многих ситуациях оно обусловлено динамическими свойствами самой системы.

Одной из особенностей аттрактора данного типа является то, что система способна совершить внезапный скачок после длительно-

го периода кажущегося состояния покоя. Это указывает на то, что те воздействия, которые в устойчивом состоянии системы могли бы не оказать заметного влияния, в неустойчивом состоянии системы вызывают в ней усиленный отклик, создающий впечатление интенсивно действующих факторов.

Приведенные соображения в полной мере приложимы к оценке состояния ССС как при диагностике, так и прогнозировании патологических её состояний. Обратим еще раз внимание на то, что фазовый портрет системы делает необходимым держать в поле зрения все мгновенные значения наблюдаемого параметра, иными словами, всю информацию, получаемую при измерении, получая доступ к особенностям динамики системы, невидимыми при взгляде на систему в среднем. Между тем, основная идея статистических методов заключается в замене массивов таких значений усредненными характеристиками, которых даже существенные детали оказываются полностью растворенными.

Покажем на примере, какого рода информация может быть получена при использовании описанного подхода в рамках решения частной задачи обнаружения аттрактора системы, решение которой связано с применением фазовых портретов, построенных по описанной методике.

Рассмотрим фазовые портреты сердечного ритма двух пациентов, построенные по последовательностям значений RR интервалов, соответствующих интервалу времени, равному 24 часам. На рисунке 1 представлен фазовый портрет, который свидетельствует о наличии у ССС этого пациента аттрактора. Он представлен единственной компактной группой точек, что соответствует состоянию «норма» ССС. В соответствии с вышесказанным в формировании портрета участвуют все значения $R-R$, образующие исходную последовательность. Единственное компактное сгущение этих точек указывает на устойчивость сердечного ритма данного пациента.

Совершенно иную картину мы видим на рисунке 2. На нем фазовый портрет содержит несколько областей сгущений точек, что свидетельствует о существенной неустойчивости сердечного ритма в виду потенциально возможных скачкообразных изменений RR . Характер распределения областей сгуще-

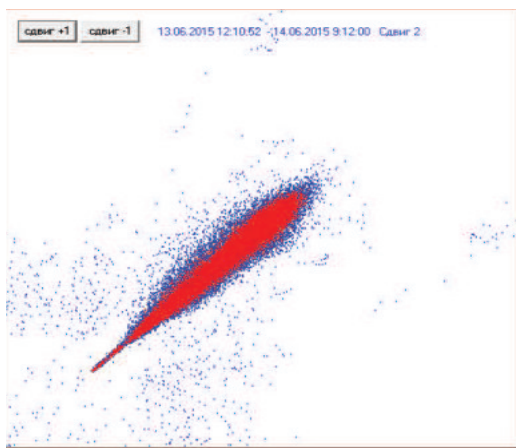


Рисунок 1 – Фазовый портрет
вариабельности сердечного ритма
при нормальном сердечном ритме.

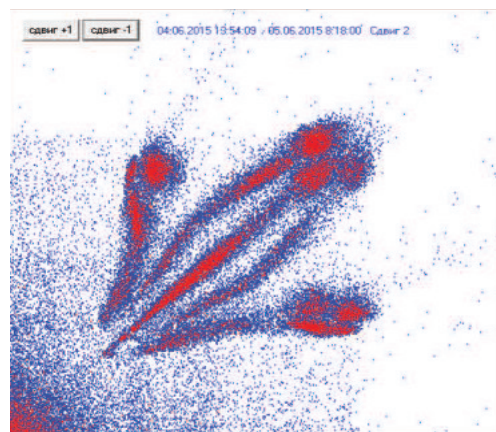


Рисунок 2 – Фазовый портрет
вариабельности сердечного ритма
при нескольких независимых водителях ритма.

ний указывает на крайнюю неравномерность ритма сердца, а в целом – на неустойчивость и явное наличие условий для возникновения угрожающих жизни аритмий. Если на рисунке 1 обращает на себя внимание относительно небольшое число точек вне аттрактора, то, напротив, на рисунке 2 фазовый портрет демонстрирует аномально значимое число таких точек. Подобная картина характерна для систем с несколькими разными, независимыми друг от друга водителями ритма. Такие факты невозможно установить при статистических методах анализа функционирования ССС, связанных с применением усредненных оценок, а значит с отказом от рассмотрения деталей. Между тем почти всегда анализ деталей дает нечто большее, чем можно увидеть в среднем, так как в «мелькании» деталей становится возможной догадка об истинных причинах явления. Представленные примеры демонстрируют это вполне убедительно. В этом и состоит принципиальная ценность предлагаемого подхода к оценке состояния ССС. Кроме того, предлагаемый подход фактически расширяет возможности электрокардиографического метода исследования, который в настоящее время является одним из самых распространенных в клинической практике [5].

Важным преимуществом предлагаемого подхода к анализу ритма является отсутствие необходимости иметь какие-то особые данные или данные, получаемые особыми методами. Подобный анализ может быть проведен с использованием временных рядов значений

любого параметра системы, обладающего достаточным уровнем полноты отображения интересующих нас свойств этой системы. Поэтому предлагаемый подход вполне универсален.

Заключение

Все изложенное выше показывает, что оценка устойчивости ССС путем анализа их состояния в фазовом пространстве позволяет видеть особенности их динамики, делающие видимыми различия в важных интегральных свойствах систем, которые недоступны при статистическом подходе.

Литература

1. Федотов, А. А. Математическое моделирование и анализ погрешностей измерительных преобразователей биомедицинских сигналов / А. А. Федотов, С. А. Акулов. – М. : Физматлит, 2013. – 282 с.
2. Ардашев, А. В. Практические аспекты современных методов анализа variability сердечного ритма / А. В. Ардашев, А. Ю. Лоскутов. – М. : Медпрактика-М, 2010. – 127 с.
3. Николис, Г. Познание сложного / Г. Николис, И. Пригожин. – М. : Мир, 1990. – 342 с.
4. Томпсон, Дж. М. Т. Неустойчивости и катастрофы в науке и технике / Дж. М. Т. Томпсон. – М. : Мир, 1985. – 254 с.
5. Краснов, Л. А. Мониторирование и анализ ритма сердца. Технические средства электронной и компьютерной диагностики в медицине : учеб. пособие / Л. А. Краснов, В. П. Олейник. – Харьков : Нац. аэрокосм. ун-т им. Н. Е. Жуковского «Харьк. авиац. ин-т», 2014. – 84 с.

Поступила 22.09.2016 г.

Принята в печать 13.02.2017 г.

References

1. Fedotov AA, Akulov SA. Mathematical modeling and analysis of errors of measuring converters of biomedical signals. Moscow, RF: Fizmatlit; 2013. 282 p. (In Russ.)
2. Ardashev AV, Loskutov AYU. Practical aspects of modern methods of the analysis of variability of a cordial rhythm. Moscow, RF: Medpraktika-M; 2010. 127 p. (In Russ.)
3. Nikolis G, Prigozhin I. Exploring complexity. Moscow, RF: Mir; 1990. 342 p. (In Russ.)
4. Tompson DzhMT. Instabilities and catastrophes in science and engineering. Moscow, RF: Mir; 1985. 254 p. (In Russ.)
5. Krasnov LA, Oleynik VP. Monitoring and analysis of heart rhythm. Technical means of electronic and computer diagnostics in medicine: ucheb posobie. Kharkov, Ukraine: Nats aerokosm un-t im NE Zhukovskogo Khar'k aviats in-t; 2014. 84 p. (In Russ.)

Submitted 22.09.2016

Accepted 13.02.2017

Сведения об авторах:

Лоллини В.А. – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Науменко А.А. – к.т.н., доцент кафедры стандартизации, Витебский государственный технологический университет.

Information about authors:

Lollini V.A. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Medicine No.1, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Naumenko A.A. – Candidate of Technical Sciences, associate professor of the Chair of Standardization, Vitebsk State Technological University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра внутренних болезней №1. E-mail: v.a.lol@mail.ru – Лоллини Владимир Альбертович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Medicine No.1. E-mail: v.a.lol@mail.ru – Vladimir A. Lollini.

СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ IL-10, IL-4, TNF У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ФИБРОЗА

УСЫЧЕНКО Е.Н., УСЫЧЕНКО Е.М., БАЖОРА Ю.И.

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №1. – С. 50-58.

IMMUNE STATUS AND GENE POLYMORPHISM OF CYTOKINES IL-10, IL-4, TNF IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DEPENDING ON THE DEGREE OF FIBROSIS

USYCHENKO E.N., USYCHENKO E.M., BAZHORA Y.I.

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Vestnik VGMU. 2017;16(1):50-58.

Резюме.

Цель – изучить полиморфизм генов IL-10 (G1082A), IL-4 (C589T) и TNF α (G308A) и показателей клеточного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+) у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) и здоровых лиц, принадлежащих к этнически однородной группе жителей Одесского региона, а также выявление возможной взаимосвязи определенных генотипов и степени фиброза печени.

Материал и методы. Обследовано 100 пациентов с ХГС. В группу контроля вошли 30 человек, не имеющих заболеваний гепатобилиарной системы. Использованы традиционные методы диагностики, предусмотренные действующим протоколом. Полиморфизм изучался при помощи амплификации соответствующих участков генома методом ПЦР. Структура использованных праймеров описана в базе GenBank. Оценка морфологических изменений в печени (степень активности и выраженность фибротических изменений) определяли по шкале METAVIR с использованием неинвазивного метода Fibrotest.

Результаты. Установлен определенный уровень статистической значимости определенных генотипов цитокинов, показателей клеточного иммунитета и степени фиброза печени. У пациентов с гомозиготным генотипом CC IL-4 отмечаются меньшие фибротические изменения в печени, чем у носителей гомозиготного генотипа TT ($p<0,01$).

У пациентов с гомозиготным генотипом GG TNF α отмечается меньшая степень фиброза печени, чем у носителей гомозиготного генотипа AA ($p<0,01$). У пациентов с меньшими изменениями показателей клеточного иммунитета (снижение содержания CD3+, CD4+, CD16+, CD19+) отмечается меньшая степень фиброза печени ($p<0,01$). У пациентов с более высоким содержанием CD8+ отмечается более выраженный фиброз печени ($p<0,01$).

Заключение. Наличие взаимосвязи степени фиброза печени и определенных генотипов IL-4 и TNF α позволяет использовать полученную информацию как один из критериев быстроты прогрессирования фибротических процессов печени. Выраженность изменений показателей клеточного иммунитета является дополнительным критерием степени морфологических нарушений в печеночной ткани.

Ключевые слова: хронический гепатит С, полиморфизм генов, фиброз печени, клеточный иммунитет.

Abstract.

Objectives. To study gene polymorphisms of IL-10 (G1082A), IL-4 (C589T) and TNF α (G308A) and cellular immunity indices (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+) in patients with chronic hepatitis C (CHC) and healthy persons belonging to the ethnically homogeneous group of the Odessa region residents, as well as to identify possible association of certain genotypes and the degree of liver fibrosis.

Material and methods. The study included 100 patients with CHC. The control group consisted of 30 people having

no diseases of the hepatobiliary system. Traditional diagnostic methods stipulated by the protocol in effect were used. Polymorphism was studied using amplification of the corresponding regions of the genome by PCR method. The structure of the primers used was described in the data base GenBank. The evaluation of morphological changes in the liver (the degree of activity and the severity of fibrotic changes) was made according to METAVIR scale using a noninvasive method Fibrotest.

Results. A certain level of statistical significance of certain genotypes of cytokines, cellular immunity indices and the degree of liver fibrosis was established. Patients with the homozygous CC genotype IL-4 had smaller fibrotic changes in the liver compared to the carriers of the homozygous TT genotype ($p<0,01$).

Patients with the homozygous genotype GG TNF α had a lower degree of liver fibrosis in comparison with the carriers of the homozygous genotype AA ($p<0,01$). Patients with smaller changes in cellular immunity indices (reduction of CD3+, CD4+, CD16+, CD19+) had a lower degree of liver fibrosis ($p<0,01$). Patients with higher levels of CD8 + had a higher degree of liver fibrosis ($p<0,01$).

Conclusions. The presence of an interconnection between the degree of liver fibrosis and certain genotypes of IL-4 and TNF α allows to use the received information as a criterion of the progression speed of fibrotic processes in the liver. The expressiveness of the changes in cellular immunity indices is an additional criterion of the degree of morphological disturbances in the liver tissue.

Key words: chronic hepatitis C, gene polymorphism, liver fibrosis, cell-mediated immunity.

В настоящее время установлено, что на прогрессирование и исходы HCV-инфекции оказывает влияние ряд факторов: внешний фактор (патоген), механизм развития фенотипа с преобладающим влиянием цитотоксических Т-клеток, регуляторных Т-клеток или естественных киллеров, а также генотипические особенности пациента [1, 2, 3].

Одним из механизмов длительной персистенции вирусной инфекции является способность HCV к угнетающему влиянию на врожденный (иннантный) иммунитет, что приводит к функциональной недостаточности клеток, которые играют основную роль в элиминации вирусов – дендритные клетки, макрофаги, естественные киллеры и другие [4, 5].

Функциональная недостаточность иннантного иммунитета тесно связана с подавлением клеток адаптивного иммунитета – HCV специфических CD8+ Т-лимфоцитов. При персистирующих вирусных инфекциях происходит расщепление фенотипа CD8+Т-специфических клеток. При этом на клеточном уровне сохраняются функции цитотоксичности и дегрануляции, продукция цитокинов значительно угнетается [4, 6].

Очевидно, что хронический инфекционный процесс развивается вследствие нарушений не в одном, а в нескольких компонентах иммунной системы. Известно, что среди факторов иннантного иммунитета НК – клетки играют ключевую роль в элиминации вирусов.

Кроме того, установлено, что важнейшей функцией НК – клеток является способ-

ность продуцировать цитокины IL-1, IL-2, IL-3, IL-8, TNF α , IFN α , β , γ , что позволяет расценивать эти клетки как важнейший регулятор врожденного и адаптивного иммунитета [7, 8, 9].

Одним из факторов развития фиброза является интенсивный Т-киллерный ответ. В исследованиях ряда авторов показано определенное соответствие между изменениями в крови содержания и функционального состояния ЕК и ЕКТ и стадиями фиброзных изменений в печени [10, 11, 12].

Проведенные исследования по изучению особенностей иммунного ответа у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) показали, что клеточный иммунный ответ играет ведущую роль не только в элиминации вирусов, но и в процессе хронизации HCV – инфекции.

При этом многие авторы отмечают, что дисбаланс продукции цитокинов Th1\Th2 клетками занимает важнейшее место в иммуногенезе хронических гепатитов [3, 4, 13].

В последние годы установлено, что в формировании иммунного ответа важнейшее место принадлежит полиморфным генам цитокинов и генам их рецепторов. В связи с этим продолжают исследования по выявлению генетических маркеров, которые связаны с индивидуальной реактивностью организма на воздействие вирусов гепатита С и В, и которые позволяют прогнозировать скорость прогрессирования фиброза и устойчивость ответа на противовирусную терапию [14, 15, 16].

Показано, что уровень продукции цито-

кинов и их антагонистов, уровень экспрессии рецепторов к тому или иному цитокину определяются унаследованным человеком набором аллельных вариантов генов цитокинов и генов их рецепторов [17, 18].

Особый интерес представляет изучение у пациентов с ХГС транскрипционного контроля гена IL-10, так как он играет основную роль в регуляции воспаления и иммунного ответа. Установлено, что IL-10 ингибирует синтез цитокинов, которые продуцируются Th1: IL-1, IL-2, IL-6, TNF α , IFN γ .

Под влиянием IL-10 подавляется клеточный иммунитет, который регулируется Т-хелперами первого типа и стимулируется гуморальный иммунитет (19, 20, 21). Кроме того, показано, что IL-10 выполняет важную функцию блокады фиброзных изменений в печени [10, 14, 22].

Ген IL-10 отличается высокой степенью полиморфизма. В гене идентифицировано более 100 полиморфных локусов, расположенных в экзонах, интронах и в области промотора [23, 24].

В исследованиях ряда авторов установлено значение полиморфизмов -592 A/C, -1082 G/A, -819 T/C на предрасположенность к гепатиту С, влияние на исход заболевания, а также в ответ на противовирусную терапию [14, 25].

IL-4 является ведущим противовоспалительным цитокином, который ограничивает распространенность и интенсивность воспаления. Дефицит IL-4 способствует увеличению интенсивности воспалительных реакций, активации апоптоза гепатоцитов и мононуклеарных клеток и, как следствие, прогрессированию процесса. Вероятно, структурный полиморфизм в области промотора влияет на специфичность связывания факторов транскрипции [26, 27].

TNF α – полифункциональный цитокин, который регулирует процессы воспаления, стимулирует фагоцитарную и цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, активность Т-хелперов и участвует в регуляции апоптоза [14, 28].

Таким образом, в развитии фиброгенеза существенное значение имеют не только генетические факторы вирусов гепатита С и В, но и самого пациента. При этом на течение и исходы хронических вирусных гепатитов оказывает влияние, вероятно, наличие полиморфизма не в одном, а в нескольких генах и опре-

деленная их комбинация [22, 29].

Цель исследования – определение взаимосвязи между полиморфизмом генов IL-4, IL-10, TNF α у пациентов с ХГС и рядом иммунологических показателей в зависимости от степени фиброза печени.

Материал и методы

Обследовано 100 пациентов с ХГС, возраст которых варьировал от 18 до 62 лет. Средний возраст всех пациентов составил $42 \pm 3,08$ года. Пациенты, включенные в данное исследование, находятся на диспансерном учете в гепатоцентре КП «Одесская городская клиническая инфекционная больница». Все пациенты, включенные в исследование, проживают в Одесском регионе, в группах исследования лиц мужского пола было 44%, а лиц женского пола – 56%. Длительность болезни не превышает 10 лет.

Группа контроля представлена 30 практически здоровыми лицами, их средний возраст составляет $32 \pm 1,05$ года. Количество лиц женского и мужского пола было одинаковым (15 человек).

Для подтверждения диагноза хронического гепатита С были использованы: традиционные биохимические тесты (повышение общего билирубина с преобладанием прямой фракции, увеличение активности АЛАТ и АсАТ) и основные серологические маркеры (анти-HCV-IgM, качественное и количественное определение РНК HCV с помощью ПЦР, а также генотипа вируса).

Оценивание имеющихся морфологических изменений в печеночной ткани пациента (степень фибротических изменений и активность патологического процесса) проводилось по шкале METAVIR с применением неинвазивной методики Fibrotest. Степень фиброза определялась в соответствии с уровнем таких показателей, как АсАт, АЛАт, альфа2макроглобулин, ГГТ, апополипротеин А1, гаптоглобин, общий билирубин.

Молекулярно-генетические исследования включали определение полиморфизма генов IL-10 (G1082A), IL-4 (C589T), TNF α (G308A). Выделение ДНК осуществлялось с помощью «ДНК-ЭКСПРЕСС-кровь» (НПФ «Литех», РФ). Далее полиморфизм изучался с применением амплификации участков генома

с использованием ПЦР. Использованы структура праймеров и температурных циклов, описанные в соответствующей литературе и геномной базе данных. Молекулярно-генетические исследования обследуемых пациентов проводились на базе Немецкого диагностического центра им. Св. Павла (г. Одесса) (табл. 1).

Определение субпопуляций Т и В лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+) проводилось иммунофлюоресцентным методом с помощью набора моноклональных и поликлональных антител для установления дифференциальных антигенов лимфоцитов человека на иммунофлюоресцентном микроскопе «Евростар».

Полученные результаты иммунологических исследований обработаны методами вариационной статистики с помощью программы Excel. Результаты приведены в виде средней арифметической (М) и ошибки средней арифметической ($\pm m$). С целью выявления корреляционных зависимостей между отдельными показателями был применен коэффициент корреляции Спирмена.

Распределение генотипов по изученным полиморфным локусам проверяли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Частоты аллелей и генотипов в группах сравнивали с применением критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на не-

прерывность при числе степеней свободы, равном 1.

Результаты и обсуждение

При исследовании аллельного полиморфизма IL-10 (G1082A), IL-4 (C589T) и TNF α (G308A) выявлены определенные различия в исследуемой и контрольной группах (рис. 1-3).

У здоровых лиц значительно преобладал гомозиготный генотип CC IL-4 (C589T). У пациентов с ХГС также отмечалось его преобладание, но в значительно меньшей его степени ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,77$). Кроме того, у пациентов ХГС значительно чаще встречался гетерозиготный генотип СТ IL-4 (C589T) ($p < 0,05$, $\chi^2 = 6,78$). У здоровых лиц частота аллели С составила 0,9; аллели Т – 0,1. У пациентов с ХГС – соответственно 0,81 и 0,19.

У здоровых людей преобладал гомозиготный генотип CC IL-10 (1082G/A) ($p < 0,05$, $\chi^2 = 9,33$). При исследовании полиморфизма IL-10 (1082G/A) у пациентов с ХГС установлено преобладание гетерозиготной аллели (комбинация GA у 53% пациентов с ХГС) ($p < 0,05$, $\chi^2 = 6,44$). У здоровых лиц частота аллели G составила 0,6; аллели A – 0,4. У пациентов с ХГС – соответственно 0,46 и 0,54.

При изучении аллельного полиморфиз-

Таблица 1 – Характеристики полиморфизмов генов

Ген	Полиморфизм	Название праймера	Нуклеотидная последовательность
IL-10	G1082A	rs1800896	5'-CCT ATC CCT ACT TCC CCT-3'
IL-4	C589T	rs2243250	5'-TAAACTTGGGAGAACATGGT-3'
TNF α	G308A	rs1800620	5'-AGG CAA TAG GTT TTG AGG GC-3'

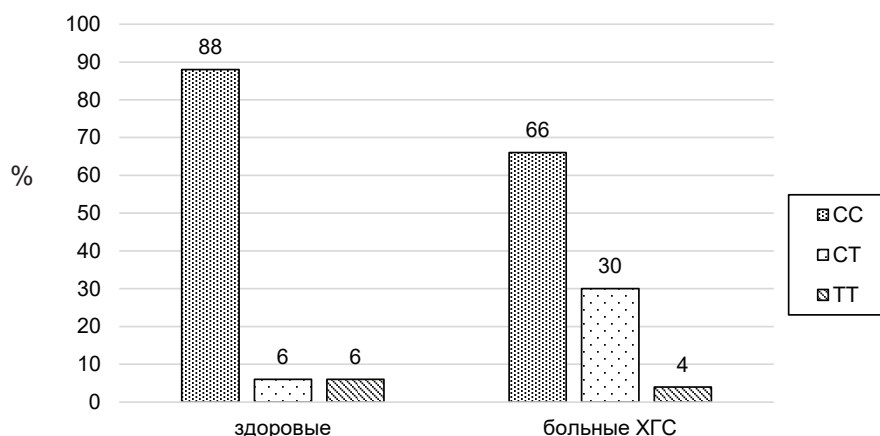


Рисунок 1 – Распределение частоты встречаемости генотипов IL-4 (C589T) у пациентов с ХГС и здоровых лиц.

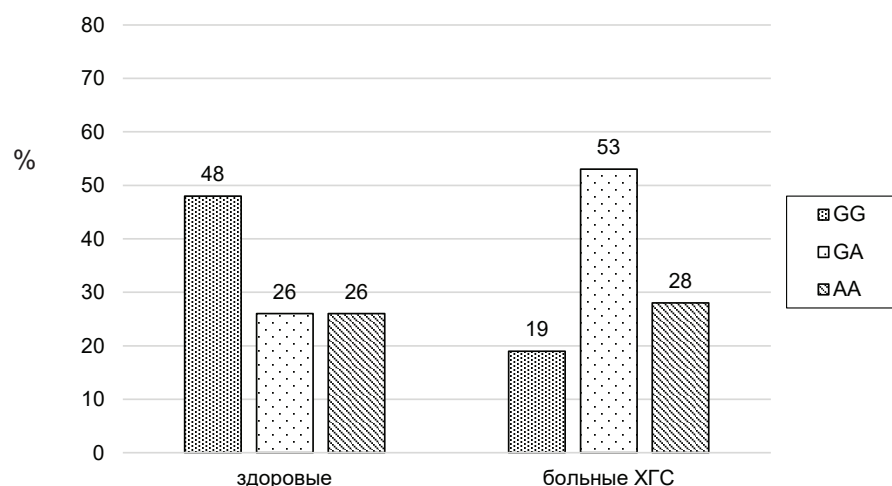


Рисунок 2 – Распределение частот встречаемости генотипов IL-10 (1082G/A) у пациентов с ХГС и здоровых людей.

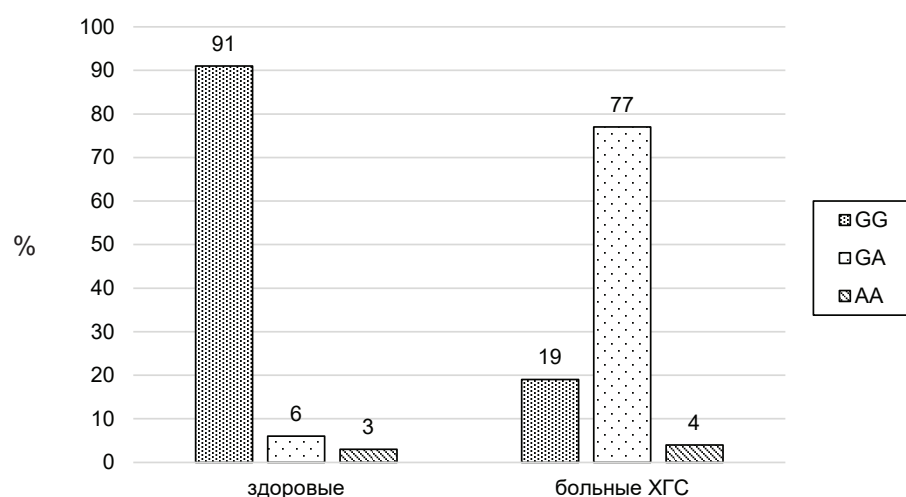


Рисунок 3 – Распределение частот встречаемости генотипов TNF alpha (G308A) у пациентов с ХГС и здоровых людей.

Таблица 2 – Иммунологические показатели у пациентов с ХГС и здоровых людей (M±m)

Показатели	Пациенты с ХГС, n=100	Здоровые люди, n=30
CD3+, %	32,29±4,66 ⁺	71,81±4,50
CD4+, %	27,97±4,49 ⁺	41,22±4,92
CD8+, %	24,07±4,28 ⁺	20,51±4,04
CD16+, %	7,89±2,70 ⁺	14,14±3,48
CD19+, %	15,29±3,60 ⁺	10,83±3,12

ма TNFα (G308A) в контрольной группе выявлено преобладание гомозиготного типа генотипа GG TNFα (G308A) у 91% ($p < 0,05$, $\chi^2 = 50,88$). У пациентов с ХГС отмечалось преобладание гетерозиготной аллели GA (77%) ($p < 0,05$, $\chi^2 = 47,88$). У здоровых людей частота аллели G составила 0,93; аллели A – 0,07. У па-

циентов с ХГС – соответственно 0,58 и 0,42.

Результаты исследования ряда показателей иммунологического статуса у пациентов с ХГС и здоровых людей представлены в таблице 2.

Для оценки ассоциации выраженности изменений печеночной ткани, показателей

Таблица 3 – Корреляционные связи между иммунологическими показателями, различными генотипами цитокинов и степенью фиброза печени у больных ХГС

	IL 4	IL 10	TNF	F	CD ₃₊	CD ₄₊	CD ₈₊	CD ₁₆₊	CD ₁₉₊
IL 4	1	-0,005	-0,285**	0,501**	-0,288**	-0,182	0,097	-0,047	0,094
IL 10	-0,005	1	0,023	0,059	-0,054	-0,032	-0,007	-0,006	0,08
TNF	-0,285**	0,023	1	-0,392**	0,168	0,052	-0,111	0,136	-0,151
F	0,501**	0,059	-0,392**	1	-0,472**	-0,295**	0,319**	-0,346**	0,294**
CD ₃₊	-0,288**	-0,054	0,168	-0,472**	1	0,627**	-0,535**	0,59**	-0,622**
CD ₄₊	-0,182	-0,032	0,052	-0,295**	0,627**	1	-0,622**	0,656**	-0,666**
CD ₈₊	0,097	-0,007	-0,111	0,319**	-0,535**	-0,622**	1	-0,72**	0,697**
CD ₁₆₊	-0,047	-0,006	0,136	-0,346**	0,59**	0,656**	-0,72**	1	-0,7**
CD ₁₉₊	0,094	0,08	-0,151	0,294**	-0,622**	-0,666**	0,697**	-0,7**	1

клеточного звена иммунитета и аллельного полиморфизма генов все пациенты были разделены на три подгруппы: с отсутствующим или минимальным фиброзом (F0-F1) – 46%, умеренным фиброзом (F2) – 31% и с выраженным фиброзом (F3) – 23%.

Взаимосвязь фиброза печеночной ткани, показателей звена клеточного иммунитета и аллельного полиморфизма изучаемых генотипов оценивали при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена (табл. 3).

Установлено наличие следующих корреляционных связей:

- прямая корреляционная связь между степенью фиброза и генотипами IL-4, $p < 0,01$ (меньшая степень фиброза отмечается у носителей генотипа CC, большая степень фиброза – у носителей генотипа TT);

- обратная корреляционная связь между степенью фиброза и генотипами TNF α , $p < 0,01$ (меньшая степень фиброза отмечается у носителей генотипа GG, большая степень фиброза – у носителей генотипа AA);

- обратная корреляционная связь между степенью фиброза и относительным содержанием CD3+, CD4+, CD16+, CD19+, $p < 0,01$ (у пациентов с большей степенью фиброза отмечается меньшее содержание вышеуказанных клеток);

- прямая корреляционная связь между степенью фиброза и относительным содержанием CD8+, $p < 0,01$ (у пациентов с большей степенью фиброза отмечается более высокое содержание этих клеток).

Заключение

Наличие взаимосвязи степени фиброза печени и определенных генотипов IL-4 и TNF α позволяет использовать полученную информацию как один из критериев быстроты прогрессирования фибротических процессов печени. Выраженность изменений показателей клеточного иммунитета является дополнительным критерием степени морфологических нарушений в печеночной ткани.

1. У пациентов с гомозиготным генотипом CC IL-4 отмечаются меньшие фибротические изменения в печени, чем у носителей гомозиготного генотипа TT ($p < 0,01$).

2. У пациентов с гомозиготным генотипом GG TNF α отмечается меньшая степень фиброза печени, чем у носителей гомозиготного генотипа AA ($p < 0,01$).

3. У пациентов с меньшими изменениями показателей клеточного иммунитета (снижение содержания CD3+, CD4+, CD16+, CD19+) отмечается меньшая степень фиброза печени

($p < 0,01$).

4. У пациентов с более высоким содержанием CD8+ отмечался более выраженный фиброз печени ($p < 0,01$).

Таким образом, комплексный подход к обследованию пациентов с ХГС с применением не только генетических, но и иммунологических критериев позволит составить более полную картину о степени изменений печеночной ткани, составить индивидуальные критерии необходимой терапии.

Литература

- Ивашкин, В. Т. Механизмы иммунной толерантности и патологии печени / В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 2. – С. 8–13.
- Маев, И. В. Хронический вирусный гепатит С – этиология, патогенез, лечение / И. В. Маев, Т. Е. Полунина, Е. В. Полунина // Клиническая медицина. – 2009. – Т. 87, № 11. – С. 12–17.
- Иммунопатогенез вирусного гепатита С. Иммунологические маркеры прогрессирования заболевания / Ю. В. Лобзин [и др.] // Журн. микробиологии. – 2007. – № 6. – С. 75–84.
- Ивашкин, В. Т. Иммунная система и повреждения печени при хроническом гепатите В и С / В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 6. – С. 4–10.
- Liver sinusoidal endothelial cells veto CD8 T cell activation by antigen – presenting dendritic cell / F. A. Schildberg [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2008 Apr. – Vol. 38, N 4. – P. 957–967.
- Особенности цитокинового профиля и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных хроническими вирусными гепатитами В и С в сопоставлении с выраженностью морфологических изменений печени / А. С. Лазарева [и др.] // Терапевт. архив. – 2009. – Т. 81, № 4. – С. 55–60.
- Сепиашвили, Р. И. Физиология естественных киллеров / Р. И. Сепиашвили, И. П. Балмасова. – М.: Медицина-Здоровье, 2005. – 456 с.
- Natural killers cell functional dichotomy in chronic hepatitis B and chronic hepatitis C virus infection / B. Olivero [et al.] // Gastroenterology. – 2009 Sep. – Vol. 137, N 3. – P. 1551–1160.
- Соотношение субпопуляций ЕК/ЕКТ как прогностический критерий хронического гепатита С / И. П. Балмасова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, № 3. – С. 340–343.
- Wynn, T. A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis / T. A. Wynn // J. Pathol. – 2008 Jan. – Vol. 214, N 2. – P. 199–210.
- CD56+ лимфоциты и иммунопатогенез хронического гепатита С / Е. С. Малова [и др.] // Иммунология. – 2010. – Т. 31, № 6. – С. 310–314.
- Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при хронических диффузных заболеваниях печени, ассоциированных с HCV-инфекцией / Т. С. Морозова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 70.
- Собчак, Д. М. Оценка показателей реактивности иммунной системы у больных хроническим гепатитом С / Д. М. Собчак, О. В. Корочкина // Терапевт. архив. – 2008. – Т. 80, № 2. – С. 61–66.
- Анализ влияния генетических факторов вируса гепатита С и полиморфизма генов инфицированных людей на развитие фиброза печени / Л. И. Николаева [и др.] // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2012. – № 5. – С. 7–13.
- Тихонова, Н. Ю. Значение аллельных вариантов гена интерлейкина-28В при хроническом вирусном гепатите С / Н. Ю. Тихонова, Э. З. Бурневич, Т. Н. Краснова // Терапевт. архив. – 2013. – Т. 85, № 12. – С. 106–113.
- Иммуногенетические предикторы быстрого вирусологического ответа на противовирусную терапию больных хроническим гепатитом С / Н. Д. Юшук [и др.] // Терапевт. архив. – 2012. – Т. 84, № 11. – С. 11–16.
- Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
- Разработка методов для проведения широкомасштабных исследований полиморфизма генов, регулирующих различные компоненты иммунного ответа / И. В. Сергеев [и др.] // Физиология и патология иммун. системы. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 21–26.
- The IL-10 and IFN-gamma pathways are essential to the potent immunosuppressive activity of cultured CD8+ NKT-like cells / L. Zhai [et al.] // Genome Biol. – 2008. – Vol. 9, N 7. – P. R119.
- Полиморфизм генов – модификаторов иммунного ответа при заболеваниях печени различной этиологии / И. А. Гончарова [и др.] // Мед. генетика. – 2010. – Т. 9, № 12. – С. 20–24.
- Impact of genetic concentrative nucleoside transporter variants on peg-interferon/ribavirin therapy response and ribavirin serum levels in Hepatitis C patients / M. Rau [et al.] // J. Hepatol. – 2012 Apr. – Vol. 56. – P. S455–S456.
- IL28b genetic variants and gender are associated with spontaneous clearance of Hepatitis C virus infection / H. Y. Rao [et al.] // J. Viral. Hepat. – 2012 Mar. – Vol. 19, N 3. – P. 173–181.
- Полиморфизм -627C>A гена интерлейкина 10: анализ ассоциаций с сердечно-сосудистыми заболеваниями / О. Е. Мустафина [и др.] // Мед. генетика. – 2010. – Т. 9, № 5. – С. 12–17.
- Полиморфизм одиночных нуклеотидов в генах цитокинов и их рецепторов: биологический эффект и методы идентификации / Д. Д. Абрамов [и др.] // Иммунология. – 2011. – № 5. – С. 275–280.
- Analysis of interleukin-10 gene polymorphisms and hepatitis C susceptibility in Pakistan / M. S. Afzal [et al.] // J. Infect. Dev. Ctries. – 2011 Jul. – Vol. 5, N 6. – P. 473–479.
- Генетические факторы подверженности к хронизации вирусного гепатита и фиброзу печени / И. А. Гончарова [и др.] // Молекуляр. биология. – 2008. – Т. 42, № 2. – С. 238–241.
- Хаитов, Р. М. Иммунология: атлас / Р. М. Хаитов, А. А. Ярилин, Б. В. Пинегин. – М.: ГЭОТАР-Медиа,

2011. – 624 с.

28. Tumor necrosis factor-alpha promoter gene polymorphism affects the occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B / D. Lee [et al.] // J. Hepatol. – 2010 Apr. – Vol. 52, N 1. – P. S223–

S224.

29. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection / E. Patin [et al.] // Gastroenterology. – 2012 Nov. – Vol. 143, N 5. – P. 1244–1252.

Поступила 20.01.2017 г.

Принята в печать 13.02.2017 г.

References

- Ivashkin VT. Mechanisms of immune tolerance and pathology of a liver. Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii. 2009;19(2):8-13. (In Russ.)
- Maev IV, Polunina TE, Polunina EV. A chronic viral hepatitis With - an etiology, a pathogenesis, treatment. Klin Meditsina. 2009;87(11):12-7. (In Russ.)
- Lobzin YuV, Nikitin VYu, Mitin YuA, Sukhina IA, Tsygan VN. Immunopathogenesis of viral hepatitis C. Immunological markers of disease progression. Zhurn Mikrobiologii. 2007;(6):75-84. (In Russ.)
- Ivashkin VT. Immune system and injuries of a liver at chronic hepatitis B and C. Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii. 2009;19(6):4-10. (In Russ.)
- Schildberg FA, Hegenbarth SI, Schumak B, Scholz K, Limmer A, Knolle PA. Liver sinusoidal endothelial cells veto CD8T cell activation by antigen – presenting dendritic cell. Eur J Immunol. 2008 Apr;38(4):957-67. doi: 10.1002/eji.200738060.
- Lazareva AS, Volchkova EV, Umbetova KT, Chulanov VP, Parkhomenko YuG, Kiselevskiy MV, i dr. Features of a tsitokinovy profile and subpopulation structure of lymphocytes of a peripheral blood at patients with a chronic viral hepatitis In and With in comparison to expression of morphological changes of a liver. Terapevt Arkhiv. 2009;81(4):55-60. (In Russ.)
- Sepiashvili RI, Balmasova IP. Physiology of natural killers. Moscow, RF: Meditsina-Zdorov'e; 2005. 456 p. (In Russ.)
- Oliviero B, Varchetta S, Paudice E, Michelone G, Zaramella M, Mavilio D, et al. Gastroenterology. 2009 Sep;137(3):1151-60, 1160.e1-7. doi: 10.1053/j.gastro.2009.05.047.
- Balmasova IP, Yushchuk ND, Znoyko OO, Shmeleva EV, Dunda NI, Eremina OF, i dr. Ratio of subpopulations of EK/EKT as prognostic criterion of chronic hepatitis C. Allergologiya Immunologiya. 2009;10(3):340-3. (In Russ.)
- Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J Pathol. 2008 Jan; 214(2): 199–210. doi: 10.1002/path.2277.
- Malova ES, Yushchuk ND, Balmasova IP, Shmeleva EV. CD56 + lymphocytes and immunopathogenesis of chronic hepatitis C. Immunologiya. 2010;31(6):310-4. (In Russ.)
- Morozova TS, Grishina IF, Postnikova TN, Gurikova IA. Assessment of subpopulation structure of lymphocytes of a peripheral blood at the chronic diffuse diseases of a liver associated with a HCV infection. Allergologiya Immunologiya. 2014;15(1):70. (In Russ.)
- Sobchak DM, Korochkina OV. Assessment of indicators of a reactivity of immune system at patients with chronic hepatitis C. Terapevt Arkhiv. 2008;80(2):61-6. (In Russ.)
- Nikolaeva LI, Kolotvin AV, Samokhodskaya LM, Sapronov GV, Makashova VV, Samokhvalov EI, i dr. The analysis of influence of genetic factors of a virus of hepatitis C and a polymorphism of genes of the infected people on development of a fibrosis of a liver. Epidemiologiya Infekts Bolezni. 2012;(5):7-13. (In Russ.)
- Tikhonova NYu, Burnevich EZ, Krasnova TN. Value of allelic options of a gene interleukina-28B at a chronic viral hepatitis C. Terapevt Arkhiv. 2013;85(12):106-13. (In Russ.)
- Yushchuk ND, Znoyko OO, Balmasova IP, Fedoseeva NV, Shmeleva EV, Dudina KR, i dr. Immunogenetic predictors of the prompt virologic reply to antiviral therapy of patients with chronic hepatitis C. Terapevt Arkhiv. 2012;84(11):11-6. (In Russ.)
- Ketlinskiy SA, Simbirtsev AS. Cytokines. Saint Petersburg, RF: Foliant; 2008. 552 p. (In Russ.)
- Sergeev IV, Khaitov MR, Trofimov DYU, Abramov DD, Grudakova EG, Goncharova EV, i dr. Development of methods for carrying out large-scale researches of a polymorphism of the genes regulating various components of an immune response. Fiziologiya Patologiya Immun Sistemy. 2009;13(4):21-6. (In Russ.)
- Zhou L, Wang H, Zhong X, Jin Y, Mi QS, Sharma A, et al. The IL-10 and IFN-gamma pathways are essential to the potent immunosuppressive activity of cultured CD8+ NKT-like cells. Genome Biol. 2008;9(7):R119. doi: 10.1186/gb-2008-9-7-r119.
- Goncharova IA, Gamal'Abd El'-Aziz Nasr X, Beloborodova EV, Ozhegova DS, Stepanov VA, Puzyrev VP. A polymorphism of genes - modifiers of an immune response at diseases of a liver of various etiology. Med Genetika. 2010;9(12):20-4. (In Russ.)
- Rau M, Weisskopf M, Stickel F, Geier A. Impact of genetic concentrative nucleoside transporter variants on peg-interferon/ribavirin therapy response and ribavirin serum levels in Hepatitis C patients. J Hepatol. 2012 Apr;56:S455-6. doi: 10.1016/S0168-8278(12)61164-7
- Rao HY, Sun DG, Jiang D, Yang RF, Guo F, Wang JH, et al. IL28b genetic variants and gender are associated with spontaneous clearance of Hepatitis C virus infection. J Viral Hepat. 2012 Mar;19(3):173-81. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01497.x.
- Mustafina OE, Timasheva YaR, Tulyakova GK, Nasibullin TR, Tuktarova IA, Pauk VV, i dr. Polymorphism -627C>A interleukin-10 gene: analysis of Association with cardiovascular disease. Med Genetika. 2010;9(5):12-7.
- Abramov DD, Kofiad IA, Utkin KV, Trofimov DYU, Khaitov RM, Alekseev LP. A single nucleotide polymorphism in the genes of cytokines and their

- receptors: biological effects and methods of identification. Immunologiya. 2011;(5):275-80. (In Russ.)
25. Afzal MS, Tahir S, Salman A, Baig TA, Shafi T, Zaidi NU, et al. Analysis of interleukin-10 gene polymorphisms and hepatitis C susceptibility in Pakistan. J Infect Dev Ctries. 2011 Jul;5(6):473-9.
 26. Goncharova IA, Beloborodova EV, Freydin MB, Beloborodova EI, Chernogoryuk GE, Puzyrev VP. Genetic factors in the susceptibility to chronic viral hepatitis and liver fibrosis. Molekuliarnaya Biologiya. 2008;42(2):238-41. (In Russ.)
 27. Khaitov RM, Yarin AA, Pinegin BV. Immunology: atlas. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2011. 624 p. (In Russ.)
 28. Lee D, Chung Y-H, Kim JA, Kim SE, Choi J-K, Yoo D-J. et al. Tumor necrosis factor-alpha promoter gene polymorphism affects the occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol. 2010 Apr;52(1):S223-4.
 29. Patin E, Kutalik Z, Guernon J, Bibert S, Nalpas B, Jouanguy E, M, et al. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. Gastroenterology. 2012 Nov;143(5):1244-52.e1-12. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.097.

Submitted 20.01.2017

Accepted 13.02.2017

Сведения об авторах:

Усыченко Е.Н. – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, Одесский национальный медицинский университет;

Усыченко Е.М. – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, Одесский национальный медицинский университет;

Бажора Ю.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии, генетики и медицинской биологии, Одесский национальный медицинский университет.

Information about authors:

Usychenko E.N. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Infectious Diseases, Odessa National Medical University;

Usychenko E.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Infectious Diseases, Odessa National Medical University;

Bazhora Y.I. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Clinical Immunology, Genetics & Medical Biology, Odessa National Medical University.

Адрес для корреспонденции: Украина, 65062, г.Одесса, ул. Фонтанская дорога, д. 67А, кв. 160. E-mail: usichenko2006@mail.ru – Усыченко Екатерина Николаевна.

Correspondence address: Ukraine, 65062, Odessa, 67A Fontanskaya doroga str.,160. E-mail: usichenko2006@mail.ru – Ekaterina N. Usychenko.

МОЖЕТ ЛИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ВСЕГО ТЕЛА ЗАМЕНИТЬ РЕНТГЕНОВСКУЮ КОМПЬЮТЕРНУЮ ТОМОГРАФИЮ, ОСТЕОСЦИНТИГРАФИЮ И БИОПСИЮ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ? СРАВНЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

ХОРУЖИК С.А.

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №1. – С. 59-70.

CAN WHOLE BODY MAGNETIC RESONANCE IMAGING REPLACE X-RAY COMPUTED TOMOGRAPHY, BONE SCAN AND BIOPSY IN THE DIAGNOSIS OF BONE MARROW INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH LYMPHOMA? COMPARISON OF THEIR DIAGNOSTIC AND ECONOMIC EFFECTIVENESS

KHARUZHNIK S.A.

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

Vestnik VGMU. 2017;16(1):59-70.

Резюме.

Цель – оценить эффективность магнитно-резонансной томографии (МРТ) всего тела при диагностике поражения костного мозга (КМ) у пациентов с лимфомами по сравнению с рентгеновской компьютерной томографией (КТ), остеосцинтиграфией (ОСГ) и биопсией КМ и определить, может ли МРТ всего тела заменить эти исследования в качестве единственного метода диагностики поражения КМ.

Материал и методы. В исследование проспективно включены 85 пациентов с лимфомой, которым до начала лечения выполнили КТ и МРТ шеи, грудной клетки, брюшной полости и таза, биопсию КМ с цитологическим и гистологическим исследованием. Части пациентов выполнили ОСГ. Сравнена эффективность указанных методов при диагностике поражения КМ. Оценена экономическая эффективность проведения МРТ всего тела по сравнению с комплексом методов, включающим КТ, ОСГ и биопсию КМ.

Результаты. Лимфома Ходжкина (ЛХ) имела место у 38 пациентов, неходжкинские лимфомы (НХЛ) – у 47. Частота поражения КМ при ЛХ составила 21%, при НХЛ – 38%. Чувствительность КТ при диагностике поражения КМ составила 19%, специфичность 98%, точность 74%, биопсии КМ – 58%, 100% и 87%, МРТ – 85%, 97% и 93%, комплекса методов, включающего КТ, ОСГ и биопсию КМ – 73%, 97% и 89% соответственно. Чувствительность МРТ при ЛХ составила 100%, биопсии – 0%, комплекса методов – 38%, при НХЛ – 78%, 83% и 89% соответственно. Стоимость МРТ всего тела ниже стоимости комплекса методов.

Заключение. МРТ всего тела может заменить КТ, ОСГ и биопсию КМ при диагностике поражения КМ у пациентов с ЛХ. У пациентов с НХЛ, с целью повышения диагностической эффективности МРТ, необходимо изучить возможности новых методик сканирования, включая диффузионно-взвешенное исследование.

Ключевые слова: лимфома, костный мозг, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, остеосцинтиграфия, биопсия, экономическая эффективность.

Abstract.

Objectives. To evaluate the effectiveness of whole body magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis of

bone marrow (BM) involvement in patients with lymphoma compared with X-ray computed tomography (CT), bone scan (BS) and BM biopsy as well as to determine whether whole body MRI can replace these studies as a sole method of BM involvement diagnosis.

Material and methods. The study prospectively included 85 patients with lymphoma. All patients underwent pretreatment CT and MRI of the neck, thorax, abdomen and pelvis, BM biopsy with cytological and histological examination. In some patients BS was performed. The effectiveness of these methods in the diagnosis of BM involvement was compared. Economic effectiveness of the whole body MRI as compared to the complex of methods including CT, BS and BM biopsy was evaluated.

Results. Hodgkin's lymphoma (HL) occurred in 38 patients, non-Hodgkin's lymphomas (NHL) – in 47. The frequency of BM involvement in HL was 21%, in NHL – 38%. The sensitivity of CT in the diagnosis of BM involvement made up 19%, specificity – 98%, accuracy – 74%, that of BM biopsy – 58%, 100% and 87%, that of MRI – 85%, 97% and 93%, that of the complex of methods including CT, BS and BM biopsy – 73%, 97% and 89%, respectively. The sensitivity of MRI in HL was 100%, that of biopsy – 0%, that of the complex of methods – 38%, in NHL – 78%, 83% and 89%, respectively. The cost of the whole body MRI was lower compared to the cost of the complex of methods.

Conclusions. The whole body MRI can replace CT, BS and BM biopsy in the diagnosis of BM involvement in patients with HL. In patients with NHL, in order to increase the diagnostic effectiveness of MRI, it is necessary to explore the possibilities of new scanning techniques, diffusion-weighted imaging included.

Key words: lymphoma, bone marrow, magnetic resonance imaging, computed tomography, bone scan, biopsy, economic effectiveness.

Поражение костного мозга (КМ) у пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) встречается в 3-50% случаев, при неходжкинских лимфомах (НХЛ) – в 10-100% [1]. Вовлечение КМ соответствует IV стадии заболевания по классификации Ann Arbor и имеет прогностическое значение [2, 3]. Поражение КМ обычно не выявляется при рентгеновской компьютерной томографии (КТ) [4, 5]. По мере прогрессирования изменений может развиваться деструкция кости и образоваться мягкотканый компонент опухоли, в случае чего КТ становится информативной. Из визуализационных методов диагностики также применяют рентгенографию, сцинтиграфию костей скелета с технецием (остеосцинтиграфию, ОСГ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и позитронную эмиссионную томографию. Для морфологического подтверждения поражения КМ используют биопсию крыла подвздошной кости. На практике для диагностики поражения костей/КМ у пациентов с лимфомами часто применяют комплекс диагностических исследований, включающий КТ, ОСГ и биопсию КМ [6, 7].

МРТ имеет ряд преимуществ перед другими методами медицинской визуализации, такие как высокая контрастная разрешающая способность, отсутствие ионизирующего излучения, неинвазивность и показывает высокую эффективность при диагностике метастатического поражения костей скелета. При

раке предстательной железы МРТ всего тела рекомендована в качестве исследования, заменяющего рентгенографию, ОСГ и КТ [8]. Признаком метастатического поражения костей считают очаговое или диффузное снижение интенсивности сигнала (ИС) на T1-взвешенных изображениях (ВИ) с одновременным повышением ИС на T2-ВИ с подавлением сигнала от жира. Эти же критерии применяют у пациентов с лимфомами [9]. Показатели диагностической чувствительности МРТ варьируют от 46 до 100%, в зависимости от морфологического варианта лимфомы и методики сканирования [10, 11]. В ряде опубликованных работ проводили МРТ отдельных зон скелета, а не всего тела [5, 12], что не в полной мере учитывает системный характер заболевания.

Цель данного исследования – оценить эффективность МРТ всего тела при диагностике поражения КМ у пациентов с лимфомами по сравнению с КТ, ОСГ и биопсией КМ; определить, может ли МРТ всего тела заменить эти исследования в качестве единственного метода диагностики поражения КМ; оценить экономическую эффективность разных методов диагностики поражения КМ.

Материал и методы

В исследование проспективно включены 100 пациентов с гистологически верифициро-

ванной лимфомой, проходившие обследование и лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в 2013-2016 гг. Лечение проводили в соответствии с национальными стандартами [6]. До начала лечения пациентам выполняли КТ и МРТ шеи, грудной клетки, брюшной полости и таза, одностороннюю трепанобиопсию крыла подвздошной кости (задняя верхняя ость) с цитологическим (мазки-отпечатки) и гистологическим исследованием. При НХЛ дополнительно делали миелограмму. При клиническом подозрении на поражение костей скелета выполняли ОСГ. После завершения химиотерапии (ХТ) повторяли КТ и МРТ в том же объеме с целью оценки эффективности лечения, включая динамику изменений в КМ.

КТ проводили на 40-срезовом сканере SOMATOM Definition AS (Сименс, Германия) либо 64-срезовом Discovery 750HD (Дженерал Электрик, США). ОСГ проводили на однофотонных эмиссионных компьютерных томографах e.cam Signature (Сименс, Германия) либо Discovery NM/CT 670 (Дженерал Электрик, США). МРТ-сканирование осуществляли с помощью томографа Optima 450w (Дженерал Электрик, США) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл с использованием встроенной в обшивку сканера катушки для тела. Получали T1-ВИ и STIR (Short Inversion Time Inversion Recovery) в коронарной плоскости, FIESTA (Fast Imaging Employing Steady State Acquisition) и диффузионно-взвешенные изображения в трансверсальной плоскости. Общее время сканирования в зависимости от роста пациента составляло 34-40 минут. Подробнее протокол МРТ сканирования представлен в наших предыдущих публикациях [4, 13].

Интерпретацию КТ, ОСГ и МРТ проводили независимо друг от друга врач-рентгенолог, врач радиоизотопной диагностики и врач МРТ, осведомленные о наличии у пациента лимфомы и ее морфологическом варианте, но не имеющие информации о результате биопсии КМ и данных других лучевых исследований. При КТ обращали внимание на симптомы деструкции кости, патологического остеосклероза, наличие мягкотканного компонента. При ОСГ очаговое накопление изотопа считали характерным для поражения, если оно не могло быть объяснено дегенеративными или посттравматическими изменениями. При МРТ признаком поражения КМ счи-

тали очагово или диффузно сниженную ИС на T1-ВИ, более низкую или равную ИС окружающих мышц, с одновременным повышением ИС на STIR выше окружающих мышц. Данные других импульсных последовательностей, включая FIESTA и ДВИ, не учитывали в этом исследовании.

Для расчета показателей чувствительности, специфичности, точности, положительного прогностического значения (ППЗ) и отрицательного прогностического значения (ОПЗ) вырабатывали стандарт диагностики поражения КМ следующим образом. У пациентов с диффузным изменением ИС КМ или отсутствием патологических изменений на T1-ВИ и STIR стандарт диагностики устанавливали на основании данных биопсии крыла подвздошной кости. При очаговом изменении ИС для подтверждения поражения также требовался положительный результат биопсии, а при отрицательном результате биопсии стандарт устанавливали на основании комплексного анализа данных всех используемых методов диагностики и динамики выявленных изменений после ХТ. Уменьшение, увеличение либо появление новых очагов при МРТ являлись признаками исходного поражения КМ.

Чувствительность используемых методов диагностики сравнивали с помощью теста МакНемара с поправкой Эдвардса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили в программах Microsoft Excel 2007 и SPSS 20.0.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов

Из 100 включенных в исследование пациентов тринадцати биопсия КМ не проводилась. Еще у двух пациентов результаты диагностики поражения КМ признаны неясными. У первого пациента с НХЛ из клеток мантийной зоны биопсия и МРТ не выявили поражения КМ, однако анализ периферической крови указывал на высокую его вероятность. У второй пациентки с диффузной В-крупноклеточной НХЛ (ДВКЛ) результат биопсии крыла подвздошной кости был отрицательным, однако при МРТ выявлены характерные признаки диффузного поражения КМ, регрессировавшие после лечения. Данные пациенты исключены из анализа. Остальные 85 человек соста-

вили исследуемую группу. Среди них было 42 (49%) мужчины и 43 (51%) женщины, средний возраст – $42,3 \pm 16,9$ лет (интервал 19-77 лет). ЛХ имела место у 38 (45%) человек, НХЛ – у 47 (55%). При ЛХ преобладал морфологический вариант нодулярного склероза (68%), при НХЛ – ДВКЛ (64%). Среди НХЛ было 7 (15%) индолентных лимфом: мелкоклеточная лимфоцитарная – 3, из клеток маргинальной зоны – 2, фолликулярная G1-2 – 2. I-II стадии Ann Arbor установлены у 39 (46%) пациентов, III-IV – у 46 (54%). Количество курсов ХТ варьировало от 2 до 9 (в среднем $6,4 \pm 2,0$).

Согласно стандарту диагностики поражение КМ установлено у 26 (31%) пациентов, исключено – у 59 (69%). Частота поражения КМ при ЛХ составила 21%, при НХЛ – 38%, в том числе при индолентных НХЛ – 86%. Поражение подтверждено биопсией у 15 человек (у

2 с солитарным поражением костей выполнена биопсия позвонка и ребра, у 13 – крыла подвздошной кости), результатами комплексной лучевой диагностики и наблюдения в динамике – у 11.

Диагностическая эффективность КТ

Поражение костей/КМ установлено при КТ у 5 из 26 (19%) пациентов, у которых согласно стандарту диагностики имелось поражением КМ (табл. 1). У 2 пациентов выявлено мультифокальное поражение, у 2 – солитарное поражение позвонка, у 1 – солитарное поражение ребра. Основным КТ-симптомом поражения была костная деструкция – выявлена у всех пациентов (100%), мягкотканый компонент опухоли – у 4 (80%), патологический остеосклероз – у 2 (40%) (рис. 1). У 1 пациента результат КТ был ложноположительным: при-

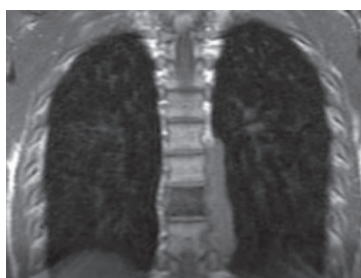
Таблица 1 – Сравнение результатов КТ и МРТ у 6 пациентов с поражением КМ по данным КТ

№ пациента	Вид лимфомы	Метод диагностики и результат		Стандарт диагностики
		КТ	МРТ	
37	ЛХ	Да (грудные и поясничные позвонки, ребро)	Да (больше очагов, чем при КТ)	Да (мультифокальное поражение)
51	НХЛ	Да (позвонок)	Да (диффузное поражение)	Да (диффузное поражение)
63	ЛХ	Да (рукоятка грудины)	Нет	Нет (очаг жира или гемангиома)
74	НХЛ	Да (позвонок)	Да (позвонок)	Да (солитарное поражение позвонка)
75	НХЛ	Да (грудные и поясничные позвонки)	Да (больше очагов, чем при КТ)	Да (мультифокальное поражение)
89	НХЛ	Да (ребро)	Да (ребро)	Да (солитарное поражение ребра)

Примечание: да – имеется поражение, нет – поражение отсутствует.



а



б



в

Рисунок 1 – Пациент Ж., 22 года. Диагноз: ДВКЛ, IV стадия. Солитарное поражение грудного позвонка.

При КТ (а) определяется неравномерный остеосклероз тела позвонка и паравerteбральный мягкотканый компонент опухоли.

На T1-ВИ (б) сигнал от тела позвонка снижен, на STIR (в) – неоднородно повышен.

нятый за поражение очаг в рукоятке грудины имел по данным МРТ и наблюдения в динамике доброкачественную природу.

Таким образом, чувствительность КТ при диагностике поражения КМ составила 19%, специфичность 98%, точность 74%. В 3 из 5 (60%) случаев объем поражения костей/КМ при КТ по сравнению с МРТ был недооценен.

Диагностическая эффективность ОСГ

ОСГ выполнена 12 пациентам. Одному пациенту с подтвержденным поражением КМ исследование проведено на следующий день после начала ХТ, результат ОСГ был отрицательным. Данный пациент исключен из анализа ввиду возможного влияния ХТ на ее результат. Информация о диагностике поражения КМ у остальных 11 пациентов представлена в таблице 2. Заключение ОСГ и МРТ совпало в 10 из 11 случаев. В данной небольшой по размеру группе пациентов чувствительность ОСГ при диагностике поражения КМ составила 100%, специфичность – 75%, точность – 91%, для МРТ все показатели составили 100%. ОСГ

не добавила диагностической информации по отношению к МРТ, в то же время у 4 из 7 (57%) пациентов при МРТ установлен больший объем поражения (рис. 2).

Диагностическая эффективность биопсии костного мозга

У двух пациентов выполнена биопсия очагов солитарного поражения костей (позвонка и ребра), у остальных – крыла подвздошной кости. Из 26 пациентов, у которых согласно стандарту диагностики имелось поражение КМ, результат биопсии был положительным только у 15 (58%). Данные биопсии КМ в зависимости от морфологического варианта лимфомы представлены в таблице 3. При ЛХ поражение КМ имело место в 8 случаях, результат биопсии крыла подвздошной кости был отрицательным у всех пациентов (рис. 3). случаев диффузного поражения КМ при ЛХ не было, что может объяснить неинформативность биопсии. При НХЛ результат биопсии крыла подвздошной кости была ложноотрицательным только в 3 из 18 случаев,

Таблица 2 – Сравнение результатов ОСГ и МРТ у 11 пациентов с выполненной ОСГ

№ пациента	Вид лимфомы	Метод диагностики и результат		Стандарт диагностики
		ОСГ	МРТ	
6	НХЛ	Нет	Нет	Нет
16	НХЛ	Да (8-9 ребра)	Нет (перелом боковой массы крестца)	Нет (травматический перелом крестца и ребер)
20	НХЛ	Да (позвонки, бедренная кость)	Да (диффузное поражение)	Да (диффузное поражение)
26	ЛХ	Нет	Нет	Нет
28	ЛХ	Да (множественные очаги)	Да (больше очагов, чем при ОСГ)	Да (мультифокальное поражение)
51	НХЛ	Да (два позвонка)	Да (диффузное поражение)	Да (диффузное поражение)
56	НХЛ	Нет (равномерно умеренно повышено накопление во всех костях)	Нет	Нет
59	ЛХ	Да (бедренная кость)	Да (бедренная кость)	Да (солитарное поражение бедренной кости)
74	НХЛ	Да (позвонок)	Да (позвонок)	Да (солитарное поражение позвонка)
75	НХЛ	Да (грудина, позвонок)	Да (больше очагов, чем при ОСГ)	Да (мультифокальное поражение)
89	НХЛ	Да (ребро)	Да (ребро)	Да (солитарное поражение ребра)

Примечание: да – имеется поражение, нет – поражение отсутствует.

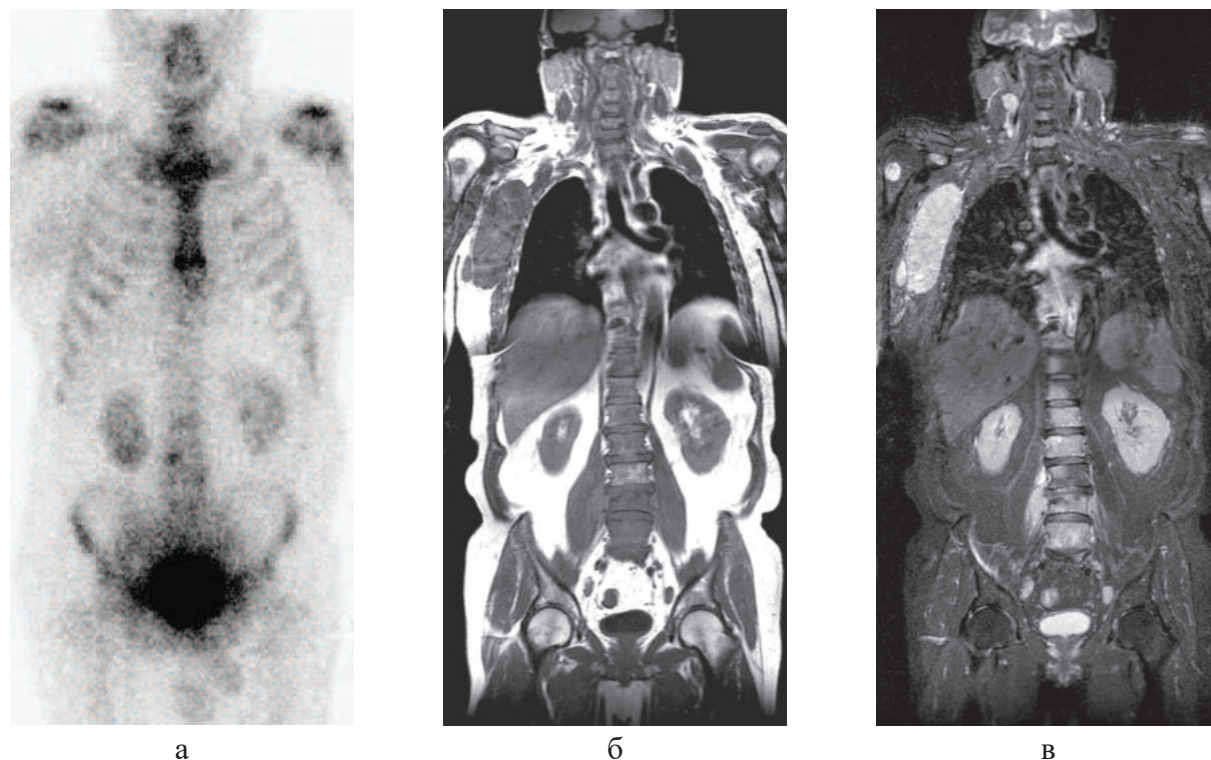


Рисунок 2 – Пациент С., 57 лет. Диагноз: ДВКЛ, IV стадия. Пример недооценки поражения костей скелета при ОСГ. При ОСГ (а) определяются очаги повышенного накопления изотопа в 4-м поясничном позвонке и грудине. На T1-ВИ (б) выявлены множественные очаги сниженного сигнала в поясничных позвонках, плечевых костях, а также грудине и костях таза (не показано). На STIR (в) очаги поражения имеют повышенный сигнал. Также определяются увеличенные подмышечный и шейный справа, подвздошные лимфоузлы.

Таблица 3 – Данные биопсии КМ у пациентов с поражением КМ в зависимости от морфологического варианта лимфомы

Морфологический вариант лимфомы	Результат биопсии КМ		Чувствительность, %
	Положительный	Отрицательный	
Все лимфомы, n=26	15	11	58
ЛХ, n=8	0	8	0
НХЛ, n=18	15	3	83
ДВКЛ, n=7	4	3	57
Индолентные НХЛ, n=6	6	0	100

что объясняется большой частотой диффузного поражения (11 случаев, 61%). У пациентов с индолентными НХЛ поражение КМ было только диффузным, чувствительность биопсии составила 100%.

Таким образом, чувствительность биопсии КМ варьировала от 0% при ЛХ до 83% при НХЛ и в среднем составила 58%, специфичность – 100%, точность – 87%. Чувствительность биопсии крыла подвздошной кости составила 54%.

Диагностическая эффективность МРТ всего тела

Из 26 человек с подтвержденным поражением КМ ИС на T1-ВИ была ниже окружающих мышц только в 1 случае – у пациента с остеосклеротическим поражением тела позвонка (рис. 1), у 19 пациентов – равна мышцам, у 6 – выше мышц. На STIR ИС была повышена по отношению к мышцам во всех случаях. В 2 из случаев, когда ИС КМ на T1-ВИ была выше мышц, выявлены очаги сниженно-



а



б

Рисунок 3 – Пациент Р., 21 год. Диагноз: ЛХ, IV стадия. Пример ложноотрицательного результата биопсии у пациента с мультифокальным поражением КМ. На T1-ВИ (б) и STIR (в) определяются множественные очаги поражения в позвонках, костях плечевого пояса, таза. Результат биопсии крыла подвздошной кости был отрицательным. Также определяются увеличенные лимфоузлы в средостении и корнях легких.

Таблица 4 – Данные МРТ у пациентов с поражением КМ в зависимости от морфологического варианта лимфомы

Морфологический вариант лимфомы	Результат МРТ		Чувствительность, %
	Положительный	Отрицательный	
Все лимфомы, n=26	22	4	85
ЛХ, n=8	8	0	100
НХЛ, n=18	14	4	78
ДВКЛ, n=7	6	1	86
Индолентные НХЛ, n=6	4	2	67

го сигнала вне зон локализации красного КМ, типичных для опухолевого поражения, а именно – в головках плечевых и бедренных костей. Этот симптом обнаружен нами еще у 4 пациентов с установленным при МРТ и подтвержденным стандартом диагностики поражением КМ, что позволило считать его дополнительным критерием поражения КМ. Данные МРТ в зависимости от морфологического варианта лимфомы представлены в таблице 4. Чувствительность МРТ при диагностике поражения КМ составила 85%, в том числе при ЛХ – 100%

(по сравнению с 0% у биопсии), при НХЛ – 78% (по сравнению с 83% у биопсии).

Согласно стандарту диагностики поражение КМ исключено у 59 пациентов. Результат МРТ был ложноположительным у двух из них. Специфичность МРТ при диагностике поражения КМ составила 97%, точность – 93%.

Сравнение диагностической эффективности

Данные о диагностической эффективности используемых методов у 85 пациентов

обобщены в таблице 5. ОСГ как самостоятельный метод не включена в сравнение, поскольку выполнена не всем пациентам. МРТ всего тела показала наиболее высокую чувствительность (85%), точность (93%) и НПЗ (93%) по сравнению со всеми другими методами. Чувствительность диагностики поражения КМ при использовании МРТ была выше, чем при использовании КТ ($p<0,0001$), биопсии КМ ($p=0,052$) и комплекса методов, включающего КТ, ОСГ и биопсию ($p=0,32$).

Информация о диагностической эффективности МРТ и комплекса методов в зависимости вида лимфомы представлена в таблице 6. Чувствительность МРТ при диагностике поражения КМ у пациентов с ЛХ была достоверно выше, чем при использовании комплекса методов, включающего КТ, ОСГ и биопсию ($p<0,03$), у пациентов с НХЛ – недостоверно ниже ($p=0,32$).

Сравнение экономической эффективности

Проведен расчет стоимости обследования пациента с лимфомой при использовании комплекса диагностических методов, включающего КТ, ОСГ и биопсию КМ, и при выполнении только МРТ всего тела. Для этого

использованы цены из прейскуранта РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова и официальный курс доллара США Национального Банка Беларуси по состоянию на 23.01.2017 г. По первому варианту расчета комплекс диагностических исследований у пациента с ЛХ включал проведение КТ 4 отделов туловища (шеи, грудной, брюшной полости и таза), ОСГ (без совмещенного ОФЭКТ/КТ исследования), взятие материала при биопсии кости, цитологическое и гистологическое исследования морфологических препаратов. У пациента с НХЛ дополнительно включена стоимость исследования миелограммы. Второй вариант комплекса диагностических исследований включал те же обследования, но предусматривалось проведение КТ с внутривенным введением йодсодержащего контрастного вещества и совмещенной ОФЭКТ/КТ. При альтернативном подходе обследования в расчет включено проведение МРТ 4 отделов туловища (шеи, грудной, брюшной полости и таза). Результаты расчета стоимости обследования и экономии средств представлены в таблице 7. Снижение стоимости обследования, то есть прямой экономический эффект, при выполнении МРТ всего тела вместо комплекса мето-

Таблица 5 – Показатели диагностической эффективности используемых методов диагностики поражения КМ у 85 пациентов с лимфомой

Метод диагностики	Диагностическая эффективность, %				
	Чувствительность	Специфичность	Точность	ППЗ	НПЗ
КТ	19	98	74	83	73
Биопсия КМ	58	100	87	100	84
Комплекс методов (КТ, ОСГ, биопсия КМ)	73	97	89	90	89
МРТ	85	97	93	92	93

Таблица 6 – Показатели диагностической эффективности МРТ и комплекса методов при диагностике поражения КМ у пациентов с ЛХ и НХЛ

Метод диагностики	Диагностическая эффективность, %				
	Чувствительность	Специфичность	Точность	ППЗ	НПЗ
ЛХ, n=38					
Комплекс методов (КТ, ОСГ, биопсия КМ)	38	97	84	75	85
МРТ	100	97	97	89	100
НХЛ, n=47					
Комплекс методов (КТ, ОСГ, биопсия КМ)	89	97	94	94	93
МРТ	78	97	89	93	88

Таблица 7 – Стоимость и экономия средств при обследовании одного пациента с лимфомой с использованием комплекса методов или МРТ всего тела

Вид лимфомы	Стоимость обследования пациента						Экономия средств при проведении МРТ всего тела			
	Комплекс методов, вариант 1		Комплекс методов, вариант 2		МРТ всего тела		По отношению к варианту 1		По отношению к варианту 2	
	Белорусские рубли	Доллары США	Белорусские рубли	Доллары США	Белорусские рубли	Доллары США	Белорусские рубли	Доллары США	Белорусские рубли	Доллары США
ЛХ	178,6	92,0	268,2	138,3	122,0	62,9	56,5	29,1	146,2	75,4
НХЛ	186,1	95,9	275,7	142,1	122,0	62,9	64,0	33,0	153,7	79,2

дов, включающего КТ, ОSG и биопсию КМ, составляет у пациента с ЛХ в эквиваленте от 29 до 75 долларов США, у пациента с НХЛ – в эквиваленте от 33 до 79 долларов США.

При обследовании 85 пациентов исследуемой группы прямой экономический эффект при проведении МРТ всего тела вместо комплекса методов (с учетом того, что группа включает 38 пациентов с ЛХ и 47 пациентов с НХЛ, КТ без внутривенного контрастирования выполнена 50 пациентам, с внутривенным контрастированием – 35 пациентам, ОSG – 12 пациентам, совмещенная ОФЭКТ/КТ – 1 пациенту, биопсия КМ выполнена во всех случаях) составит 1011,4 белорусского рубля, или 521,4 доллара США в эквиваленте. В случае проведения КТ с внутривенным усилением всем пациентам прямой экономический эффект за счет использования МРТ всего тела вместо комплекса методов составит 3022,4 белорусского рубля, или 1558,0 долларов США в эквиваленте. Кроме этого, за счет выполнения одного диагностического исследования вместо трех сокращается период обследования пациента, что позволяет начать лечение раньше и тем самым снизить риск прогрессирования заболевания, что дает медицинский, социальный и косвенный экономический эффект.

Важными преимуществами МРТ по сравнению с КТ, ОSG и биопсией КМ является отсутствие рентгеновского и радиоизотопного облучения (устраняется риск развития радиационно индуцированных заболеваний), необходимость внутривенного введения контрастных веществ и изотопов (устраняется риск побочных реакций), неинвазивность (устраняется риск осложнений при проведении инвазивных процедур). Указанные факторы

предотвращают развитие осложнений и побочных реакций, что дает дополнительный медицинский, социальный и косвенный экономический эффект.

Начиная с августа 2012 года, мы обследовали на МРТ более 240 пациентов с экстракраниальными лимфомами, которым проведено более 950 сессий сканирования. Имелись лишь единичные случаи невозможности проведения МРТ из-за клаустрофобии или невозможности лежать на спине вследствие сдавливания опухолью крупных сосудов средостения. Случаев отказа пациентов от обследования не было. МРТ всего тела может быть безопасно проведена как у детей, так и беременных женщин.

Обсуждение

Ранее нами показана высокая эффективность МРТ всего тела при диагностике лимфатических и экстралимфатических поражений у пациентов с лимфомами на этапе стадирования [4]. Целью данного исследования было сравнение возможностей МРТ всего тела при диагностике поражения КМ с наиболее часто используемыми для этого методами КТ, ОSG и биопсией КМ, а также их комплексом, выполнение которого у пациентов с лимфомами предусмотрено национальными алгоритмами диагностики и лечения злокачественных новообразований [6]. Мы специально не исследовали эффективность новых методов МРТ сканирования, таких как диффузионно-взвешенная МРТ, ограничившись рутинными импульсными последовательностями – T1-ВИ и STIR, поскольку они стандартизованы и наиболее широко используются в практическом здравоохранении.

Исследуемую группу составили 85 пациентов, каждому из которых до начала лечения выполнили КТ и МРТ шеи, грудной, брюшной полости и таза, биопсию КМ. Ограничением нашего исследования является проведение ОСГ лишь у части пациентов. Однако это соответствует текущей практике и национальным стандартам, предусматривающим проведение ОСГ по показаниям. Наиболее часто это боли в костях или другие основания для подозрения о поражении костей/КМ. Диагностическая эффективность ОСГ по нашим данным была ниже, чем эффективность МРТ. ОСГ недооценила объем поражения КМ в 57% случаев. Это подтверждается исследованиями других авторов. Согласно данным Linden A. с соавт. чувствительность МРТ при диагностике поражения КМ в зависимости от морфологического варианта лимфомы составила 44-100%, чувствительность ОСГ – 28-80% [14]. В другом исследовании МРТ выявила 89 поражений в КМ у пациентов с НХЛ, в то время как ОСГ – только 14 [15].

Согласно полученным нами данным, МРТ эффективнее выявляет поражение КМ, чем рутинно используемая для этих целей биопсия крыла подвздошной кости – чувствительность диагностики 85% и 54% соответственно. При этом у пациентов с ЛХ биопсия КМ не выявила ни одного из 8 случаев поражения. Это объясняется тем, что при ЛХ у наших пациентов имелось только очаговое поражение КМ. По литературным данным, у 10-60% пациентов с положительным результатом биопсии крыла подвздошной кости на одной стороне результат биопсии на противоположной стороне был отрицательным [10]. У пациентов с отрицательным результатом биопсии и положительным результатом МРТ повторная слепая или прицельная биопсия подтверждала поражение КМ [14].

Сравнение диагностических возможностей МРТ всего тела с комплексом методов, включающим КТ, ОСГ и биопсию КМ, показало преимущество МРТ у пациентов с ЛХ и несколько меньшую диагностическую эффективность МРТ по сравнению с комплексом методов у пациентов с НХЛ. Изучение экономической эффективности установило преимущество МРТ перед проведением комплекса диагностических методов.

С учетом сказанного, МРТ всего тела

может заменить КТ, ОСГ и биопсию КМ при диагностике поражения КМ у пациентов с ЛХ, повышая при этом эффективность диагностики и снижая материальные затраты.

Заключение

1. МРТ всего тела с получением T1-ВИ и STIR является более чувствительным и точным методом диагностики поражения КМ у пациентов с лимфомой по сравнению с КТ. У пациентов с положительным результатом КТ и ОСГ МРТ устанавливает больший объем поражения КМ.

2. Чувствительность МРТ всего тела при диагностике поражения КМ у пациентов с ЛХ выше, чем чувствительность биопсии и комплекса методов, включающего КТ, ОСГ и биопсию КМ, – 100%, 0% и 38% соответственно. У пациентов с НХЛ чувствительность МРТ несколько ниже – 78%, 83% и 89% соответственно.

3. Использование МРТ всего тела вместо комплекса методов, включающего КТ, ОСГ и биопсию КМ, снижает стоимость обследования пациента, что дает прямой экономический эффект. Отсутствие ионизирующего излучения, необходимости внутривенного введения контрастных веществ и радиоактивных изотопов, неинвазивность метода МРТ устраняют риск осложнений и побочных реакций.

4. С учетом установленной диагностической и экономической эффективности, МРТ всего тела с получением T1-ВИ и STIR может заменить КТ, ОСГ и биопсию КМ при диагностике поражения КМ у пациентов с ЛХ. У пациентов с НХЛ, с целью повышения диагностической эффективности МРТ, необходимо изучить возможности новых методик сканирования, включая диффузионно-взвешенное исследование.

Литература

1. Zhang, Q. Y. Bone marrow involvement by hodgkin and non-hodgkin lymphomas / Q. Y. Zhang, K. Foucar // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. – 2009 Aug. – Vol. 23, N 4. – P. 873–902.
2. Хоружик, С. А. Система стадирования лимфом: исторические аспекты и современное состояние / С. А. Хоружик, Э. А. Жаврид, Н. В. Сачивко // Онкол. журн. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 66–72.
3. Potential prognostic implications of whole-body bone

marrow MRI in diffuse large B-cell lymphoma patients with a negative blind bone marrow biopsy / H. J. Adams [et al.] // J. Magn. Reson. Imaging. – 2014 Jun. – Vol. 39, N 6. – P. 1394–1400.

4. Сравнение возможностей диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела и рентгеновской компьютерной томографии при стадировании лимфом / С. А. Хоружик [и др.] // Онкол. журн. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 43–48.
5. Поражение костей при лимфоме Ходжкина: возможности КТ- и МРТ-диагностики / З. Н. Шавладзе [и др.] // Радиология – Практика. – 2007. – № 6. – С. 33–41.
6. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : сб. науч. ст. : основан в 2007 г. Вып. 2 / под ред.: О. Г. Суконко, С. А. Красного. – Минск : Проф. изд., 2012. – 508 с.
7. Хоружик, С. А. Повторные компьютерно-томографические исследования: дозы облучения и радиационный риск при злокачественных лимфомах / С. А. Хоружик, Е. А. Леусик // Радиацион. биология. Радиоэкология. – 2014. – Т. 54, № 5. – С. 466–473.
8. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? / F. E. Lecouvet [et al.] // Eur. Urol. – 2012 Jul. – Vol. 62, N 1. – P. 68–75.
9. Detection of lymphomatous bone marrow involvement with magnetic resonance imaging / B. R. Hoane [et al.] //

Blood. – 1991 Aug. – Vol. 78, N 3. – P. 728–738.

10. Whole-body MRI for the detection of bone marrow involvement in lymphoma: prospective study in 116 patients and comparison with FDG-PET / H. J. Adams [et al.] // Eur. Radiol. – 2013 Aug. – Vol. 23, N 8. – P. 2271–2278.
11. Kwee, T. C. Imaging of bone marrow involvement in lymphoma: state of the art and future directions / T. C. Kwee, J. M. de Klerk, R. A. Nievelstein // Scient. World. J. – 2011 Feb. – Vol. 11. – P. 391–402.
12. Шавладзе, З. Н. Магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге лечения поражения костного мозга при лимфоме Ходжкина / З. Н. Шавладзе, Д. В. Неледов, Т. П. Березовская // Онкогематология. – 2012. – № 2. – С. 28–36.
13. Хоружик, С. А. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография с расчетом измеряемого коэффициента диффузии при мониторинге и раннем прогнозировании регрессии опухолевых очагов в процессе химиотерапии лимфом / С. А. Хоружик, Э. А. Жаврид, Н. В. Сачивко // Мед. визуализация. – 2015. – № 5. – С. 83–99.
14. Malignant lymphoma: bone marrow imaging versus biopsy / A. Linden [et al.] // Radiology. – 1989 Nov. – Vol. 173, N 2. – P. 335–339.
15. Detection of bone marrow and extramedullary involvement in patients with non-Hodgkin's lymphoma by whole-body MRI: comparison with bone and ⁶⁷Ga scintigraphies / M. Iizuka-Mikami [et al.] // Eur. Radiol. – 2004 Jun. – Vol. 14, N 6. – P. 1074–1081.

Поступила 01.02.2017 г.

Принята в печать 13.02.2017 г.

References

1. Zhang QY, Foucar K. Bone marrow involvement by hodgkin and non-hodgkin lymphomas. Hematol Oncol Clin North Am. 2009 Aug;23(4):873-902. doi: 10.1016/j.hoc.2009.04.014.
2. Khoruzhik SA, Zhavrid EA, Sachivko NV. Lymphoma staging system: historical aspects and current state. Onkol Zhurn. 2014;8():66-72. (In Russ.)
3. Adams HJ, Kwee TC, Lokhorst HM, Westerweel PE, Fijnheer R, Kersten MJ, et al. Potential prognostic implications of whole-body bone marrow MRI in diffuse large B-cell lymphoma patients with a negative blind bone marrow biopsy. J Magn Reson Imaging. 2014 Jun;39(6):1394-400. doi: 10.1002/jmri.24318.
4. Khoruzhik SA, Zhavrid EA, Sachivko NV, Portasova NP, Karman EI, Karman AV. Possibilities of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging compared to X-ray computed tomography in staging lymphoma. Onkol Zhurn. 2015;9(1):43-8. (In Russ.)
5. Shavladze ZN, Berzovskaya TP, Neledov DV, Kiseleva EA, Pavlov VV, Danilova MA. Bone lesions in Hodgkin's lymphoma: possibilities of CT and MRI diagnosis. Radiologiya - Praktika. 2007;(6):33-41. (In Russ.)
6. Sukonko OG, Krasnyy SA, red. Algorithms of diagnostics and treatment of malignant neoplasms: sb nauch st: osnovan v 2007 g Vyp 2. Minsk, RB: Prof izd;

2012. 508 p. (In Russ.)

7. Khoruzhik SA, Leusik EA. Repeated computer and tomographic researches: exposure doses and radiative risk at malignant lymphoma. Radiatsion Biologiya Radioekologiya. 2014;54(5):466-73. (In Russ.)
8. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, Coche E, Danse E, Jamar F, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? Eur Urol. 2012 Jul;62(1):68-75. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.020.
9. Hoane BR, Shields AF, Porter BA, Shulman HM. Detection of lymphomatous bone marrow involvement with magnetic resonance imaging. Blood. 1991 Aug;78(3):728-38.
10. Adams HJ, Kwee TC, Vermoolen MA, de Keizer B, de Klerk JM, Adam JA, et al. Whole-body MRI for the detection of bone marrow involvement in lymphoma: prospective study in 116 patients and comparison with FDG-PET. Eur Radiol. 2013 Aug;23(8):2271-8. doi: 10.1007/s00330-013-2835-9.
11. Kwee TC, de Klerk JM, Nievelstein RA. Imaging of bone marrow involvement in lymphoma: state of the art and future directions. ScientificWorldJournal. 2011 Feb;11:391-402. doi: 10.1100/tsw.2011.40.
12. Shavladze ZN, Neledov DV, Berzovskaya TP. A magnetic and resonant tomography in diagnostics

- and monitoring of treatment of a lesion of marrow at Hodgkin's lymphoma. *Onkogematologiya*. 2012;(2):28-36. (In Russ.)
13. Khoruzhik SA, Zhavrid EA, Sachivko NV. The diffusive weighed magnetic and resonant tomography with calculation of the measured diffusion coefficient when monitoring and early forecasting of regression of the tumoral centers in the course of a chemotherapy of lymphoma. *Med Vizualizatsiya*. 2015;(5):83-99. (In Russ.)
14. Linden A, Zankovich R, Theissen P, Diehl V, Schicha H. Malignant lymphoma: bone marrow imaging versus biopsy. *Radiology*. 1989 Nov;173(2):335-9.
15. Iizuka-Mikami M, Nagai K, Yoshida K, Sugihara T, Suetsugu Y, Mikami M, et al. Detection of bone marrow and extramedullary involvement in patients with non-Hodgkin's lymphoma by whole-body MRI: comparison with bone and ⁶⁷Ga scintigraphies. *Eur Radiol*. 2004 Jun;14(6):1074-81. doi: 10.1007/s00330-003-2209-9.

Submitted 01.02.2017

Accepted 13.02.2017

Сведения об авторах:

Хоружик С.А. – к.м.н., доцент, врач МРТ рентгеновского отделения, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

Information about authors:

Kharuzhyk S.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, MRI physician of the radiology department, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 223040, агрогородок Лесной, Минский район, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, рентгеновское отделение. E-mail: skharuzhyk@nld.by – Хоружик Сергей Анатольевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 223040, Minsk district, agrogorodok Lesnoy, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, radiology department. E-mail: skharuzhyk@nld.by – Siarhei A. Kharuzhyk.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

БОНДАРЕНКО В.М., ПИМАНОВ С.И., МАКАРЕНКО Е.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №1. – С. 71-79.

ULTRASOUND DIAGNOSING OF VISCERAL ADIPOSITY

BONDARENKO V.M., PIMANOV S.I., MAKARENKO E.V.

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

Vestnik VGMU. 2017;16(1):71-79.

Резюме.

Целью исследования явилась оценка граничных значений ультразвуковых показателей содержания висцеральной жировой ткани различных локализаций у пациентов с метаболическим синдромом и здоровых лиц.

Материал и методы. Для осуществления поставленной цели обследовано 145 человек (100 мужчин и 45 женщин) в возрасте от 17 до 63 лет. Средний возраст составил ($M \pm \sigma$) $44,12 \pm 12,26$ лет. Из 145 обследованных у 94 пациентов был метаболический синдром, в том числе у 70 мужчин и 24 женщин.

Определение висцеральной жировой ткани осуществляли при ультразвуковом исследовании с использованием ряда общепринятых методик и некоторых их модификаций. Величина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани (ВЖ) оценивалась тремя методами: ВЖ-1 – как расстояние между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и передней стенкой аорты, ВЖ-2 – как расстояние между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и задней стенкой аорты, ВЖ-3 – как расстояние между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и передней поверхностью позвонка L4. Околопочечную жировую ткань измеряли с использованием двух вариантов. Выполняли определение толщины жировой ткани, состоящей из пара- и перинефральной жировой клетчатки (ППНЖ) и площади нижней части околопочечного (периренального) висцерального жира (ПНОПЖ). Исследовали также толщину эпикардальной жировой ткани (ЭЖ) и перикардальной жировой ткани (ПКЖ).

Для определения оптимального (по соотношению чувствительности и специфичности) значения точки cut-off, т.е. порога отсека «норма-патология», для ультразвуковых показателей висцеральной жировой ткани выполнялся ROC-анализ с использованием программы MedCalc (фирма «MedCalc Software», Бельгия).

Результаты. Установлены следующие граничные значения для пациентов с метаболическим синдромом: для ВЖ-1 – более 54,00 мм, для ВЖ-2 – более 64,00 мм; для ВЖ-3 – более 64,00 мм; ППНЖ – более 28,65 мм; ПНОПЖ справа – более 19,61 см²; ПНОПЖ слева – более 14,11 см²; ЭЖ – более 3,13 мм и ПКЖ – более 4,08 мм.

Заключение. Ультразвуковое исследование позволяет определить граничные значения количества висцеральной жировой ткани различных локализаций у пациентов с метаболическим синдромом. Ультразвуковая оценка висцеральных жировых депо является хорошей альтернативой более сложным и дорогостоящим визуальным методам.

Ключевые слова: висцеральная жировая ткань, ультразвуковое исследование, метаболический синдром.

Abstract.

Objectives. To assess the limit values of ultrasound parameters of the visceral adipose tissue amount of various localization in patients with metabolic syndrome and in healthy individuals.

Material and methods. To implement the set goal 145 people (100 men and 45 women) aged from 17 to 63 years were examined, the average age of the patients was ($M \pm \sigma$) $44,12 \pm 12,26$ years. 94 surveyed persons out of 145 had metabolic syndrome, including 70 males and 24 females. The determination of visceral adipose tissue was performed by ultrasound using a number of conventional techniques and some of their modifications. The amount

of intra-abdominal visceral adipose tissue (VAT) was evaluated by means of three methods: VAT-1 – measured as the distance between the inner surface of the rectus abdominis muscle and the anterior wall of the aorta, VAT-2 – measured as the distance between the inner surface of the rectus abdominis muscle and the posterior wall of the aorta and VAT-3 – measured as the distance between the inner surface of the rectus abdominis muscle and the front surface of the vertebra L4. Perirenal adipose tissue was measured with the use of two methods. We measured the thickness of the adipose tissue, consisting of para- and perinephric fat and the bottom surface area of perinephric (perirenal) visceral fat. The amount of pericardial and epicardial adipose tissue was also measured.

To determine the optimal (sensitivity and specificity ratio) value of a cut-off point, i.e. the cut-off threshold «norm-pathology» for the ultrasound parameters of visceral adipose tissue the ROC-analysis using MedCalc software was made (firm «MedCalc Software», Belgium).

Results. The following limit values for patients with metabolic syndrome have been established: for VAT-1 – more than 54,00 mm, for VAT-2 – more than 64,00 mm; for VAT-3 – more than 64,00 mm; for the thickness of para- and perinephric fat – more than 28,65 mm; for perirenal bottom fat surface area on the right side – more than 19,61 cm²; for perirenal bottom fat surface area on the left side – more than 14,11 cm²; for epicardial VAT – more than 3,13 mm and for pericardial VAT – more than 4,08 mm.

Conclusions. Ultrasound investigation allows to determine the limit values of the visceral adipose tissue amount of different localization in patients with metabolic syndrome. Ultrasound evaluation of visceral fat depots is a good alternative to more complex and expensive visual methods.

Key words: visceral adipose tissue, ultrasound investigation, metabolic syndrome.

Проблема исследования висцеральной жировой ткани актуальна в связи с тем, что в промышленно развитом обществе увеличивается распространенность ожирения [1]. Избыточный вес и ожирение связаны с повышенным риском развития ряда заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, обструктивное апноэ во сне, остеоартроз, подагра, неалкогольные заболевания печени, репродуктивные эндокринные нарушения, эректильная дисфункция, депрессия и некоторые виды рака [2]. Существует взаимосвязь между увеличением индекса массы тела (ИМТ) и ростом заболеваемости и смертности [1].

Расчет ИМТ является распространенным и недорогим методом определения избыточной массы тела и ожирения среди населения в связи с тем, что требуется только измерение роста и массы тела пациента [3, 4]. В то же время сложно определить истинное ожирение только с помощью измерения только одного ИМТ. Он не позволяет установить характер распределения жировой ткани в организме и ее влияние на связанные с ней метаболические нарушения [1].

В то же время приблизительно 25% людей, имеющих ожирение, могут быть метаболически здоровыми [5-7]. Для них характерен нормальный липидный профиль, отсутствие инсулинорезистентности, а также благоприятная ситуация в отношении сердечно-сосу-

дистого риска, несмотря на наличие высокого ИМТ. В противоположность этому, примерно 23% взрослого населения с нормальным весом имеют так называемое «метаболическое ожирение при нормальном весе» [6]. Термин предложен почти 40 лет назад [7]. Он характеризует лиц с нормальным ИМТ, имеющих инсулинорезистентность и дислипидемию по аналогии с пациентами, страдающими ожирением. Таким образом, ИМТ является показателем общего ожирения и не позволяет различать типы ожирения и локализацию жировой ткани в организме, т.е. имеет ограниченное значение [1].

Развитие ожирения приводит к увеличению жировых отложений не только в классических местах локализации жировой ткани, но и к значительному накоплению запасов липидов внутри и вокруг других органов и тканей, что расценивается как эктопический жир [8].

В связи с этим приоритетным направлением в исследовании ожирения считается разработка простых и надежных методов оценки содержания висцеральной жировой ткани (ВЖТ) в организме [9].

Для оценки количества ВЖТ в последние годы используются методы визуализации, которые включают компьютерную томографию (КТ), позитронно-эмиссионную томографию, двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) [10]. Предложено несколько ультразвуковых

методик определения ВЖТ разной локализации [11].

Проведенное нами ранее исследование позволило установить, что имеется корреляция использованных ультразвуковых показателей величины ВЖТ с количеством висцерального жира, измеренного с помощью «золотого стандарта» – КТ. Аналогичные результаты получены другими исследователями [11]. Таким образом, ультразвуковой метод определения висцерального ожирения является валидным.

Большинство лиц, страдающих ожирением, имеют метаболический синдром. В то же время не определены значения ультразвуковых показателей ВЖТ, позволяющие разграничивать пациентов с метаболическим синдромом и здоровых людей для европеоидной популяции, что затрудняет интерпретацию результатов исследований в клинической практике.

Целью исследования явилась оценка граничных значений ультразвуковых показателей содержания ВЖТ различных локализаций у пациентов с метаболическим синдромом и здоровых лиц.

Материал и методы

Для осуществления поставленной цели обследовано 145 человек (100 мужчин и 45 женщин) в возрасте от 17 до 63 лет. Средний возраст составил ($M \pm \sigma$) $44,12 \pm 12,26$ лет. Диагноз метаболического синдрома устанавливался при наличии у пациента основного критерия, увеличения окружности талии (ОТ) и не менее двух дополнительных критериев [4]. Из 145 обследованных у 94 пациентов был метаболический синдром, в том числе у 70 мужчин и 24 женщин.

Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. У обследованных отсутствовали злокачественные новообразования, а также заболевания, которые могли бы существенно повлиять на изменение массы тела. Все участники исследования находились в удовлетворительном состоянии. Выполнялась оценка таких антропометрических показателей, как измерение окружности талии и бедер, всем пациентам выполнили измерение роста и веса, по результатам которых рассчитывался ИМТ. ИМТ обследованных равнялся от $18,21 \text{ кг/м}^2$ до $48,61 \text{ кг/м}^2$, в среднем ($M \pm \sigma$)

$30,54 \pm 6,41 \text{ кг/м}^2$. В сыворотке крови определяли содержание глюкозы, уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности и триглицеридов.

УЗИ выполнялось на аппаратах «ProSound Alpha 7» (фирма «Hitachi-Aloka Medical, Ltd.», Япония), «Aplio 500» (фирма «Toshiba», Япония), «Logiq P6» (фирма «GE Healthcare», США); датчики: конвексный 3,5 МГц, секторный 3,0 МГц и линейный 7,0 МГц. Специальная подготовка пациентов перед исследованием не проводилась. Пациент располагался лежа на спине, фиксация эхограммы осуществлялась при задержке дыхания в фазе спокойного выдоха при минимальном давлении на датчик. Каждое измерение повторялось 3 раза и документировалось среднее значение.

Определение висцерального жира осуществляли в разных участках тела обследуемого с использованием ряда общепринятых методик и некоторых их модификаций, описанных нами ранее [11].

Величина внутрибрюшной висцеральной жировой (ВЖ) ткани оценивалась тремя методами: ВЖ-1 – как расстояние между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и передней стенкой аорты, ВЖ-2 – как расстояние между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и задней стенкой аорты, ВЖ-3 – как расстояние между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и передней поверхностью позвонка. Околопочечную жировую ткань измеряли с использованием двух вариантов. Выполняли определение толщины жировой ткани, состоящей из пара- и перинефральной жировой клетчатки (ППНЖ) и площади нижней части околопочечного (периренального) висцерального жира (ПНОПЖ). Исследовали также толщину эпикардальной жировой ткани (ЭЖ) и перикардальной жировой ткани (ПКЖ).

На основании результатов обследования и медицинской документации пациенты были разделены на две группы. Первая – пациенты с метаболическим синдромом, диагностированным при наличии не менее трех критериев [4]. Вторую группу составили практически здоровые люди.

Для определения оптимального (по соотношению чувствительности и специфичности) значения точки cut-off, т.е. порога отсечения «норма-патология», для УЗ показателей

ВЖТ выполнялся ROC-анализ с использованием программы MedCalc (фирма «MedCalc Software», Бельгия). Шкала значений площади под кривой (ППК), отражающая качество диагностического теста: ППК = 0,9-1,0 – отличное качество; ППК = 0,8-0,9 – высокое качество; ППК = 0,7-0,8 – хорошее качество; ППК = 0,6-0,7 – среднее качество; AUC = 0,5-0,6 – плохое (неудовлетворительное) качество [12]. Все показатели оценивали в группе в целом, а также отдельно у мужчин и женщин.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного ROC-анализа представлены в таблице.

Рассчитанные величины ВЖТ различных локализаций могут быть использованы для разграничения пациентов с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом от здоровых лиц. Полученные значения ППК для всех показателей свидетельствуют о высоком качестве модели.

В клинической практике ключевым критерием, используемым для диагностики метаболического синдрома, является наличие центрального (абдоминального) типа ожирения, а именно увеличение ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Измерение ОТ оценивается как простой, недорогой и эффективный способ оценки центрального ожирения [4, 13]. Несмотря на это, ОТ не позволяет дифференцированно оценить количество подкожной и висцеральной жировой ткани. В то же время различные локализации жировой ткани определяют физиологические реакции, именно висцеральная жировая ткань ассоциирована с наиболее тяжелыми метаболическими нарушениями [14].

Проведенное ранее исследование продемонстрировало, что количество внутрибрюшного жира, измеренного при ультразвуковом исследовании, было значительно выше у пациентов с метаболическим синдромом, чем при его отсутствии, и эти различия были более значительными для ультразвуковых измерений по сравнению с величиной окружности талии [15]. Кроме того, ассоциации между количеством внутрибрюшного жира и метаболическими факторами риска были более выраженными при ультразвуковых измерениях по сравнению с обычными антропометрическими

измерениями (величиной ОТ и отношением ОТ к окружности бедер). В отличие от антропометрических измерений, ультразвуковые показатели были ассоциированы с метаболическими факторами независимо от ИМТ.

Установлено также, что содержание висцерального жира явилось самым важным прогностическим фактором для последующего развития метаболического синдрома, даже в группе людей с нормальным весом. В противоположность этому подкожный жир обеспечивает защитную роль при инсулин-резистентном дислипидемическом синдроме. Увеличение скорости доставки глюкозы было ассоциировано с повышенной экспрессией адипокинов, в том числе адипонектина (примерно вдвое), лептина (примерно 15-кратное), резистина (примерно пятикратное), плазминоген активирующего ингибитора-1 (примерно в 10 раз) и ангиотензиногена (примерно в четыре раза) в висцеральном жире, но гораздо меньше, в подкожно-жировой клетчатке [1, 9, 10, 14].

Рядом исследователей анализировалась возможность использования ультразвуковых методов для оценки содержания висцерального жира [10, 15, 16]. Ими отмечена связь количества ВЖТ с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, метаболического синдрома и ряда других заболеваний, а также выявлена корреляция ультразвуковых измерений с оценками, основанными на КТ и МРТ. Ультразвуковые измерения были ассоциированы с метаболическими показателями и центральным ожирением сильнее, чем с антропометрическими данными. Количество ВЖТ коррелировало с уровнями общего холестерина и глюкозы натощак у мужчин и женщин с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, содержанием аполипопротеина В и тощакового уровня инсулина у женщин с ожирением, а также уровнем липопротеидов высокой плотности и триглицеридов у мужчин и женщин с диабетом и лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [16].

Уменьшение количества висцерального жира при снижении массы тела или удалении хирургическим путем связано с улучшением чувствительности к инсулину, повышением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности и снижением количества триглицеридов. В противоположность этому, уменьше-

Таблица – Ультразвуковые показатели висцеральной жировой ткани

Ультразвуковой показатель	Вся группа (n=145)					Мужчины (n=100)					Женщины (n=45)				
	Критерий	Ч (%)	С (%)	ППК (95% ДИ)	р	Критерий	Ч (%)	С (%)	ППК (95% ДИ)	р	Критерий	Ч (%)	С (%)	ППК (95% ДИ)	р
ВЖ-1	> 54,00 мм	83,0	83,3	0,918 (0,860-0,957)	<0,001	> 64,10 мм	78,6	92,6	0,929 (0,858-0,971)	<0,001	> 39,00 мм	91,7	76,2	0,883 (0,752-0,959)	<0,001
ВЖ-2	> 64,00 мм	88,3	79,2	0,924 (0,867-0,962)	<0,001	> 85,70 мм	75,7	92,6	0,926 (0,854-0,969)	<0,001	> 64,00 мм	75,0	95,2	0,918 (0,796-0,978)	<0,001
ВЖ-3	> 64,00 мм	92,6	77,1	0,918 (0,860-0,957)	<0,001	> 92,70 мм	77,1	96,3	0,939 (0,871-0,977)	<0,001	> 63,00 мм	75,0	90,5	0,881 (0,749-0,958)	<0,001
ППНЖ	> 28,65 мм	71,3	85,4	0,833 (0,761-0,890)	<0,001	> 28,65 мм	80,0	81,5	0,846 (0,758-0,911)	<0,001	> 21,50 мм	79,2	66,7	0,777 (0,628-0,887)	<0,001
ПНОПЖ справа	> 19,61 см ²	84,9	95,8	0,944 (0,893-0,976)	<0,001	> 18,24 см ²	90,0	92,6	0,951 (0,887-0,984)	<0,001	> 14,43 см ²	87,0	90,5	0,921 (0,799-0,980)	<0,001
ПНОПЖ слева	> 14,11 см ²	91,1	85,1	0,948 (0,896-0,979)	<0,001	> 19,80 см ²	85,3	96,3	0,962 (0,901-0,990)	<0,001	> 14,95 см ²	77,3	90,0	0,893 (0,759-0,967)	<0,001
ЭЖ	> 3,125 мм	62,8	88,2	0,799 (0,724-0,861)	<0,001	> 2,5 мм	72,9	86,7	0,844 (0,758-0,909)	<0,001	> 3,0 мм	83,3	76,2	0,834 (0,693-0,928)	<0,001
ПЖ	> 4,075 мм	62,8	86,3	0,812 (0,739-0,872)	<0,001	> 2,3 мм	84,3	66,7	0,830 (0,741-0,897)	<0,001	> 4,0 мм	87,5	76,2	0,870 (0,736-0,951)	<0,001

Примечание: n – количество обследованных; ПЖ – площадь под кривой; Ч – чувствительность; С – специфичность; ДИ – доверительный интервал; р – показатель статистической значимости отличий; ВЖ-1 – толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до передней стенки аорты; ВЖ-2 – толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до задней стенки аорты; ВЖ-3 – толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до поясничного позвонка L₄; ППНЖ – толщина пара- и перинефральной жировой ткани; ПНОПЖ – площадь нижней части околопочечной жировой ткани; ПНЖ – толщина перинефральной жировой ткани; ЭЖ – толщина эпикардиальной жировой ткани; ПЖ – толщина перикардиальной жировой ткани.

ние подкожного жирового депо путем липосакции не оказывает существенного влияния на чувствительность к инсулину или другие факторы риска развития ишемической болезни сердца, включая уровень артериального давления, количество глюкозы в плазме крови или концентрацию липидов [14].

Жировая ткань имеет сложные эндокринные функции и является основным источником провоспалительных и противовоспалительных адипокинов, которые играют ключевую роль в возникновении коморбидности [17]. Определение только ИМТ не позволяет получить информацию о количестве жировой ткани или типе ожирения. В то же время особенности ожирения, локализация жировой ткани, ее функции и степень выраженности воспаления могут оказывать негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Метаболически здоровые люди с ожирением и без ожирения, имеют более низкие уровни маркеров воспаления, таких как компоненты комплемента 3, С-реактивного белка, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа, ингибитора активатора плазминогена-1, а также более высокие уровни адипонектина по сравнению с метаболически нездоровыми пациентами. По этой причине более важным для развития сердечно-сосудистых осложнений является содержание в организме так называемого «плохого жира», а не ИМТ сам по себе [1].

У лиц, страдающих ожирением, более высокий ИМТ может иметь защитное или менее вредное воздействие в сравнении с теми людьми, кто имеет более низкий ИМТ. Аналогичные результаты получены в ряде эпидемиологических исследований и мета-анализов у пациентов с сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и внезапной сердечной смертью [1].

Эпикардальная жировая ткань у пациентов с ишемической болезнью сердца связана с повышенной экспрессией воспалительных генов, которые могут влиять на развитие или прогрессирование атеросклероза. Кроме того, она также может играть важную роль в развитии стеатоза миокарда благодаря своей анатомической близости к сердечной мышце и отсутствию фасции, ограничивающей жировую ткань. Установлено, что увеличение толщины эпикардальной жировой ткани, измеренной

с помощью эхокардиографии, или увеличение объема эпикардальной/перикардальной жировой ткани, определенного с помощью КТ/МРТ, коррелирует с висцеральным ожирением и, следовательно, связано с несколькими компонентами метаболического синдрома [18].

Имеется несколько возможных механизмов, которые могли бы объяснить тенденцию к накоплению жировой ткани в эктопических депо по сравнению с неэктопическими. Одна из гипотез предполагает, что в состоянии положительного энергетического баланса избыток свободных жирных кислот первоначально накапливается подкожно, но как только способности подкожной жировой ткани исчерпываются, их хранение смещается в сторону эктопических участков (внутренние органы, сердце и сосудистая сеть). Неспособность подкожной жировой ткани сохранять дополнительное количество свободных жирных кислот может явиться результатом невозможности к пролиферации и дифференцировке адипоцитов, что приводит к гипертрофии подкожной жировой клетчатки вместо гиперплазии. Эктопические жировые депо с потенциальными местными эффектами включают висцеральную жировую ткань, накопление жира в печени и внутримышечный жир. К эктопическим жировым депо с потенциальными местными эффектами относятся перикардальная ВЖТ, а также связанные с ней эпикардальная или перикоронарная ВЖТ, стеатоз миокарда, пара- и перинефральный жир и жир почечных синусов. Пара- и перинефральная жировая ткань располагается от внутренней поверхности брюшной мускулатуры до поверхности почки. ВЖТ почечных синусов занимает околопочечную область от ворот почки до края почечной паренхимы, и отделена от почечной паренхимы внешней капсулой. Она представляет собой периваскулярную часть почечной жировой ткани, окружающей основные ветви почечной артерии и вены, лимфатические сосуды, а также крупные и мелкие чашечки собирающей системы и мочеточники. В моделях на животных чрезмерное накопление жира внутри почечных синусов смещает и сжимает почечные лимфатические сосуды и вены, а также мочеточники [19]. При сдавлении этих структур возрастает почечное гидростатическое давление, что способствует увеличению размера почек и активирует ренин-ангиотензин-альдосте-

роновую систему (РААС). Активация РААС способствует возникновению гипертонии, резистентности к инсулину, атеросклерозу и другим неблагоприятным физиологическим эффектам, связанным с ожирением. Таким образом, избыточная жировая ткань в почечных синусах способствует развитию гипертензии, что связано с сердечно-сосудистыми событиями [8, 19].

Исследование, выполненное у пациентов с избыточным весом или ожирением в сравнении со здоровыми субъектами, показало положительную связь между толщиной пара- периренальной ВЖТ и среднесуточным диастолическим артериальным давлением вне зависимости от антропометрических, гормональных и метаболических параметров. В связи с этим величину пара- периренальной ВЖТ предложено использовать для оценки риска развития артериальной гипертензии у пациентов с избыточной массой тела и ожирением [19].

Заключение

Таким образом, ультразвуковое исследование позволяет определить граничные значения количества висцеральной жировой ткани различных локализаций у пациентов с метаболическим синдромом. Преимуществом ультразвукового метода является его доступность, меньшая стоимость и безопасность по сравнению с другими способами оценки жировых депо при достаточно высокой точности. Ультразвуковая оценка висцеральных жировых депо является хорошей альтернативой более сложным и дорогостоящим визуальным методам.

Литература

- Goyal, A. Is There a Paradox in Obesity? / A. Goyal, K. R. Nimmakayala, J. Zonszein // *Cardiol. Rev.* – 2014 Jul-Aug. – Vol. 22, N 4. – P. 163–170.
- Assessing Adiposity: A Scientific Statement From the American Heart Association / M. A. Cornier [et al.] // *Circulation.* – 2011 Nov. – Vol. 124, N 18. – P. 1996–2019.
- Haslam, D. W. Obesity / D. W. Haslam, W. P. James // *Lancet.* – 2005 Oct. – Vol. 366, N 9492. – P. 1197–1209.
- Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом : клин. рек. / М-во здравоохранения Рос. Федерации. – М., 2013. – 43 с.
- Karelis, A. D. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (МНО)? / A. D. Karelis, M. Brochu, R. Rabasa-Lhoret // *Diabetes Metab.* – 2004 Dec. – Vol. 30, N 6. – P. 569–572.
- The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004) / R. P. Wildman [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2008 Aug. – Vol. 168, N 15. – P. 1617–1624.
- Ruderman, N. The “metabolically-obese”, normal-weight individual / N. B. Ruderman, S. H. Schneider, P. Berchtold // *Am. J. Clin. Nutri.* – 1981. – Vol. 34, N 8. – P. 1617–1621.
- Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases / J. P. Montani [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2004 Dec. – Vol. 28, suppl. 4. – S58–S65.
- Caballero, B. The global epidemic of obesity: an overview / B. Caballero // *Epidemiol. Rev.* – 2007. – Vol. 29. – P. 1–5.
- Assessing Adiposity: A Scientific Statement From the American Heart Association / M. A. Cornier [et al.] // *Circulation.* – 2011 Nov. – Vol. 124, N 18. – P. 1996–2019.
- Оценка результатов измерения количества висцеральной жировой ткани при ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии / С. И. Пиманов [и др.] // *Ультразвуковая и функционал. диагностика.* – 2016. – № 4. – С. 59–72.
- Статистические методы анализа в клинической практике [Электронный ресурс] / П. О. Румянцев [и др.]. – М., 2011. – Режим доступа: <http://medstatistic.ru/articles/StatMethodsInClinics.pdf>. – Дата доступа: 14.02.2017.
- The Dark Side of Testosterone Review Deficiency: I. Metabolic Syndrome and Erectile Dysfunction / A. M. Traish [et al.] // *J. Androl.* – 2009 Jan-Feb. – Vol. 30, N 1. – P. 10–22.
- Ectopic fat accumulation and metabolic syndrome / N. Rasouli [et al.] // *Diabetes. Obes. Metab.* – 2007 Jan. – Vol. 9, N 1. – P. 1–10.
- Sonographic Assessment of Regional Adiposity / I. S. Vlachos [et al.] // *A. J. R. Am. J. Roentgenol.* – 2007 Dec. – Vol. 189, N 6. – P. 1545–1553.
- Sonographic Evaluation of Visceral Fat by Measuring Para- and Perirenal Fat / S. Kawasaki [et al.] // *J. Clin. Ultrasound.* – 2008 Mar-Apr. – Vol. 36, N 3. – P. 129–133.
- Fantuzzi, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation / G. Fantuzzi // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005 May. – Vol. 115, N 5. – P. 911–919.
- Fitzgibbons, T. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations / T. P. Fitzgibbons, M. P. Czech // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014 Mar. – Vol. 3, N 2. – P. e000582.
- Para- and perirenal ultrasonographic fat thickness is associated with 24-hours mean diastolic blood pressure levels in overweight and obese subjects / G. De Pergola [et al.] // *B. M. C. Cardiovasc. Disord.* – 2015. – Vol. 15. – P. 108.

Поступила 29.12.2016 г.

Принята в печать 13.02.2017 г.

References

- Goyal A, Nimmakayala KR, Zonszein J. Is There a Paradox in Obesity? *Cardiol Rev.* 2014 Jul-Aug;22(4):163-70. doi: 10.1097/CRD.0000000000000004.
- Cornier MA, Després JP, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, et al. Assessing Adiposity: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2011 Nov;124(18):1996-2019. doi: 10.1161/CIR.0b013e318233bc6a.
- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet.* 2005 Oct;366(9492):1197-209. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67483-1.
- M-vo Zdravookhraneniia Ros Federatsii. References on maintaining patients with a metabolic syndrome: klin rek. Moscow, RF; 2013. 43 p. (In Russ.)
- Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab.* 2004 Dec;30(6):569-72.
- Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med.* 2008 Aug;168(15):1617-24. doi: 10.1001/archinte.168.15.1617.
- Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The “metabolically-obese”, normal-weight individual. *Am J Clin Nutri.* 1981;34(8):1617-21.
- Montani JP, Carroll JF, Dwyer TM, Antic V, Yang Z, Dulloo AG. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004 Dec;28 Suppl 4:S58-65. doi: 10.1038/sj.ijo.0802858.
- Caballero B The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev.* 2007;29:1-5. Epub 2007 Jun 13. doi: 10.1093/epirev/mxm012.
- Cornier MA, Després JP, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, et al. Assessing Adiposity: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2011 Nov;124(18):1996-2019. doi: 10.1161/CIR.0b013e318233bc6a.
- Pimanov SI, Bondarenko VM, Marchuk VP, Mikhaylova NA, Sapego AL, Makarenko EV. Assessment of results of measurement of amount of visceral fatty tissue at ultrasonography and a computer tomography. *Ul'trazvukovaia Funktsional Diagnostika.* 2016;(4):59-72. (In Russ.)
- Rumyantsev PO, Saenko VA, Rumyantseva UV, Chekin SYu. Statistical methods of the analysis in clinical practice [Elektronnyi resurs]. Moscow, RF; 2011. Rezhim dostupa: <http://medstatistic.ru/articles/StatMethodsInClinics.pdf>. Data dostupa: 14.02.2017. (In Russ.)
- Traish AM, Guay A, Feeley R, Saad F. The Dark Side of Testosterone Review Deficiency: I. Metabolic Syndrome and Erectile Dysfunction. *J Androl.* 2009 Jan-Feb;30(1):10-22. doi: 10.2164/jandrol.108.005215.
- Rasouli N, Molavi B, Elbein SC, Kern PA. Ectopic fat accumulation and metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2007 Jan;9(1):1-10. Doi: 10.1111/j.1463-1326.2006.00590.x.
- Vlachos IS, Hatzioannou A, Perelas A, Perrea DN. Sonographic Assessment of Regional Adiposity. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Dec;189(6):1545-53. doi: 10.2214/AJR.07.2366.
- Kawasaki S, Aoki K, Hasegawa O, Numata K, Tanaka K, Shibata N, et al. Sonographic Evaluation of Visceral Fat by Measuring Para- and Perirenal Fat. *J Clin Ultrasound.* 2008 Mar-Apr;36(3):129-33. Doi: 10.1002/jcu.20426.
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 May;115(5):911-9. doi: 10.1016/j.jaci.2005.02.023.
- Fitzgibbons TP, Czech MP. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations. *J Am Heart Assoc.* 2014 Mar;3(2):e000582. doi: 10.1161/JAHA.113.000582.
- De Pergola G, Campobasso N, Nardecchia A, Triggiani V, Caccavo D, Gesualdo L, et al. Para- and perirenal ultrasonographic fat thickness is associated with 24-hours mean diastolic blood pressure levels in overweight and obese subjects. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:108. doi: 10.1186/s12872-015-0101-6.

Submitted 29.12.2016

Accepted 13.02.2017

Сведения об авторах:

Бондаренко В.М. – старший преподаватель кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии, аспирант кафедры терапии № 2 факультета повышения квалификации и переподготовки кадров, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Пиманов С.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Макаренко Е.В. – д.м.н., профессор кафедры терапии № 2 ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Bondarenko V.M. – senior teacher of the Chair of Hospital Surgery with the courses of Urology & Pediatric Surgery, postgraduate of the Chair of Internal Medicine No.2 of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Pimanov S.I. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Internal Medicine No.2 of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Makarenko E.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Medicine No.2 of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра терапии № 2 ФПК и ПК. E-mail: bondarenko_v@tut.by – Бондаренко Владимир Михайлович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Medicine No.2 of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: bondarenko_v@tut.by – Vladimir M. Bondarenko.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

ТИХОНОВСКАЯ И.В., ЛЕСНИЧАЯ О.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №1. – С. 80-87.

PATHOMORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF ALOPECIA AREATA

TIKHONOVSKAYA I.V., LESNICHAYA O.V.

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

Vestnik VGMU. 2017;16(1):80-87.

Резюме.

Цель исследования – изучение патоморфологических проявлений гнездной алопеции.

Материалы и методы. Анализировались биоптаты 10 пациентов с различными формами гнездной алопеции.

Результаты. Перibuльбарные инфильтраты по типу «рой пчел» от густых до умеренно выраженных определялись во всех образцах с распространением на более высокие отделы фолликула в 30% случаев. У 50% пациентов отмечалось повышенное число катагеновых и телогеновых волос, трихомалация в 30 % образцов, миниатюризация волосяных фолликулов в 20% случаев. Единичные эозинофилы в инфильтрате определялись в 20% случаев, плазмциты в 10%, в 10% случаев лимфоциты локализовались в луковиче фолликула. Вакуольная дегенерация бульбарного эпителия и гиалинизированная стекловидная мембрана определились в 10% случаев.

Заключение. Требуется гораздо большее число наблюдений для того, чтобы дополнить гистологические и иммуногистохимические признаки гнездной алопеции, которые позволят дифференцировать ее от других видов нерубцовых алопеций, установить новые патогенетические процессы и разработать новые методы лечения.

Ключевые слова: гнездная алопеция, патоморфология, перibuльбарные инфильтраты.

Abstract.

Objectives. To investigate the pathomorphological manifestations of alopecia areata.

Material and methods. Biopsy specimens from 10 patients with various forms of alopecia areata were analyzed.

Results. Peribulbar infiltrates of the «swarm of bees» type with different density were determined in all samples. Some of them spread to the higher parts of the follicle (in 30% of cases). The increased number of katagen and telogen hair was determined in 50% of patients, trichomalacia in 30% of the samples studied, the miniaturization of hair follicles in 20% of cases. Isolated eosinophils in the infiltrate were determined in 20% of cases, plasma cells in 10%, 10% of the lymph cells were localized in the bulb of the follicle. Vacuolar degeneration of the bulbar epithelium and hyalinized vitreous membrane were determined in 10% of cases.

Conclusions. The study requires a much larger number of histological samples of alopecia areata to complement its histological and immunohistochemical signs which will enable its differentiation from other types of noncicatricial alopecias, the determination of new pathogenetic processes and development of new treatment methods.

Key words: alopecia areata, pathomorphology, peribulbar infiltrates.

Выпадение волос – одна из самых частых жалоб на приеме у дерматолога и косметолога. Не влияя прямым образом на качество жизни, гнездная алопеция (ГА), тем менее, значи-

тельно снижает ее социальную и личностную составляющую, вызывая психологический стресс. Причина заболевания неизвестна, патогенез постоянно дополняется новыми дан-

ными. Провоцирующими факторами развития заболевания могут быть стресс, инфекции, вакцинация. Само заболевание воспринимается врачами как очевидный клинический диагноз, хотя существует риск диагностической ошибки, особенно в случае нетипичных проявлений ГА, например диффузной ее формы. Появившиеся относительно недавно неинвазивные методы исследования, такие как дерматоскопия (трихоскопия), конфокальная микроскопия помогают дерматологу установить диагноз при различных кожных заболеваниях, в том числе и при алопеции. Эти методы быстро выполняются, демонстративны и информативны. Биопсия кожи волосистой части головы относится к инвазивным методам и проводится, скорее всего, при необычной клинической картине, отсутствии эффекта от проводимой терапии или при настойчивом желании пациента иметь подтверждающие методы диагностики. Дерматолог скорее неохотно пойдет на это исследование, так как необходимы определенные навыки забора материала, специально подготовленный патолог (в идеальном варианте дерматопатолог) и опыт трактовки полученных результатов. Перibuльбарные лимфоцитарные инфильтраты вокруг анагеновых волос являются специфическим морфологическим признаком ГА. Но, как показывает опыт коллег [1, 2, 3] и наш личный опыт, даже при таком очевидном диагнозе, как ГА возможно разнообразие клинических и патоморфологических находок, что вызывает определенные сложности и у патолога, и у дерматолога. Более того, учитывая стадийность ГА, патоморфологическая картина может значительно отличаться у одного и того же больного в зависимости от места забора материала и стадии процесса. Выбор места является важным моментом при проведении биопсии волосистой части головы, хотя до сих пор нет единого мнения по этому поводу. Большинство исследователей считают, что при нерубцовых алопециях, в том числе при ГА и трихотилломании, необходимо проводить биопсию в центре очага, тогда как при рубцовых алопециях необходимо исследование периферического, активного очага. Продолжаются споры о методах разреза биоптата. Многие дерматологи и патологи, с которыми солидарны и авторы статьи, придерживаются точки зрения, что горизонтальный разрез яв-

ляется более информативным в диагностике не только ГА, но и других видов нерубцовых алопеций: телогеновой, андрогенетической и трихотилломании. Считается, что при вертикальном срезе в поле зрения попадают около 10% фолликулов, что не позволяет оценить реальную гистологическую картину, поэтому этот метод среза не подходит для диагностики телогеновой, андрогенетической и ГА. Сторонники горизонтальных срезов предлагают различные уровни разреза образца: 1 мм выше кожно-подкожного соединения; 1-1,5 мм ниже эпидермально-дермального соединения; 1-2 мм ниже эпидермиса. Frishberg D.P. и соавт., (1996) предлагают производить три или четыре среза на различном уровне и анализировать их на одном стекле. Однако, независимо от уровня срезов, необходимо исследовать область перешейка (isthmic area), так это крайне актуально в подсчете фолликулярных единиц и фолликулярного соотношения, что часто является ключевым в диагностике нерубцовых алопеций. Как компромиссный вариант ряд исследователей поддерживают технику Тайлера (Tyler technique), которая предусматривает разрез биоптата вертикально и горизонтально [4, 5, 6].

Таким образом, несмотря на многочисленные достижения в патоморфологическом исследовании волос, остается много проблем, решение которых позволит улучшить качество диагностики и дифференциальной диагностики различных видов алопеций, в том числе и гнездной.

Целью исследования явилось изучение патоморфологических проявлений гнездной алопеции.

Материал и методы

Проводились неконтролируемые исследования. Анализировались биоптаты 10 пациентов, проходивших амбулаторное и стационарное обследование и лечение по поводу гнездной алопеции на базе Витебского областного клинического кожно – венерологического диспансера. С письменного согласия пациента забор материала проводился в центре очага поражения до назначения лечения, как местного, так и общего под местной анестезией 1% раствором лидокаина с помощью трепана 4 мм. После взятия биопсийный материал

фиксируют в 4% растворе формалина в течение 48 ч и уплотняют с помощью парафина. Затем готовят серийные срезы парафиновых блоков, проводят депарафинизацию и окрашивают препараты гематоксилином и эозином по стандартной методике. Срезы биоптата производились горизонтально, анализировали 3 среза на различных уровнях с обязательным захватом истмической части волосяных фолликулов.

Гистологическая картина оценивалась по следующим показателям: общее число фолликулярных единиц, соотношение анагеновых и телогеновых волос, уровень воспаления (расположение инфильтратов по отношению к фолликулу), состав клеточного инфильтрата, экзоцитоз воспалительных клеток в луковичный эпителий, наличие эозинофилов, клеток Лангерганса, плазматических и тучных клеток, дегенеративные изменения матрицы, наличие миниатюризированных фолликулов соответственно критериям 4 мм панч-биопсии (R.L. Barnhill и соавтор., 2010). Для клинической оценки тяжести заболевания использовался индекс тяжести гнездовой алопеции SALT [7].

Результаты

Из десяти обследованных пациентов было 7 женщин (70%) и трое мужчин (30%), средний возраст пациентов составил $29,5 \pm 9,1$ лет. Длительность заболевания была от 2 месяцев до 33 лет. Очаговая пятнистая форма ГА наблюдалась у 7 пациентов, очаговая ретикулярная, тотальная и краевая (офиазис) формы были диагностированы по одному случаю. Зона расшатанных волос определялась у 9 (90%) пациентов, симптом «восклицательного знака» у 4 (40%) пациентов. Среди обследованных у 8 пациентов была острая стадия ГА, что определялось длительностью текущего эпизода не более 6 месяцев, у двоих пациентов диагностировалась хроническая стадия заболевания, которая определялась как длительность текущего эпизода более 6 месяцев. У этих пациентов алопеция клинически проявлялась тотальной и очаговой формами. По принятой классификации тотальная и универсальная формы изначально относятся к хроническим стадиям ГА [7].

Соответственно индексу тяжести SALT пациенты распределились следующим обра-

зом: у 4 пациентов диагностирована степень тяжести S1 (до 25% поражения волосистой части головы), у двоих – S2 (25 – 49%), S3 (50 – 74%) установлена также у двоих пациентов, один пациент был с S4a (75 – 95%) степенью тяжести и один пациент с S5 (100%). У одного пациента ГА классифицировалась как S1N1 (сочетание ГА с поражением ногтей) и у одной пациентки – S3B1 (поражение волосистой части головы сочеталось с очагом выпадения волос на лобке). У последней пациентки диагностирована ВИЧ – инфекция.

Общее число волосяных фолликулов было снижено в двух образцах (20%): у пациентки с тотальной формой ГА (S5) с длительностью заболевания 33 года и пациента с ретикулярной формой очаговой алопеции степенью тяжести S3 с длительностью заболевания 2 месяца. В остальных образцах отмечалось нормальное число волосяных фолликулов. Повышенное число катагеновых и телогеновых волос было отмечено в пяти образцах (50%). Миниатюризация волосяных фолликулов наблюдалась в двух биоптатах (20%). Перibuльбарные лимфоцитарные инфильтраты по типу «рой пчел» от густых до умеренно выраженных определялись во всех образцах. У трех пациентов (30%) инфильтраты распространялись на более высокие отделы волосяного фолликула, становясь более скудными. Единичные эозинофилы в инфильтрате определялись в двух (20%) образцах (рис. 1), плазмциты в одном (10%). Лимфоциты в луковиче фолликула наблюдались только в одном образце (10%) у этого же пациента в перibuльбарном инфильтрате определялись плазмциты. В данном случае заболевание было представлено пятнистой формой и острой стадией. Глыбки пигмента (трихомаляция) (рис. 2) наблюдались в трех биоптатах (30%). Дистрофические изменения (вакуольная дегенерация) бульбарного эпителия определились в одном биоптате (10%). В одном образце определялась утолщенная гиалинизированная стекловидная мембрана вокруг катагеновых волос (рис. 3). Мастоциты и макрофаги не были обнаружены ни в одном из образцов.

Обсуждение

Гнездовая алопеция – хроническое, органоспецифическое, Т-клеточно-опосредован-

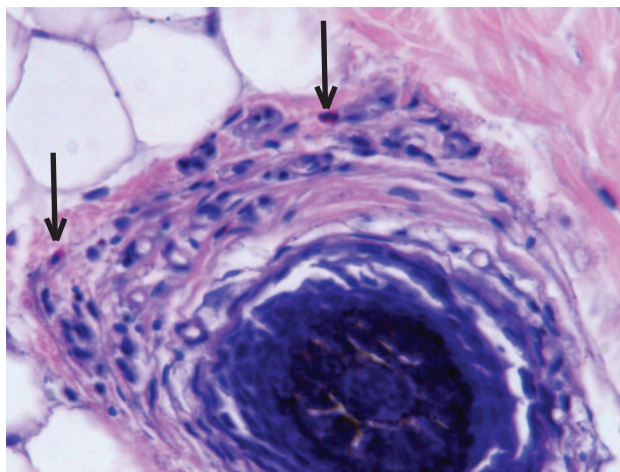


Рисунок 1 – Гнездная алопеция. Наличие эозинофилов в перифолликулярном воспалительном инфильтрате (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x200.

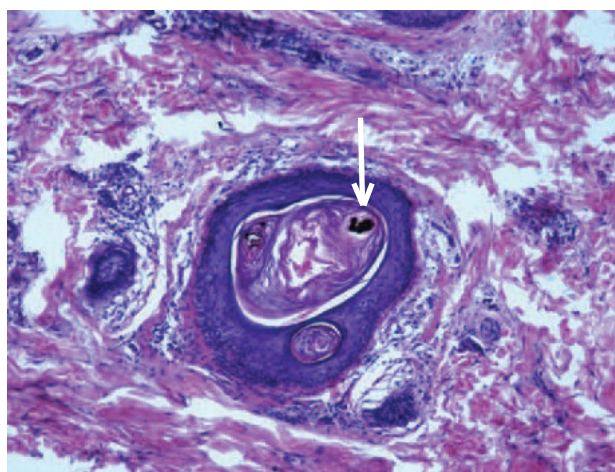


Рисунок 2 – Гнездная алопеция. Глыбки пигмента в просвете волосяного фолликула (трихомалиция) (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100.

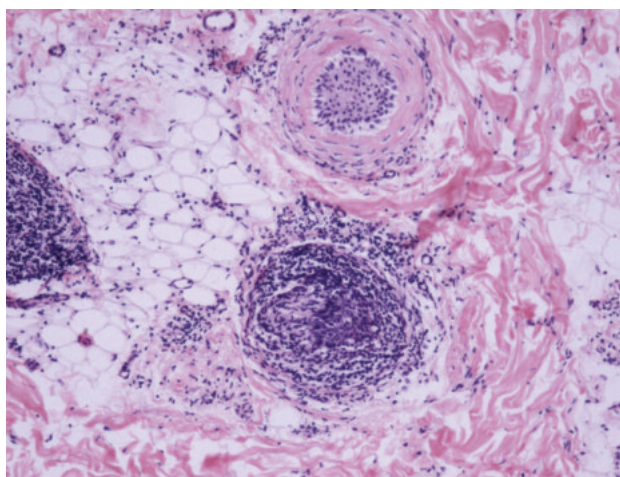


Рисунок 3 – Гнездная алопеция. В поле зрения два волосяных фолликула. В верхней части рисунка катагеновый волос с утолщенной (гиалинизированной) стекловидной мембраной. В перифолликулярной части нижнего фолликула выраженный воспалительный инфильтрат («рой пчел»). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100.

ное заболевание, характеризующееся выпадением волос с различной степенью тяжести от единичных очагов (очаговая форма) до выпадения волос на всем теле (универсальная форма). Поражаются волосы в стадии анагена. Клинически выделяют прогрессирующую стадию ГА с определением зоны расшатанных волос (хотя этот признак не является специфичным для ГА), наличием волос в виде восклицательного знака и стадию отрастания

волос. Очень часто эти стадии определяются у пациента одновременно при наличии нескольких очагов.

Большинство авторов склоняются к тому, что заболевание является аутоиммунным, что подтверждается сочетанием ГА с такими аутоиммунными заболеваниями, как витилиго и тиреоидит и обнаружением некоторыми исследователями (Tobin D.J., 2003) антител к компонентам волосяного фолликула. Аутоиммунный характер заболевания также подтверждается отложением иммуноглобулинов и С3 вдоль базальной мембраны нижней части волосяного фолликула. Депозиты редко распространяются на вышележащие участки, что доказывает ответ иммунитета на антигены, расположенные в нижней части фолликула. Отложения иммуноглобулинов могут расширять межклеточные пространства смежные с внешним корневым влагалищем и этот процесс более выражен в активной зоне поражения (зона расшатанных волос) [8, 9, 10].

Анализ мононуклеарных клеток периферической крови указывает на то, что ГА ассоциирована с аномалиями лейкоцитов, что позволяет предположить системный характер заболевания [11]. Есть наблюдения, подтвержденные иммуногистохимическими исследованиями, о патологических изменениях в сердце мышцей с индуцированной ГА [12].

Патогенез заболевания изучается до сих пор, однако большинство исследователей относят ГА к болезням, обусловленным дей-

ствием цитокинов Th1 лимфоцитов [10, 18, 19, 20, 21]. В последнее время появились исследования, подтверждающие роль витамина А в развитии гнездной алопеции. Доказано, что дефицит витамина А вызывает дисбаланс в иммунной системе, что приводит к активации Th1 лимфоцитов и угнетению Th2. Выделены дополнительные подтипы Т-клеток, которые участвуют в поддержании иммунной толерантности, регулируя аутоиммунные процессы: Th17 и Treg, функция которых зависит от концентрации витамина А в организме [13]. Количество CD4+CD25+Treg клеток достоверно увеличивается в сыворотке крови пациентов со всеми формами ГА, однако отмечается снижение их ингибирующей активности, особенно у пациентов с офиазисом [14]. Авторы этих наблюдений отмечают, что при тотальной и универсальной форме ГА не отмечается снижение функции CD4+CD25+Treg, что, возможно, отражает стационарную (стабильную) стадию заболевания.

Гистологически ГА характеризуется тремя стадиями: острой, подострой и хронической, которые одновременно и независимо друг от друга могут наблюдаться у одного и того же пациента [15]. Перibuльбарные лимфоцитарные инфильтраты могут наблюдаться при всех гистологических стадиях ГА. Острая стадия заболевания характеризуется наличием перibuльбарных инфильтратов вокруг волос в стадии анагена. Инфильтраты представлены CD4+ и CD8+ клетками, CD8+ чаще проникают в бульбарный эпителий, чем CD4+ [21]. Так, по данным Потекаева Н. Н. и соавт. (2010), в активную стадию ГА клеточный инфильтрат представлен CD8+ — до 67%, CD4+ — до 10%, CD68+ — до 23%, при хронической стадии авторы отмечают снижение абсолютного количества клеток CD8+, CD4+, CD68+. Происходит перераспределение клеток с уменьшением CD8+ и относительным увеличением CD4+ и CD68+. Авторы также отмечают высокое содержание IFN-γ в воспалительном инфильтрате и внутри волосяных фолликулов независимо от стадии заболевания. Цитокины IL-2 и TNF-α более выражены в активную стадию ГА, но сохраняются и в хроническую стадию, хотя и с меньшим содержанием [19]. Экспрессия главного комплекса гистосовместимости I и II класса на клетках фолликулярного эпителия индуцируется IFN-γ. Однако при длитель-

но существующих тяжелых формах ГА распределение IFN-γ происходит в соединительной ткани межуточного пространства, аналогично контрольной группе [18, 19, 20].

Перibuльбарные инфильтраты являются специфическим морфологическим признаком ГА и возникают за счет потери волосяным фолликулом в стадии анагена иммунной привилегированности, что выражается в экспрессии молекул МНСI на клетках проксимальной части наружного корневого влагалища и клеток матрицы [18, 20]. Если инфильтраты слабо выражены, то необходимы дополнительные патоморфологические (в том числе и иммуногистохимические) признаки ГА. Так как малые лимфоциты могут быть замаскированы, т.е. перекрываются более крупными кератиноцитами, иммуногистохимическое исследование (окраска на CD3) позволяет не только определить расположение различных классов лимфоцитов относительно волосяного фолликула, но и доказать сам факт наличия лимфоцитов в инфильтрате [18, 19, 20].

Не прекращаются попытки обнаружить антиген, вызывающий атаку иммунной системы. Большинство исследователей считают, что меланоциты являются такими аутоантигенами. Это подтверждается следующими наблюдениями: щадящее поражение белых и седых волос при ГА, рост депигментированных (с последующей пигментацией) волос в стадию регресса, ассоциацию ГА с витилиго и развитие так называемой внезапной седины, когда происходит быстрое поражение пигментированных терминальных волос при ГА [10].

На наличие эозинофилов в фиброзном тракте и вокруг луковицы указывают многие авторы [15, 16, 17]. Причем эозинофилы могут быть единичными или многочисленными и по некоторым данным наблюдаются во всех стадиях ГА [17]. Однако, по данным El. Darouti М. и совт., (2000), в биоптате пациентов с ГА чаще встречаются тучные клетки, чем эозинофилы. В нашем случае тучные клетки обнаружены не были, возможно, из-за малого числа наблюдений.

По данным Peckham S.J. и соавт. (2011), в биоптатах без перibuльбарных инфильтратов эозинофилы определяются в 18%, лимфоциты в фиброзном тракте в 41%, меланин в фиброзном тракте в 71%, глыбки пигмента в 59%, миниатюризированные фолликулы в 88% и ка-

таген/телоген фолликулы в 88% случаев [6].

Специфическим морфологическим признаком ГА является повреждение матрицы волоса, которое может проявляться межклеточным (спонгиоз) и внутриклеточным отеком. В некоторых волосяных фолликулах наблюдается вакуольная дегенерация или некроз матрикса в зоне раннего формирования коры, чуть выше верхнего полюса дермального сосочка. Это может вызвать образование пространств (полостей) с акантолитическими некротическими клетками. Эти изменения очень характерны для ГА, но возникают в незначительном числе фолликулов и их бывает сложно обнаружить. Нуклеарный пикноз и апоптоз встречаются не только в кератиоцитах матрицы, но и в клетках наружного корневого влагалища и луковичных меланоцитах.

При подострой стадии перibuльбарная инфильтрация уменьшается, в биоптате преобладают катагеновые/телогеновые волосы, они могут вступить в фазу анагена через 100 дней (завершение телогеновой фазы), если патологический процесс остановится. При продолжении заболевания вокруг анагеновых волос снова формируются инфильтраты, фаза анагена становится очень короткой, фолликулы миниатюризируются, что в конечном итоге приведет к полной замене анагеновых волос катагеновыми и телогеновыми.

Хроническая стадия ГА гистологически характеризуется малым количеством или отсутствием терминальных волос и наличием миниатюризированных фолликулов, которые располагаются в средней и нижней части дермы и напоминают нормальные анагеновые фолликулы, развившиеся до 3 стадии, но не больше. Миниатюризированные фолликулы наблюдаются в биоптатах пациентов с ГА в 77 – 88% и, по мнению многих авторов, являются характерным морфологическим признаком ГА [15]. Как один из специфических морфологических признаков ГА описаны так называемые «наногеновые», то есть карликовые фолликулы. Такие фолликулы не только малы по размерам, но и характеризуются искаженным жизненным циклом. Матрикс наногеновых фолликулов гораздо меньше сосочка, который также уменьшен и содержит круглые ядра, как в катагеновых или телогеновых волосах. Наногеновые волосы имеют очень тонкие внутреннюю и внешнюю оболочку, но без

центрального стержня или с плохо ороговевшим стрежнем. Более того, они имеют морфологические признаки анагена и катагена. То есть один фолликул демонстрирует фазы активного роста (митоз) и инволюции (апоптоз). Такое состояние может наблюдаться годами и, в конце концов, фолликул выпадет [15]. В хронической стадии ГА также могут обнаруживаться морфологические признаки, напоминающие андрогенетическую и телогеновую алопецию: свернутые корневые влагалища под волосяным сосочком, что вызывает дополнительные сложности диагностики.

Заключение

Таким образом, анализируя небольшое количество биоптатов волосистой части головы у пациентов с ГА, нам удалось обнаружить гистологическое разнообразие этого заболевания, что совпадает с данными других исследователей, а именно: эозинофилы в перibuльбарном инфильтрате, трихомалиция и утолщение стекловидной мембраны. Очевидно, что требуется гораздо большее число наблюдений для того, чтобы дополнить гистологические и иммуногистохимические признаки, которые позволят дифференцировать ГА с другими видами нерубцовых алопеций, установить новые патогенетические процессы, разработать и применить эффективные методы лечения этого заболевания.

Литература

1. Мяделец, О. Д. Морфофункциональная дерматология / О. Д. Мяделец, В. П. Адашкевич. – М. : Мед. лит., 2006. – 734 с.
2. Kittridge, A. Alopecia areata mimicking pseudopelade of Brocq / A. Kittridge, J. M. Haught, J. C. English // *Cutis*. – 2010 Oct. – Vol. 86, N 4. – P. 187–189.
3. Granulomatous alopecia: a variant of alopecia areata? / A. E. Paniz Mondolfi [et al.] // *J. Cutan. Pathol.* – 2013 Apr. – Vol. 40, N 4. – P. 357–360.
4. Frishberg, D. P. Transverse scalp sections: laboratory processing A proposed method for laboratory processing / D. P. Frishberg L. C. Sperling, V. M. Guthrie // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1996 Aug. – Vol. 35, N 2, pt. 1. – P. 220–222.
5. Elston, D. The 'Tyler technique' for alopecia biopsies / D. Elston // *J. Cutan. Pathol.* – 2012 Feb. – Vol. 39, N 2. – P. 306.
6. Peckham, S. J. Histologic features of alopecia areata other than peribulbar lymphocytic infiltrates / S. J. Peckham, S. B. Sloan, D. M. Elston // *J. Am. Acad.*

- Dermatol. – 2011 Sep. – Vol. 65, N 3. – P. 615–620.
7. Alopecia areata investigational assessment guidelines – Part II. National Alopecia Areata Foundation / E. A. Olsen [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2004. – Vol. 51, N 3. – P. 440–447.
 8. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study / S. Y. Chu [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2011 Nov. – Vol. 65, N 5. – P. 949–956.
 9. Ito, T. Recent advances in the pathogenesis of autoimmune hair loss disease alopecia areata / T. Ito // Clin. Dev. Immunol. – 2013. – Vol. 2013. – P. 348546.
 10. The autoimmune basis of alopecia areata: a comprehensive review / N. Islam [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2015 Feb. – Vol. 14, N 2. – P. 81–89.
 11. Apoptosis resistance in peripheral blood lymphocytes of alopecia areata patients / M. Zöller [et al.] // J. Autoimmun. – 2004 Nov. – Vol. 23, N 3. – P. 241–256.
 12. Development of autoimmune hair loss disease alopecia areata is associated with cardiac dysfunction in C3H/HeJ mice / E. Wang [et al.] // PLoS One. – 2013 Apr. – Vol. 8, N 4. – P. e62935.
 13. Endogenous retinoids in the pathogenesis of alopecia areata / F. J. Duncan [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2013 Feb. – Vol. 133, N 2. – P. 334–343.
 14. Impaired inhibitory function of circulating CD4+CD25+regulatory T cells in alopecia areata / B. S. Shin [et al.] // J. Dermatol. Sci. – 2013 May. – Vol. 70, N 2. – P. 141–143.
 15. Stefanato, C. M. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis / C. M. Stefanato // Histopathology. – 2010 Jan. – Vol. 56, N 1. – P. 24–38.
 16. Eosinophils in fibrous tracts and near hair bulbs: a helpful diagnostic feature of alopecia areata / D. M. Elston [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 1997. – Vol. 37, N 1. – P. 101–106.
 17. Diagnostic usefulness of a peribulbar eosinophilic infiltrate in alopecia areata / T. Y. Yoon [et al.] // JAMA Dermatol. – 2014 Sep. – Vol. 150, N 9. – P. 952–956.
 18. Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack / T. Ito [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2008 May. – Vol. 128, N 5. – P. 1196–1206.
 19. Исследование местных иммунных механизмов воспаления при гнездной алопеции с учетом активности заболевания / Н. Н. Потеева [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 5. – С. 103–108.
 20. Phenotypic analysis of T-cells in extensive alopecia areata scalp suggests partial tolerance / M. J. Deeths [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2006 Feb. – Vol. 126, N 2. – P. 366–373.
 21. Mediation of alopecia areata by cooperation between CD4 +and CD8 +T lymphocytes: transfer to human scalp explants on Prkdc(scid) mice / A. Gilhar [et al.] // Arch. Dermatol. – 2002 Jul. – Vol. 138, N 7. – P. 916–922.

Поступила 19.09.2016 г.

Принята в печать 13.02.2017 г.

References

1. Myadelets OD, Adaskevich VP. Morfofunktsionalny dermatology. Moscow, RF: Med lit; 2006. 734 p. (In Russ.)
2. Kittridge A, Haught JM, English JC. Alopecia areata mimicking pseudopelade of Brocq. Cutis. 2010 Oct;86(4):187-9.
3. Paniz Mondolfi AE, Cressey BD, Ahmad A, Tapia-Centola B, Cohen LM, Mahmoodi M. Granulomatous alopecia: a variant of alopecia areata? J Cutan Pathol. 2013 Apr;40(4):357-60. doi: 10.1111/cup.12126.
4. Frishberg DP, Sperling LC, Guthrie VM. Transverse scalp sections: laboratory processing A proposed method for laboratory processing. J Am Acad Dermatol. 1996 Aug;35(2 Pt 1):220-2.
5. Elston D. The 'Tyler technique' for alopecia biopsies. J Cutan Pathol. 2012 Feb;39(2):306. doi: 10.1111/j.1600-0560.2011.01839.x.
6. Peckham SJ, Sloan SB, Elston DM. Histologic features of alopecia areata other than peribulbar lymphocytic infiltrates. J Am Acad Dermatol. 2011 Sep;65(3):615-20. doi: 10.1016/j.jaad.2011.02.017.
7. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines – Part II. National Alopecia Areata Foundation. J Am Acad Dermatol. 2004 Sep;51(3):440-7.
8. Chu SY, Chen YJ, Tseng WC, Lin MW, Chen TJ, Hwang CY, et al. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study. J Am Acad Dermatol. 2011 Nov;65(5):949-56. doi: 10.1016/j.jaad.2010.08.032.
9. Ito T. Recent advances in the pathogenesis of autoimmune hair loss disease alopecia areata. Clin Dev Immunol. 2013;2013:348546. doi: 10.1155/2013/348546.
10. Islam N, Leung PS, Huntley AC, Gershwin ME. The autoimmune basis of alopecia areata: a comprehensive review. Autoimmun Rev. 2015 Feb;14(2):81-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.014.
11. Zöller M, McElwee KJ, Vitacolonna M, Hoffmann R. Apoptosis resistance in peripheral blood lymphocytes of alopecia areata patients. J Autoimmun. 2004 Nov;23(3):241-56. doi: 10.1016/j.jaut.2004.08.002.
12. Wang E, Chong K, Yu M, Akhoundsadeh N, Granville DJ, Shapiro J, McElwee KJ. Development of autoimmune hair loss disease alopecia areata is associated with cardiac dysfunction in C3H/HeJ mice. PLoS One. 2013 Apr;8(4):e62935. doi: 10.1371/journal.pone.0062935.
13. Duncan FJ, Silva KA, Johnson CJ, King BL, Szatkiewicz JP, Kamdar SP, et al. Endogenous retinoids in the pathogenesis of alopecia areata. J Invest Dermatol. 2013 Feb;133(2):334-43. doi: 10.1038/jid.2012.344.
14. Shin BS, Furuhashi T, Nakamura M, Torii K, Morita A. Impaired inhibitory function of circulating CD4+CD25+regulatory T cells in alopecia areata. J Dermatol Sci. 2013 May;70(2):141-3. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.01.006.

15. Stefanato CM. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology*. 2010 Jan;56(1):24-38. doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03439.x.
16. Elston DM, McCollough ML, Bergfeld WF, Liranzo MO, Heibel M. Eosinophils in fibrous tracts and near hair bulbs: a helpful diagnostic feature of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Jul;37(1):101-6.
17. Yoon TY, Lee DY, Kim YJ, Lee JY, Kim MK. Diagnostic usefulness of a peribulbar eosinophilic infiltrate in alopecia areata. *JAMA Dermatol*. 2014 Sep;150(9):952-6. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.62.
18. Ito T, Ito N, Saatoff M, Hashizume H, Fukamizu H, Nickoloff BJ, et al. Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. *J Invest Dermatol*. 2008 May;128(5):1196-206.
19. Potekaev NN, Kogan EA, Gadzhigorieva AG, Tereshchenko GP, Demura TA. A study of the local immune mechanisms of inflammation in alopecia areata, taking into account the activity of the disease. *Klin Dermatologiya Venerologiya*. 2010;(5):103-8. (In Russ.)
20. Deeths MJ, Endrizzi BT, Irvin ML, Steiner LP, Ericson ME, Hordinsky MK. Phenotypic analysis of T-cells in extensive alopecia areata scalp suggests partial tolerance. *J Invest Dermatol*. 2006 Feb;126(2):366-73.
21. Gilhar A, Landau M, Assy B, Shalaginov R, Serafimovich S, Kalish RS. Mediation of alopecia areata by cooperation between CD4 +and CD8 +T lymphocytes: transfer to human scalp explants on Prkdc(scid) mice. *Arch Dermatol*. 2002 Jul;138(7):916-22.

Submitted 19.09.2016

Accepted 13.02.2017

Сведения об авторах:

Тихоновская И.В. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Лесничая О.В. – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Tikhonovskaya I.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Lesnichaya O.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pathologic Anatomy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра дерматовенерологии. E-mail: semen200567@mail.ru – Тихоновская Ирина Владимировна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Dermatovenereology. E-mail: semen200567@mail.ru – Irina V. Tikhonovskaya.

ОСОБЕННОСТИ АНАТОМИИ ЖЕВАТЕЛЬНОЙ ГРУППЫ ЗУБОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

САХАРУК Н.А., ЛУЦКЕВИЧ И.В., ЕЛЕНСКАЯ Ю.Р.

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №1. – С. 88-93.

THE PECULIARITIES OF THE ANATOMICAL STRUCTURE OF THE GRINDING TEETH DEPENDING ON SEX ASSIGNMENT

SAKHARUK N.A., LUTSKEVICH I.V., ELENSKAYA Y.R.

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

Vestnik VGMU. 2017;16(1):88-93.

Резюме.

Цель – выявить и проанализировать отличия анатомического строения моляров верхней и нижней челюстей у мужчин и женщин в возрастном промежутке от 35 до 44 лет.

Материал и методы. Были изучены 103 экстрагированных моляра верхней и нижней челюстей. Общее количество мужчин – 51 (средний возраст составил 41 ± 3 года), женщин – 52 (средний возраст составил 39 ± 4 года). Достоверных различий по возрасту выявлено не было. На предварительно обеззараженных удаленных зубах с помощью стоматологического турбинного наконечника создавался доступ к устьям корневых каналов. Эндодонтической линейкой и инструментарием измерялась длина зуба, длина корня, длина и направление корневого канала.

Результаты. У мужчин длина корневых каналов моляров верхней челюсти варьирует от 9,5 мм до 13,9 мм, корневых каналов моляров нижней челюсти от 8,7 мм до 13,5 мм. У женщин длина корневых каналов моляров верхней челюсти составляет от 9,3 мм до 13,5 мм, а длина корневых каналов моляров нижней челюсти от 8,7 до 13,5 мм. Различий в анатомическом строении жевательной группы зубов у мужчин и женщин в возрастной группе 35-44 лет нами не было выявлено. При изучении корней первых и вторых моляров верхней челюсти обнаружены дополнительные каналы, часть из которых не видна на рентгенограммах, а также выявлено, что для первых и вторых моляров характерна вариабельность анатомического строения: разное количество и длина корней и корневых каналов, различная степень и направление изогнутости корней и соответствующих им корневых каналов.

Заключение. Данные исследования могут использоваться в клинической практике врача-стоматолога в ходе эндодонтического лечения.

Ключевые слова: эндодонтия, анатомия корневых каналов, моляры, эндодонтическое лечение.

Abstract.

Objectives. To identify and analyze the differences in the anatomical structure of molars of the upper and lower jaws in men and women at the age ranging from 35 to 44 years.

Material and methods. We have studied 103 extracted molars of the upper and lower jaws. The total number of men was 51 (their mean age made up 41 ± 3 years), that of women – 52 (their mean age amounted to 39 ± 4 years). There were no reliable differences concerning age. On the previously disinfected extracted teeth the access to the root canal mouths was created by means of the dental turbine handpiece. The tooth length, the root length, the length and direction of the root canal were measured using endodontic ruler and instruments.

Results. In men the length of the root canals of maxillary molars ranges from 9,5 mm to 13,9 mm, that of the root canals of mandibular molars is from 8,7 mm to 13,5 mm. In women the length of the root canals of maxillary molars is from 9,3 to 13,5 mm, and that of the mandibular molars root canals varies from 8,7 to 13,5 mm. No

differences in the anatomical structure of the grinding teeth in men and women aged 35-44 years were found. When studying the roots of the first and the second molars of the upper jaw, additional canals were found, some of them are not visible in the radiographs. The variability of the anatomical structure characteristic of the first and the second molars was also revealed. It consists in the different number and length of roots and root canals, different degree and direction of the curvature of the roots and their respective root canals.

Conclusions. The data of the research can be used in clinical practice of a dentist in the course of the endodontic treatment.

Key words: endodontics, root canal anatomy, molars, endodontic treatment.

В современной стоматологии одной из наиболее сложных и филигранных отраслей является эндодонтия. По проведенным Европейской ассоциацией эндодонтологии исследованиям, частота успеха первой эндодонтической попытки составляет 80% [1], по данным российских исследований – 2% (Боровский Е.В., Протасов М.Ю., 1998) [2]. На наш взгляд, такая разница показателей, характеризующих количество случаев с успешным результатом, может быть связана с рядом причин, наиболее важные из них: материально-техническое оснащение стоматологического кабинета, диагностические возможности лечебного учреждения. Осложнения кариеса зубов (пульпиты и периодонтиты) составляют более трети объема стоматологических заболеваний и служат основной причиной удаления зубов. Ряд авторов изучал частоту случаев возникновения осложнений кариеса и их долю в общем количестве причин, приводящих к удалению зубов у пациентов 40-50 лет. Исследования показали, что в возрасте до 44 лет пульпит и апикальный периодонтит составляют не менее 45-50% всех стоматологических заболеваний, а воспалительный процесс в периодонте у лиц старше 50 лет является причиной удаления зубов более чем в 50% случаев (Вялушкина И.Д. и Стош В.И., 2001).

Так, при экспертной оценке качества эндодонтического лечения доля неудовлетворительно запломбированных корневых каналов составила 81,2% [2]. На основании анализа клинко-рентгенологических данных 890 случаев было установлено, что неполная или неоднородная obturation корневых каналов составила 46,6%. Если рассматривать эту ситуацию с точки зрения групповой принадлежности зубов, то в многокорневых зубах данный показатель составил 76,1% случаев, а в однокорневых зубах - 23,9% [3]. Следуя «золотому стандарту» в стоматологии, любой корневой канал должен быть расширен, сформирован,

качественно обработан и запломбирован с сохранением его оригинальной анатомии. В этом и заключается залог успешного эндодонтического лечения. Но ведь в практике врача-стоматолога редко встречаются зубы с «правильными» прямыми каналами. Большая часть каналов имеет искривления под разным углом, радиусом, что ведет к неизбежным сложностям в работе врача. Существуют варианты анатомического строения корневых каналов, которые неоднократно пытались систематизировать. Так, имеет место классификация типов сложности эндодонтического лечения, предложенная Ingle в 1976 году. К 1 типу относят слегка искривлённый корневой канал, ко 2 – корневые каналы с определёнными анатомическими особенностями, такими как: выраженная кривизна канала, сложная апикальная часть, изгибающиеся или разделяющиеся каналы, корень с несколькими апикальными отверстиями. Третий тип представлен несформированными корнями, корнями с открытыми верхушками, а четвёртый - молочными зубами и зубами с резорбцией верхушки корня [4].

На наш взгляд, наиболее информативной является классификация конфигурации корневых каналов, описанная Vertucci в 1984 году. В основу этой классификации принято количество корневых каналов, которые могут начинаться от дна пульповой камеры, отходить по ходу основного канала, открываться через апикальное отверстие. Согласно ей к 1 типу относится корневой канал с одним апикальным отверстием, ко 2 – два корневых канала, соединяющихся в апикальной трети, к 3 – один корневой канал, разделяющийся на две ветви, а затем опять сливаются в один и заканчиваются общим апикальным отверстием. Четвёртый тип характеризуется двумя отдельными корневыми каналами, а к 5 относится один корневой канал, который разделяется к апексу, к 6 – два корневых канала, которые в

начале объединяются, а затем разъединяются у верхушки. К 7 типу был отнесён корневой канал, который в начале разделялся, потом объединялся, а в области апекса открывался двумя отверстиями. 8 тип определяется 3 отдельными корневыми каналами в одном корне [4]. Несомненно, что знание анатомии корневых каналов (в ряде случаев её особенностей) является одним из самых важных факторов, определяющих успех эндодонтического лечения. Прежде чем начинать эндодонтическое лечение, необходимо чётко представить анатомическую картину системы корневых каналов того или иного зуба. Так, все верхние фронтальные зубы имеют один корень и один канал, корни наклонены дистально, просвет пульповой камеры шире в вестибулооральном направлении. В отличие от центрального корневой канал бокового резца имеет более выраженную овальную форму и корень, который искривлён щёчно или дистально. Нижние фронтальные зубы (резцы и клыки) чаще всего имеют один корень и один корневой канал. Иногда встречаются вариации: наличие двух каналов в одном корне. Эти каналы могут соединяться в один при переходе из средней трети в нижнюю, а могут идти отдельно по всей длине. Первый верхний премоляр, как правило, имеет два корня, которые разделяются на уровне средней трети. В некотором количестве случаев в наличии имеется один корень, но корневых канала имеется всегда два. Описаны клинические ситуации об обнаружении трёхкорневых первых премоляров, которые по своим анатомическим особенностям напоминали верхние моляры. Второй верхний премоляр имеет один корень и один канал, иногда встречаются двухкорневые зубы. Нижние премоляры имеют очень схожие между собой тонкие корни, а корневых каналов в них по одному. Но примерно в четверти случаев в первом премоляре могут встречаться два канала. Также в четверти случаев в нижних первых премолярах один корневой канал раздваивается в средней трети. Наличие трёх корневых каналов в нижних премолярах встречается крайне редко. Верхние моляры в большинстве случаев имеют три корня и три (четыре) корневых канала. Необходимо помнить, что большое количество этих зубов имеет короткие эндодонтичные каналы, которые проходят от пульпарной камеры до фуркации. В случае, когда они остаются незамеченными, успех ле-

чения снижается. Два корневых канала располагаются в медиальном щёчном корне. Самым длинным является нёбный корень, который имеет самый широкий корневой канал. Второй верхний моляр имеет схожую с первым форму, в половине случаев корни могут быть объединены. Анатомическая форма третьего моляра переменчива. В нижних молярах, как правило, определяются два корня – медиальный и дистальный. Дистальный корень более тонкий и круглый, а в медиальном определяются два корневых канала, которые заканчиваются одним отверстием. Медиальный щёчный канал часто бывает сильно искривлён. Вначале он отклоняется медиально, а в средней трети дистально. В сравнении с ним медиальный язычный канал является более широким и прямым. Но он тоже иногда отклоняется медиально у верхушки. Между этими двумя каналами (щёчным и язычным) часто встречаются анастомозы. Примерно в четверти случаев в дистальном корне первого нижнего моляра определяются два корневых канала. Нижний второй моляр похож на первый, но его корни более короткие, а каналы сильно искривлены. Третьи нижние моляры также, как и верхние, имеют большое количество вариационных особенностей анатомического строения [4].

Материал и методы

Настоящая работа проводилась на кафедре терапевтической стоматологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Перед выполнением работы нами на базе Кричевской и Горецкой ЦРБ были собраны 103 экстрагированных моляра, удалённых в связи с обострением хронического апикального периодонтита в количестве 77, что составило 74,8%, маргинального периодонтита - 14 (13,6%), а также с целью ортодонтического лечения во взрослом возрасте - 12 зубов (11,7%). Для выявления корреляции было произведено разделение исследуемого материала на 2 группы, в зависимости от половой принадлежности. Общее количество мужчин составило 51 (средний возраст составил 41 ± 3), женщин – 52 (средний возраст составил 39 ± 4). Выбор данной категории лиц обусловлен рекомендациями ВОЗ (1995) о возрастных ключевых группах обследования.

Зубы предварительно дезинфицировались и механически очищались от остатков биологического материала с последующим хранением в растворе хлоргексидина 0,05% в течение не менее одного месяца. Непосредственно перед проведением исследования зубы повторно очищались и промывались под проточной водой. С целью создания доступа к устьям корневых каналов согласно топографии полостей зубов производилось препарирование полости [5-8]. Использовался турбинный наконечник, алмазные шаровидные боры, твердосплавные боры Gattes Gliden. При помощи ручных К-риммеров и К-файлов производилась механическая обработка корневых каналов с использованием ЭДТА и ирригацией дистиллированной водой на всю длину. Далее эндодонтической линейкой и инструментарием производилось измерение длины зуба, длины корня, длины и направления корневого канала, результаты записаны и занесены в таблицу.

Результаты и обсуждение

При изучении анатомии канально-корневой системы у лиц обоих полов нами были определены путём измерения средние показатели топографической анатомии полостей же-

вательной группы зубов у мужчин и женщин в возрасте 35-44 лет. При оценке полученных данных было установлено, что у мужчин длина корневых каналов моляров верхней челюсти варьирует от 9,5 мм до 13,9 мм, корневых каналов моляров нижней челюсти от 8,7 мм до 13,5 мм. У женщин длина корневых каналов моляров верхней челюсти составляет от 9,3 мм до 13,5 мм, а длина корневых каналов моляров нижней челюсти от 8,7 до 13,5 мм. Направление корневых каналов в 52,8% случаев носило дистальный характер, в 33,3% – прямой, а 13,9% каналов имели вестибулярное отклонение. Причем у мужчин превалировало дистальное направление каналов – 52,9% случаев, данная тенденция наблюдалась и у женщин – 52,6% случаев. Результаты исследования представлены в таблицах 1 и 2.

Стоит упомянуть, что в ходе работы мы столкнулись с определенными трудностями от начала прохождения до измерения длины корневого канала третьих моляров верхней и нижней челюсти, что было связано со значительной вариантной анатомией канально-корневой системы данной группы зубов. Так, 10,7% зубов имели сросшиеся корни, искривленные, изогнутые каналы и плохо поддавались производимым измерениям. Также

Таблица 1 – Результаты измерений канально-корневой системы зубов у лиц мужского пола в возрасте 41±3 года

Группа зубов	Кол-во зубов	Среднее значение длины корня зуба, мм		Среднее значение длины корневого канала, мм	Кол-во каналов	Направление канала
1,6-2,6	21	Небный	19,1	13,2	1	Вестибулярное
		Дистально-щечный	19,1	13,2	1	Прямое
		Мезиально-щечный	19,7	13,9	1	Дистальное
				13,8	2 (23,8%)	
3,6-4,6	12	Дистальный	21,5	13,4	1	Прямое
		Мезиальный	21,1	12,8	2	Дистальное
1,7-2,7	5	Небный	20,6	12,3	1	Прямое
		Дистально-щечный	20,0	12,0	1	Прямое
		Мезиально-щечный	20,3	12,1	1	Дистальное
3,7-4,7	8	Дистальный	20,7	13,4	1	Прямое
		Мезиальный	21,0	13,5	2	Дистальное
1,8-2,8	3	13,9		9,5	3	Дистальное
3,8-4,8	2	13,5		8,7	3	Дистальное

Таблица 2 – Результаты измерений канально-корневой системы зубов у лиц женского пола в возрасте 39±4 года

Группа зубов	Кол-во зубов	Среднее значение длины корня зуба, мм		Среднее значение длины корневого канала, мм	Кол-во каналов	Направление канала
1,6-2,6	22	Небный	18,7	13,0	1	Вестибулярное
		Дистально-щечный	18,8	13,0	1	Прямое
		Мезиально-щечный	19,9	13,5	1	Дистальное
				13,3	2 (31,8%)	
3,6-4,6	9	Дистальный	21,3	13,0	1	Прямое
		Мезиальный	20,9	11,7	2	Дистальное
1,7-2,7	6	Небный	20,4	12,4	1	Прямое
		Дистально-щечный	20,1	11,7	1	Прямое
		Мезиально-щечный	20,3	11,6	1	Дистальное
3,7-4,7	9	Дистальный	20,8	13,3	1	Прямое
		Мезиальный	20,9	13,5	2	Дистальное
1,8-2,8	2	14,5		9,3	3	Дистальное
3,8-4,8	4	13,6		8,7	3	Дистальное

было установлено, что в первом моляре верхней челюсти в 27,9% случаев имеется дополнительный, 4-й канал (у лиц мужского пола – 23,8%, у лиц женского пола 31,8%). По данным М.Hulsmann, четвертый канал всегда располагается в мезиальном щечном корне, несколько к центру от «постоянного» мезиально-щечного канала, с которым он часто объединяется. За счет крайне незначительного диаметра, этот канал сложно обнаружить и должным образом расширить [7]. В оставшихся зубах мы наблюдали довольно типичную «классическую» картину корневой системы: шестые и седьмые зубы верхней челюстей имели по 3 корня – небный и 2 щечных, а соответственно нижние шестые и седьмые моляры по 2 – медиальный и дистальный. Исследованные третьи моляры верхней и нижней челюсти у представителей обоих полов имели сросшиеся корни и 3 корневых канала соответственно.

Заключение

1. Различий в анатомическом строении жевательной группы зубов у мужчин и женщин в возрасте 35-44 лет не выявлено.

2. Для первых и вторых моляров ха-

рактерна вариабельность анатомического строения: разное количество и длина корней и корневых каналов, различная степень и направление изогнутости корней и соответствующих им корневых каналов.

3. При изучении корней первых и вторых моляров верхней челюсти, были обнаружены дополнительные каналы, часть из которых не видна на рентгенограммах.

4. По данным исследования для третьих моляров верхней и нижней челюстей характерно срастание всех трех корней с глубокими бороздами, а также изменчивость их формы и величины.

Таким образом, полученные в ходе нашего исследования результаты могут быть полезными и заинтересуют не только начинающих, но и длительное время практикующих врачей – стоматологов в ходе выполнения ими эндодонтических манипуляций.

Литература

1. Dentinal tubule disinfection using three calcium hydroxide formulations / S. J. Cwiel [et al.] // J. Endod. – 2005 Jan. – Vol. 31, N 1. – P. 50–52.
2. Боровский, Е. В. Клиническая эндодонтия / Е. В. Боровский. – 2-е изд., доп. и испр. – М.: Стоматология,

2003. – 175 с.

3. Рабинович, И. М. Совершенствование эндодонтического лечения заболеваний пульпы и периодонта / И. М. Рабинович, И. Т. Цаболова // Клин. стоматология. – 2011. – № 2. – С. 72–74.
4. Бир, Р. Эндодонтология / Р. Бир, М. А. Бауманн, С. Ким ; ред. Т. Ф. Виноградова. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 368 с.
5. Морфология канально-корневой системы первого моляра верхней челюсти / Ю. М. Мельниченко [и др.] // Стоматол. журн. – 2014. – Т. 15, № 3. – С.

228–231.

6. Луцкая, И. К. Эндодонтия : практ. рук. / И. К. Луцкая, И. Г. Чухрай, Н. В. Новак. – М. : Мед. лит., 2009. – 208 с.
7. Отт, Р. В. Клиническая и практическая стоматология : справочник / Р. В. Отт, Х.-П. Вольмер, В. Е. Круг. – М. : МЕДпресс-информ, 2010. – 640 с.
8. Терапевтическая стоматология : учеб. для студентов мед. вузов / под ред. Е. В. Боровского. – М. : Мед. информ. агентство, 2003. – 840 с.

Поступила 01.12.2016 г.

Принята в печать 13.02.2017 г.

References

1. Cwikla SJ, Bélanger M, Giguère S, Progulski-Fox A, Vertucci FJ. Dentinal tubule disinfection using three calcium hydroxide formulations. J Endod. 2005 Jan;31(1):50-2.
2. Borovskiy EV. Clinical endodontics. 2-e izd dop ispr. Moscow, RF: Stomatologiya; 2003. 175 p. (In Russ.)
3. Rabinovich IM, Tsabolova IT. Improving endodontic treatment of diseases of the pulp and periodontium. Klin Stomatologiya. 2011;(2):72-4. (In Russ.)
4. Bir R, Baumann MA, Kim S, Vinogradova TF, red. Endodontics. Moscow, RF: MEDpress-inform; 2004. 368 p. (In Russ.)
5. Mel'nichenko YuM, Kabak SL, Savrasova NA, Mekhtiev RS. Morphology of channel and root system of the first molar tooth of the top jaw. Stomatol Zhurn. 2014;15(3):228-31. (In Russ.)
6. Lutsкая IK, Chukhray IG, Novak NV. Endodontics: prakt ruk. Moscow, RF: Med lit; 2009. 208 p. (In Russ.)
7. Ott RV, Vol'mer Kh-P, Krug VE. Clinical and practical dentistry: spravochnik. Moscow, RF: MEDpress-inform; 2010. 640 p. (In Russ.)
8. Borovskiy EV, red. Therapeutic odontology: ucheb dlia studentov med vuzov. Moscow, RF: Med inform agentstvo; 2003. 840 p. (In Russ.)

Submitted 01.12.2016

Accepted 13.02.2017

Сведения об авторах:

Сахарук Н.А. – к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;
 Луцкевич И.В. – студентка 5 курса стоматологического факультета, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;
 Еленская Ю.Р. – к.м.н., старший преподаватель кафедры терапевтической стоматологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Sakharuk N.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Restorative Dentistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
 Lutskevich I.V. – the fifth-year dental student, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
 Elenskaya Y.R. – Candidate of Medical Sciences, senior teacher of the Chair of Restorative Dentistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, кафедра терапевтической стоматологии.
 E-mail: natasha-sakharuk@yandex.ru – Сахарук Наталья Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Restorative Dentistry. E-mail: natasha-sakharuk@yandex.ru – Natalya A. Sakharuk.

АЛГОРИТМЫ ОКАЗАНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

КАРПУК И.Ю.

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №1. – С. 94-101.

ALGORITHMS OF PROVIDING DENTAL CARE FOR PATIENTS WITH INTOLERANCE TO DENTAL MATERIALS

KARPUK I.Y.

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

Vestnik VGMU. 2017;16(1):94-101.

Резюме.

Целью исследования явилась разработка алгоритмов обследования пациентов с непереносимостью стоматологических материалов (НСМ).

Материал и методы. Опыт, накопленный в ходе обследования 624 пациентов с НСМ, позволил создать следующие алгоритмы обследования пациентов:

- перед протезированием для выявления факторов риска развития аллергического и неуточненного стоматита;
- обратившихся с жалобами на непереносимость стоматологических материалов в учреждения здравоохранения и/или пациентов группы риска;
- с аллергическим и неуточненным стоматитом после протезирования в учреждения здравоохранения областного уровня.

Результаты. Результатом внедрения алгоритмов и методов диагностики гиперчувствительности к стоматологическим материалам в Витебской области явилось снижение числа случаев НСМ к 2016 году по сравнению с 2010 годом (начало мониторинга) в 2,6 раза, а по сравнению с 2012 годом, когда мониторинг был налажен – в 3,54. Отмечено уменьшение частоты повторных случаев НСМ после протезирования за период реализации программы и практически полное их устранение к 2016 году (всего 1 случай – на фоне химиотерапевтического лечения злокачественного новообразования), при том, что в 2010 году зафиксировано 19 случаев.

Закключение. Предложенные нами и внедренные в практическое здравоохранение алгоритмы профилактики и дифференциальной диагностики аллергического и неуточненного стоматита до и после протезирования позволили объективизировать и обнаружить нестабильные функциональные состояния на доклиническом уровне, предотвращая риск возникновения осложнений и переход процесса после протезирования в клинически выраженную фазу. Пилотная апробация вышеуказанной программы в Витебской области показала ее высокую эффективность и экономическую целесообразность.

Ключевые слова: стоматологические материалы, непереносимость, алгоритм, аллергический стоматит.

Abstract.

Objectives. To develop algorithms of examining the patients with intolerance to stomatologic materials (ISM).

Material and methods. The experience accumulated during the examination of 624 patients with ISM allowed to frame the following algorithms of inspecting the patients:

- before a prosthetic repair for the detection of risk factors of allergic and nonspecified stomatitis development with individual risks taken into account;
- coming to health care institutions with complaints of stomatologic materials intolerance and/or belonging to the risk group;
- with allergic and nonspecified stomatitis after prosthetic repairs in health care institutions of the regional level.

Results. The result of introducing algorithms and diagnostic methods of hypersensitivity to stomatologic materials in Vitebsk region was 2,6 times decrease in the number of cases of ISM by 2016 in comparison with 2010 (the beginning of monitoring) and 3,54 times reduction in comparison with 2012 when monitoring was adjusted. The decrease in frequency of repeated cases of ISM after prosthetic repairs during the program implementation and practically their full elimination by 2016 (only 1 case – against the background of chemotherapeutic treatment for a malignant neoplasm) were observed but in 2010 19 such cases were recorded.

Conclusions. These algorithms of prophylaxis and differential diagnosis of allergic and nonspecified stomatitis before and after prosthetic repairs, offered by us and introduced into medical practice, allowed to find unstable functional states at the preclinical level, preventing the risk of complications development and transition of the process after the prosthetic repair to a clinically expressed phase. Pilot approbation of the above-mentioned program in Vitebsk region showed its high efficiency and economic feasibility.

Key words: stomatologic materials, intolerance, algorithm, allergic stomatitis.

В последние годы непереносимость стоматологических материалов (НСМ) стала серьезной проблемой, поскольку она напрямую связана с качеством оказания стоматологической помощи населению. Не в меньшей степени НСМ связана и с состоянием общесоматического здоровья стоматологических пациентов [1-3]. Резкое увеличение в последние десятилетия хронических заболеваний, нарушений иммунной системы, эндокринопатии и увеличение в масштабах планеты доли лиц пожилого и старческого возраста делают проблему диагностики и профилактики непереносимости стоматологических материалов крайне актуальной [4-6].

Компоненты стоматологических материалов в полости рта могут выделяться в окружающую среду в неизменённом виде и в виде их дериватов [7], что может вызывать побочные явления вследствие их прямого токсического действия на клетки слизистой оболочки полости рта или десны, включая клетки системы иммунитета, находящиеся в этих тканях. При этом возможно неспецифическое высвобождение из клеток различных медиаторов, которые оказывают воздействие на иммунную систему посредством модуляции отдельных её звеньев, усиливая или ослабляя иммунный ответ на антигены [8].

Практическую работу врача-стоматолога осложняет то, что выяснение причин непереносимости стоматологических материалов по-прежнему представляет значительные

трудности, поскольку комплексного обследования пациентов этой категории обычно в поликлиниках не проводится. Многообразие клинической картины НСМ, а также отсутствие возможности у врача в определении индивидуальной чувствительности к материалам зубных протезов обуславливает затруднения при проведении ортопедического лечения [9].

НСМ является важным клиническим состоянием, с обостряющимися симптомами, прямо и косвенно влияющими на качество жизни пациента, что портит репутацию врача и клиники. Законодательством РБ не определена мера ответственности врача в случае возникновения НСМ у пациента, также как нет четкого алгоритма действий в подобной ситуации [10, 11].

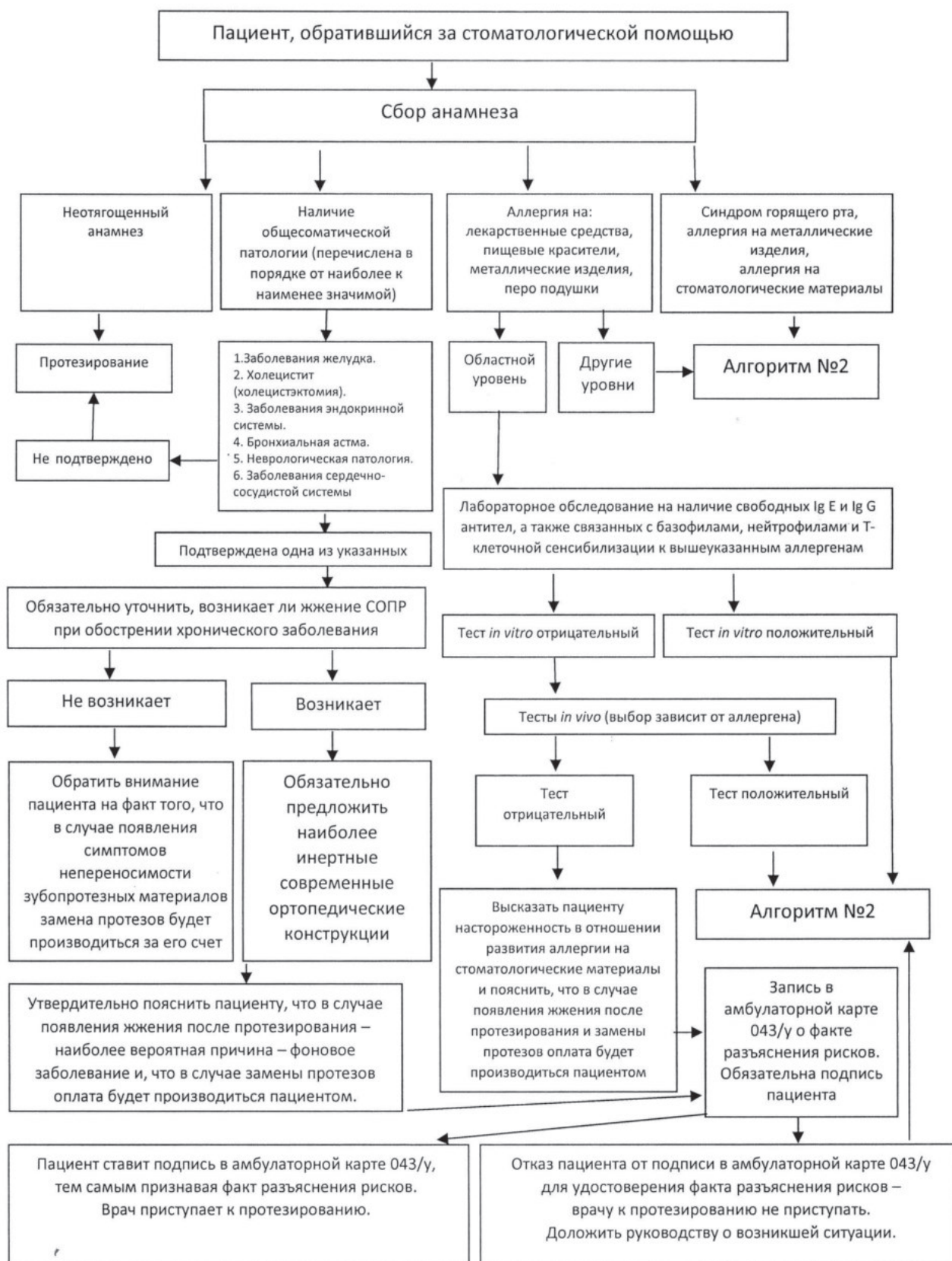
Цель работы – разработка алгоритмов обследования пациентов с непереносимостью стоматологических материалов.

Результаты разработки алгоритмов обследования пациентов с непереносимостью стоматологических материалов

Разработаны новые алгоритмы обследования и диагностики пациентов с НСМ. Опыт их использования показывает высокую эффективность, позволяет быстро поставить диагноз и начать адекватное лечение.

Для выявления факторов риска развития аллергического и неуточненного стоматита мы разработали алгоритм №1. Данный алго-

Алгоритм № 1 – «Обследование пациента перед протезированием для выявления факторов риска развития аллергического и неуточненного стоматита»



Алгоритм № 2 – «Обследование пациента, обратившегося с жалобами на непереносимость стоматологических материалов в учреждения здравоохранения и/или пациенты группы риска»

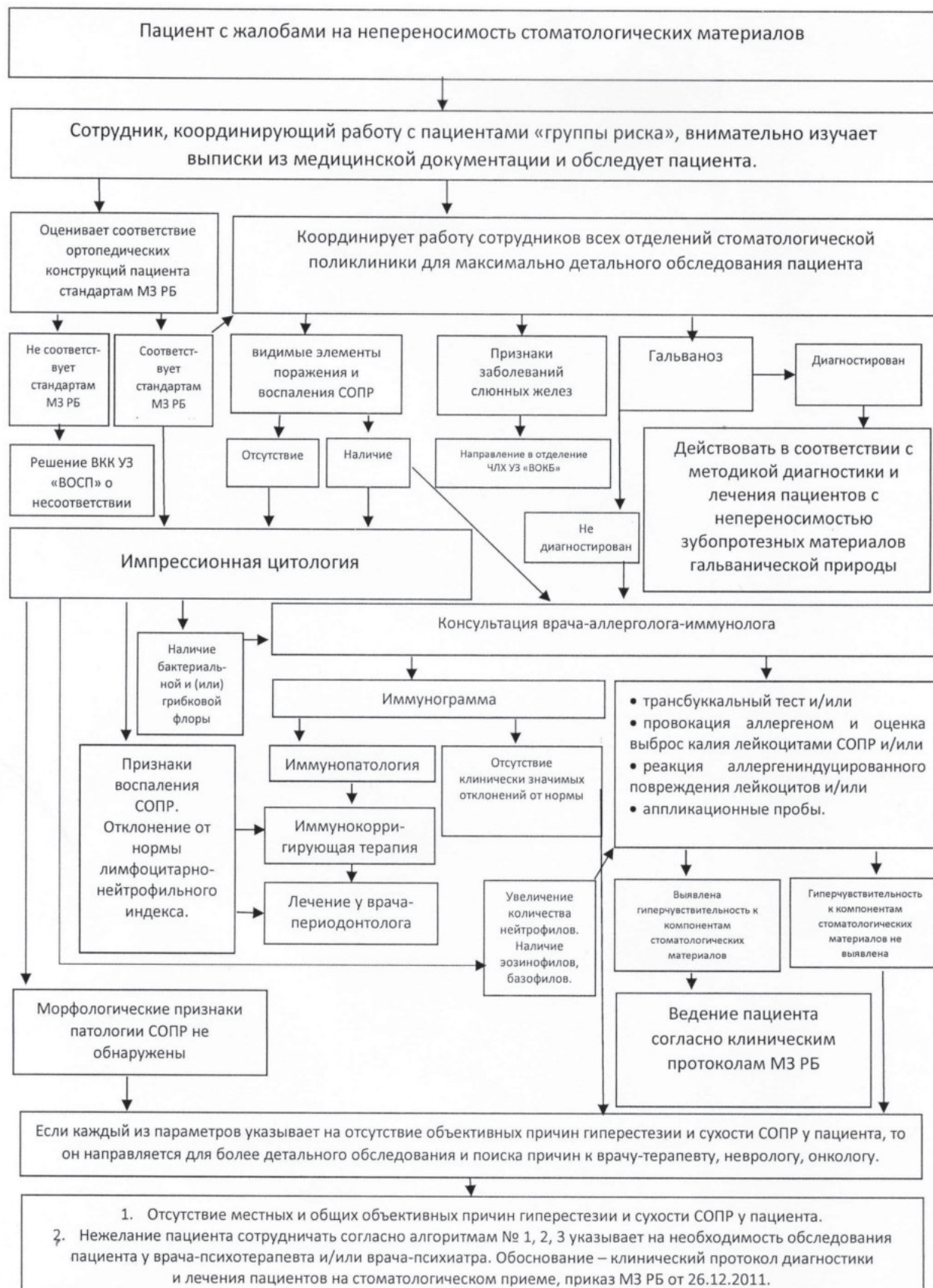


ритм предназначен для стоматологических поликлиник любого звена, при первичном обра-

щении пациента к врачу-стоматологу.

В случае, если врачом выявляется один

Алгоритм № 3 – «Обследование пациента с аллергическим и неуточненным стоматитом после протезирования в учреждениях здравоохранения областного уровня»



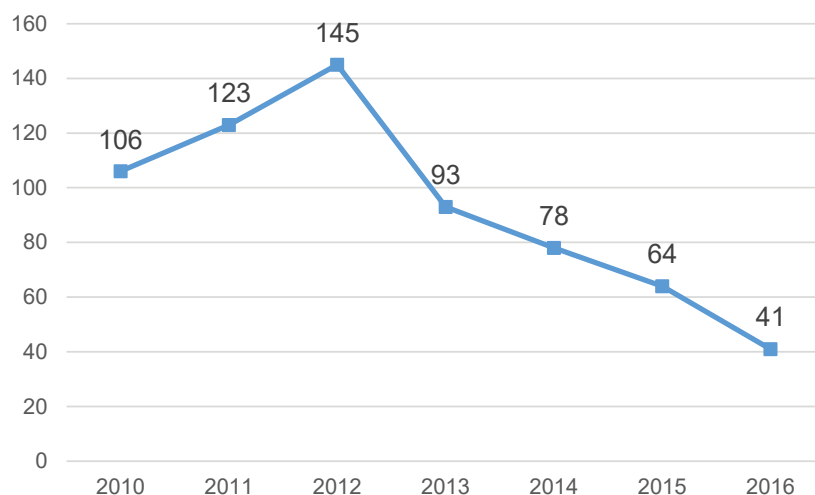


Рисунок 1 – Динамика показателей количества пациентов, обратившихся с жалобами на НСМ в Витебской области за период с 2010 по 2016 гг.

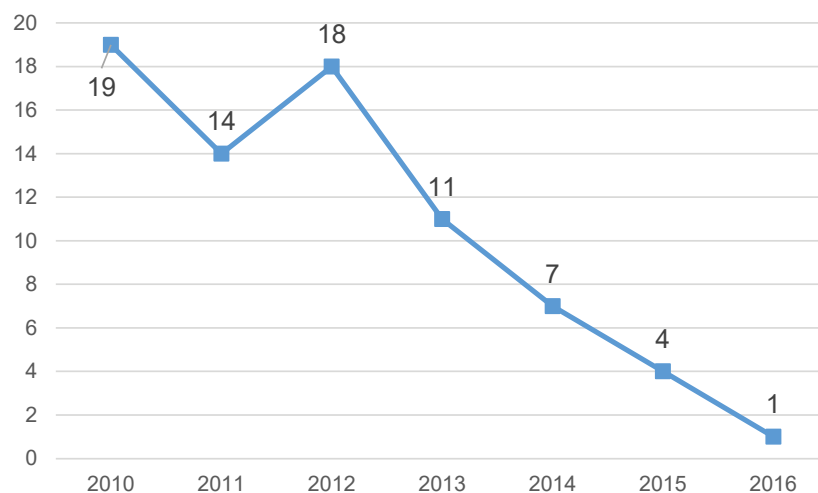


Рисунок 2 – Количество пациентов с жалобами на НСМ после повторного протезирования.

из факторов риска и/или пациент предъявляет жалобы на НСМ, то его обследуют согласно алгоритму №2, предназначенному для стоматологических поликлиник любого звена, но с привлечением наиболее опытных сотрудников либо врачей других специальностей (гастроэнтеролог, аллерголог, эндокринолог и т.д.), а в случае возникновения затруднительной ситуации и невозможности проведения диагностических мероприятий, предусмотренных алгоритмом, – направление в областной центр для проведения углубленного обследования.

На основании внедрения новых методов диагностики, накопленного опыта и постоянного мониторинга проблемы НСМ нами разработан алгоритм обследования пациентов с аллергическим и неуточненным стоматитом

в учреждениях здравоохранения областного уровня (№3). Алгоритм предусматривает участие в работе высококвалифицированных специалистов (врача-стоматолога – заведующие отделениями и выше, врача-иммунолога-аллерголога), наличие клинической базы для проведения специализированных исследований.

Предложенные нами и внедренные в практическое здравоохранение алгоритмы профилактики и дифференциальной диагностики аллергического и неуточненного стоматита до и после протезирования позволили объективизировать и обнаружить нестабильные функциональные состояния на доклиническом уровне, предотвращая риск возникновения осложнений и переход процесса после

протезирования в клинически выраженную фазу. Пилотная апробация вышеуказанной программы в Витебской области показала ее высокую эффективность и экономическую целесообразность.

Как видно из рисунка 1, количество пациентов с НСМ к 2016 году по сравнению с 2010 годом (начало работы) снизилось в 2,6 раза, а по сравнению с 2012 годом – в 3,54. Внедрение алгоритмов привело к практически полному устранению повторных случаев НСМ после протезирования к 2016 году, при том, что в 2010 году зафиксировано 19 случаев (рис. 2).

Заключение

1. Опыт, накопленный в ходе обследования 624 пациентов с НСМ, позволил создать следующие алгоритмы обследования пациентов:

- перед протезированием для выявления факторов риска развития аллергического и неутонченного стоматита;

- обратившихся с жалобами на непереносимость стоматологических материалов в учреждения здравоохранения Витебской области и/или пациенты группы риска;

- с аллергическим и неутонченным стоматитом после протезирования в учреждениях здравоохранения областного уровня.

Результатом внедрения методов диагностики гиперчувствительности к стоматологическим материалам и алгоритмов в Витебской области явилось снижение числа случаев НСМ к 2016 году по сравнению с 2010 годом (начало мониторинга) в 2,6 раза, а по сравнению с 2012 годом, когда мониторинг был налажен, – в 3,54, а также уменьшение частоты повторных случаев НСМ после протезирования и практически полному устранению таких случаев к 2016 году, при том, что в 2010 году зафиксировано 19 случаев.

References

1. Velichko LS, Yashchikovskiy NV. Differential diagnostics, prophylaxis and treatment of hyperesthesias of an oral cavity. *Sovremen Stomatologiya*. 2012;(1):34-6. (In Russ.)
2. Naumovich SA, Titov PL. The characteristic of humoral factors of immunity at patients with complaints to adverse effect of dental alloys. *Sovremen Stomatologiya*. 2005;(1):48-51. (In Russ.)

Литература

1. Величко, Л. С. Дифференциальная диагностика, профилактика и лечение гиперестезий полости рта / Л. С. Величко, Н. В. Ящиковский // *Современ. стоматология*. – 2012. – № 1. – С. 34–36.
2. Наумович, С. А. Характеристика гуморальных факторов иммунитета у пациентов с жалобами на неблагоприятное действие дентальных сплавов / С. А. Наумович, П. Л. Титов // *Современ. стоматология*. – 2005. – № 1. – С. 48–51.
3. Biology and cytotoxicity of dental materials: an in vitro study / M. Gociu [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2013. – Vol. 54, N 2. – P. 261–265.
4. Cytological response of palatal epithelium to TiN-coated CoCr alloy denture / M. Lukomska-Szymańska [et al.] // *Folia Histochem. Cytobiol.* – 2012 Apr. – Vol. 50, N 1. – P. 104–110.
5. Cytotoxic effects of the nickel release from the stainless steel brackets: An in vitro study / A. R. Pillai [et al.] // *J. Pharm. Bioallied. Sci.* – 2013 Jun. – Vol. 5, suppl. 1. – P. S1–S4.
6. Korsch, M. Predictors of Excess Cement and Tissue Response to Fixed Implant-Supported Dentures after Cementation / M. Korsch, B. P. Robra, W. Walther // *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* – 2015 Jan. – Vol. 17, suppl. 1. – P. e45–e53.
7. Burning mouth syndrome: the role of contact hypersensitivity / R. Marino [et al.] // *Oral Dis.* – 2009 May. – Vol. 15, N 4. – P. 255–258.
8. Synthesis and biological evaluation of PMMA/MMT nanocomposite as denture base material / J. Zheng [et al.] // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2011 Apr. – Vol. 22, N 4. – P. 1063–1071.
9. The association of denture stomatitis and partial removable dental prostheses: a systematic review / E. Emami [et al.] // *Int. J. Prosthodont.* – 2012 Mar-Apr. – Vol. 25, N 2. – P. 113–119.
10. Villa, A. Risk factors and symptoms associated with xerostomia: a cross-sectional study / A. Villa, S. Abati // *Aust. Dent. J.* – 2011 Sep. – Vol. 56, N 3. – P. 290–295.
11. Vissink, A. Oral medicine 1. Causes and clinical symptoms of dry mouth / A. Vissink, A. Visser, F. K. Spijkervet // *Ned. Tijdschr. Tandheelkd.* – 2012 Oct. – Vol. 119, N 10. – P. 493–498.

Поступила 16.12.2016 г.

Принята в печать 13.02.2017 г.

3. Gociu M, Pătroi D, Prejmerean C, Păstrăv O, Boboia S, Prodan D, et al. Biology and cytotoxicity of dental materials: an in vitro study. *Rom J Morphol Embryol*. 2013;54(2):261-5.
4. Lukomska-Szymańska M, Brzeziński PM, Zieliński A, Sokołowski J. Cytological response of palatal epithelium to TiN-coated CoCr alloy denture. *Folia Histochem Cytobiol*. 2012 Apr;50(1):104-10. doi: 10.2478/18704.
5. Pillai AR, Gangadharan A, Gangadharan J, Kumarand NV. Cytotoxic effects of the nickel release

- from the stainless steel brackets: An in vitro study. J Pharm Bioallied Sci. 2013 Jun;5(Suppl 1):S1-S4. doi: 10.4103/0975-7406.113279.
6. Korsch M, Robra BP, Walther W. Predictors of Excess Cement and Tissue Response to Fixed Implant-Supported Dentures after Cementation. Clin Implant Dent Relat Res. 2015 Jan;17(Suppl 1):e45-53. doi: 10.1111/cid.12122.
 7. Marino R, Capaccio P, Pignataro L, Spadari F. Burning mouth syndrome: the role of contact hypersensitivity. Oral Dis. 2009 May;15(4):255-8. doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01515.x.
 8. Zheng J, Su Q, Wang C, Cheng G, Zhu R, Shi J, et al. Synthesis and biological evaluation of PMMA/MMT nanocomposite as denture base material. J Mater Sci Mater Med. 2011 Apr;22(4):1063-71. doi: 10.1007/s10856-011-4269-8.
 9. Emami E, Taraf H, de Grandmont P, Gauthier G, de Koninck L, Lamarche C, et al. The association of denture stomatitis and partial removable dental prostheses: a systematic review. Int J Prosthodont. 2012 Mar-Apr;25(2):113-9.
 10. Villa A, Abati S. Risk factors and symptoms associated with xerostomia: a cross-sectional study. Aust Dent J. 2011 Sep;56(3):290-5. doi: 10.1111/j.1834-7819.2011.01347.x.
 11. Vissink A, Visser A, Spijkervet FK. Oral medicine 1. Causes and clinical symptoms of dry mouth. Ned Tijdschr Tandheelkd. 2012 Oct;119(10):493-8.

Submitted 16.12.2016

Accepted 13.02.2017

Сведения об авторах:

Карпук И.Ю. – к.м.н., доцент, докторант кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Karpuk I.Y. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, doctoral candidate of the Chair of Clinical Immunology & Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210029, ул. Правды, д. 66, кв. 112. E-mail: ikarpuk@mail.ru – Карпук Иван Юрьевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210029, Vitebsk, 66 Pravdy str., 112. E-mail: ikarpuk@mail.ru – Ivan Y. Karpuk.

МЕДИКО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ РЕЗЕРВЫ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

КАРПУК И.Ю.*, ГЛУШАНКО В.С.*, ВАРГАНОВ В.В.**

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

**Витебская областная стоматологическая поликлиника, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №1. – С. 102-110.

MEDICO-ORGANIZATIONAL RESERVES FOR INCREASING THE EFFICIENCY OF STOMATOLOGIC AID FOR PATIENTS WITH INTOLERANCE TO DENTAL MATERIALS

KARPUK I.Y.*, GLUSHANKO V.S.*, VARGANOV V.V.**

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

**Vitebsk Regional Dental Polyclinic, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(1):102-110.

Резюме.

Научная работа по разработке и внедрению методов повышения эффективности стоматологической помощи пациентам с непереносимостью стоматологических материалов начата в 2009 году по инициативе главного врача Витебской областной стоматологической поликлиники (приказ по УЗ «Витебская областная стоматологическая поликлиника» № 274-а от 03.12.2009 г. «О мерах по улучшению диагностики и лечения пациентов с непереносимостью стоматологических материалов» с привлечением (по согласованию) сотрудников УО «Витебский государственный медицинский университет»).

Целью исследования явилась реализация программы улучшения стоматологической помощи пациентам с непереносимостью стоматологических материалов и оценка ее эффективности.

Впервые в Республике Беларусь и среди стран СНГ разработана и реализована программа стоматологической помощи пациентам с непереносимостью стоматологических материалов.

За период реализации программы:

- организован мониторинг случаев непереносимости стоматологических материалов;
- организовано аллергообследование пациентов с непереносимостью стоматологических материалов;
- внедрены методы диагностики, которые позволяют значительно сократить время выявления стоматологических причин непереносимости стоматологических материалов;
- организовано контролируемое лечение пациентов с непереносимостью стоматологических материалов исключительно на основании решения консилиума (рабочей группы) и с гарантированным обеспечением консультаций необходимых специалистов, а также существенно повышена исходно низкая эффективность лечения пациентов из-за недостаточно углубленного и нескоординированного их обследования;
- организовано обучение врачей-стоматологов основам аллергологии на кафедре клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет»;
- создана система мониторинга случаев и оценки мероприятий, направленных на улучшение стоматологической помощи пациентам Витебской области с жалобами на непереносимость стоматологических материалов.

Ключевые слова: стоматологические материалы, непереносимость, программа, стоматологическая помощь.

Abstract.

Scientific work aimed at the development and introduction of methods of efficiency enhancement of stomatologic

aid to patients with intolerance to dental materials was begun in 2009 on the initiative of the head doctor of Vitebsk Regional Dental Polyclinic (the order of Public Health Institution «Vitebsk Regional Dental Clinic» No. 274-a of 03.12.2009 «On measures for improving the diagnosis and treatment of patients with intolerance to dental materials» with involvement (by agreement) of the staff members of the Educational Establishment «Vitebsk State Medical University»).

The research objective was to implement the program of improving the stomatologic aid for patients with intolerance to dental materials and to evaluate its efficiency.

For the first time in the Republic of Belarus and among the CIS countries the program of the stomatologic aid for patients with intolerance to dental materials has been developed and realized.

During the period of its implementation:

- monitoring of cases of dental materials intolerance was organized;
- allergologic examination of patients with intolerance to dental materials was organized;
- diagnostic methods which allow to considerably reduce the time of revealing the stomatologic reasons of intolerance to dental materials were introduced;
- controlled treatment of patients with intolerance to dental materials exclusively on the basis of the decision of a consultation (working group) and with the guaranteed ensuring of all necessary experts consultations was organized, besides the initially low efficiency of patients' treatment because of their insufficiently deep and un-coordinated examination was significantly increased;
- teaching the fundamentals of allergology to dentists was arranged at the Chair of Clinical Immunology & Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining of Vitebsk State Medical University;
- the system to monitor cases and assess the actions aimed at the improvement of the stomatologic aid to patients of Vitebsk region who complain of intolerance to dental materials was created.

Key words: dental materials, intolerance, program, stomatologic aid.

Непереносимость стоматологических материалов (НСМ) является важным клиническим состоянием с обостряющимися симптомами, прямо и косвенно влияющими на качество жизни [1-4]. В современной литературе не имеется данных по вопросам номенклатуры изучаемого патологического состояния, данная патология отсутствует в МКБ-10, а клинические признаки широко варьируют от местных проявлений воспалительного характера до отсутствия таковых у ряда пациентов.

Успешное совершенствование системы здравоохранения существенно затрагивает одну из важнейших ее составляющих – стоматологическую помощь пациентам с НСМ, что требует создания современных методик задействования медико-организационных резервов. Представляется целесообразным обоснование универсальных подходов для последующего их внедрения в учреждениях здравоохранения. Решение данной задачи диктуется также необходимостью разработки методов организации работы с пациентами с названной патологией в целях, прежде всего, улучшения качества лечебно-диагностического процесса и обоснования принятия эффективных управленческих решений в процессе применения организационных технологий, базирующихся на принци-

пах доказательной медицины [5-7].

Поэтому главными компонентами предлагаемых оценок являются организационные блоки разработанной технологии, что особенно актуально в условиях дефицита финансирования.

Научная работа по разработке и внедрению методов повышения эффективности стоматологической помощи пациентам с аллергическим и неуточненным стоматитом начата в 2009 году по инициативе главного врача Витебской областной стоматологической поликлиники В.В. Варганова (приказ по УЗ «Витебская областная стоматологическая поликлиника» № 274-а от 03.12.2009 г. «О мерах по улучшению диагностики и лечения пациентов с непереносимостью стоматологических материалов» с привлечением (по согласованию) сотрудников УО «Витебский государственный медицинский университет»).

Программа улучшения стоматологической помощи пациентам с НСМ на 2010-2016 гг. предусматривала создание условий для обследования пациентов, подготовки специалистов, разработки новых подходов и методов выявления специфической и неспецифической гиперчувствительности к компонентам стоматологических материалов, отвечающих

современным требованиям.

Цель работы – реализация программы улучшения стоматологической помощи пациентам с непереносимостью стоматологических материалов и оценка ее эффективности.

Результаты выявления медико-организационных резервов повышения эффективности стоматологической помощи пациентам с НСМ

Разработанная нами «Программа улучшения стоматологической помощи пациентам Витебской области с жалобами на непереносимость стоматологических материалов на 2010-2016 гг.» (авторы Карпук И.Ю., Варганов В.В.) включала 2 блока: организационно-практический и научно-практический.

Организационно-практический блок программы

В 2009 году начато сотрудничество между УО «Витебский государственный медицинский университет» (ВГМУ) и УЗ «Витебская областная стоматологическая поликлиника» (ВОСП) по оказанию медицинской помощи пациентам Витебской области с жалобами на НСМ. Совместная работа была организована в рамках темы зарегистрированной НИР, которая определялась в соответствии с перечнем приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь, а именно согласно пункту 4 «Разработка новых лечебных, диагностических, профилактических и реабилитационных технологий, приборов и изделий медицинского назначения, лекарственных и иммунобиологических препаратов, клеточных и молекулярно-биологических технологий», подпункту 4.5 «Новые технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

Тема совместной научно-исследовательской работы: «Разработка методов диагностики аллергических реакций на металлы» зарегистрирована Белорусским Институтом системного анализа в Государственном реестре НИОК 09.01.2012 г., № государственной регистрации 20120015, срок выполнения – 2011-2013 гг.

На постоянной основе главврачом УЗ «ВОСП» совместно с доцентом УО «ВГМУ»

Карпуком И.Ю. осуществлялось координирование вопросов диагностики и лечения пациентов с НСМ. На первом этапе был организован мониторинг случаев возникновения НСМ в Витебской области за счет централизации работы с такими пациентами (головная организация УЗ «ВОСП»). Централизация была достигнута информированием главным внештатным стоматологом управления здравоохранения Витебского областного исполнительного комитета руководителей учреждений здравоохранения всех уровней, где оказываются стоматологические услуги, о том, что в случае возникновения НСМ у пациента его необходимо обследовать согласно разработанному нами алгоритму.

На втором этапе нами была организована работа с обращениями пациентов с НСМ, что позволило:

- подготовить персонал, имеющий опыт работы с такими пациентами;
- не допускать случаев недостаточно квалифицированного лечения пациентов;
- максимально оперативно решать вопросы комплексного обследования пациентов за счет координации работы сотрудников стоматологической поликлиники и других организаций.

Также был назначен ответственный сотрудник – заведующий ортопедическим отделением УЗ «ВОСП», который прошел специальное обучение по теме «Аллергические и иммунопатологические болезни в стоматологии» на кафедре клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ».

Были определены обязанности сотрудника, ответственного за работу с пациентами с жалобами на НСМ:

1. Оценивать соответствие ортопедических конструкций пациента требованиям МЗ РБ.
2. Постоянно повышать свою профессиональную грамотность в вопросах непереносимости зубопротезных материалов.
3. Координировать работу сотрудников всех отделений стоматологической поликлиники по обследованию пациентов с НСМ.
4. Координировать работу с сотрудниками профильных кафедр УО «ВГМУ» и других организаций.
5. Профессионально, компетентно вы-

ставлять окончательный диагноз. В каждом конкретном случае разбирать причины возникновения НСМ.

6. Вести мониторинг случаев НСМ по всей области.

7. Проверять медицинскую документацию на предмет тщательности сбора анамнеза (особенно общесоматическая патология, аллергоанамнез, кандидоз, гальваноз).

8. Вести себя максимально корректно и деонтологично, но при этом доводить до сведения пациента, что в случае возникновения НСМ пациент полностью оплачивает замену ортопедических конструкций на другие.

9. Собирать и записывать жалобы для последующего их сопоставления с жалобами на приеме у сотрудника кафедры (возможна их изменчивость).

10. Обмениваться мнениями с другими специалистами на предмет адекватности и честности пациента в отношении НСМ.

На третьем этапе для проведения специфического аллергообследования пациентов была осуществлена закупка реактивов, необходимых для выявления аллергии на стоматологические материалы за счет внебюджетных средств УЗ «ВОСП»:

Специальные аппликаторы – Finn Chamber on Scanpor (Epitest Ltd.Oy, Tulusa, Finland) на десять лунок для выполнения кожного аллерготестирования.

В качестве тестовых субстанций были приобретены соли металлов Cu^{2+} , Co^{2+} , Cr^{3+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Ti^{2+} , Zn^{2+} на вазелиновой основе (Epitest Ltd.Oy, Tulusa, Finland).

Все соли металлов, входящих в состав дентальных сплавов, были заказаны по каталогу SigmaAldrich Inc. В качестве тестовых субстанций были использованы 3% соли металлов Cu^{2+} , Co^{2+} , Cr^{3+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Ti^{2+} , Zn^{2+} на основе чистого медицинского вазелина (Pure Petrolatum, PP).

Для выявления IgE-антител к Ni-HSA, Cr-HSA, Co-HSA приобретена стандартная иммуноферментная тест-система фирмы EUROIMMUN (Германия).

На четвертом этапе было организовано обучение врачей-стоматологов основам аллергологии на кафедре клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ».

В ходе разработки мер по профилактике

снижения числа случаев непереносимости зубопротезных материалов, с целью повышения уровня подготовки врачей-стоматологов по аллергологии в стоматологической практике, нами было организовано обучение врачей-стоматологов по теме «Аллергические и иммунопатологические болезни в стоматологии» на кафедре клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ». За период с 2014 по 2016 гг. обучение прошли 72 врача-стоматолога, что создает условия улучшения качества лечения и профилактики НСМ в Витебской области.

В результате обучения врачи осваивают возможности лабораторной диагностики для выявления гиперчувствительности к компонентам стоматологических материалов, изучают основы патогенеза НСМ, обмениваются опытом, формируют единомышление. Кроме того, организация послевузовского обучения по повышению квалификации специалистов позволила сэкономить бюджетные средства на командировочные расходы сотрудников.

Также с целью повышения уровня подготовки врачей-стоматологов по проблеме НСМ было организовано проведение областных конференций с обязательным приглашением специалистов по проблеме НСМ из УО «ВГМУ» для освещения достигнутых результатов по данной проблеме, повышения квалификации специалистов.

За период 2010-2016 гг. были проведены 2 областные конференции по проблеме НСМ.

Таким образом, экономический эффект, в ходе реализации данного пункта программы, достигнут от снижения числа случаев НСМ за счет обучения и формирования профессиональной грамотности специалистов, а также за счет экономии командировочных расходов.

Пятым этапом был обоснован и введен пункт договора об оказании стоматологической помощи: в случае возникновения НСМ пациент полностью оплачивает замену ортопедических конструкций на другие. За ведущему ортопедическим отделением УЗ «ВОСП» было поручено контролировать, насколько доходчиво обсуждают врачи с пациентом пункт договора о переделке протеза за счет пациента в случае возникновения НСМ после протезирования.

Как показывает опыт, при возникновении НСМ пациенты часто перекладывают от-

ветственность на врача.

В случае отказа пациента сотрудничать и проходить весь объем обследований, предусмотренного алгоритмом, необходимо объяснить пациенту, что материалы для зубопротезирования проходят биологическое тестирование, и они безвредны, а реакция организма пациента связана с его индивидуальной гиперчувствительностью, т.е. болезнью.

В случае, если НСМ является проявлением общесоматической патологии, необходимо основательно обследоваться, установить фоновую патологию и пройти лечение у соответствующего специалиста.

Исходя из нашего опыта понятное разъяснение пациенту данного пункта способствовало уменьшению жалоб, связанных с НСМ протезов, у 81 (13%) из 624 обратившихся по поводу НСМ пациентов.

Шестым пунктом программы была организация 5 литейных лабораторий в г.п.: Бешенковичи, Глубокое, Сенно, Толочин и Докшицы за период с 2010 по 2016г.

Это создало условия для явно намеченной тенденции к увеличению доли современных ортопедических конструкций и снижению числа НСМ (табл. 1).

Научно-практический блок программы

Седьмым пунктом программы явилось то, что для более углубленного проведения научных исследований и раскрытия новых, соответствующих современным представлениям, иммуно-патогенетических механизмов непереносимости зубопротезных материалов нами был получен грант в соответствии с договором № ВТ-13 от 01 июля 2013 г. с Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований и Витебским областным исполнительным комитетом для выполнения темы «Иммуно-патогенетические механизмы непереносимости зубопротезных материалов и методы их выявления». Сроки выполнения: начало 01.07.2013 г. окончание 1.12.2014 г., № госрегистрации 20132272 от 30.10.13 г.

Это позволило разработать и внедрить новые методы выявления гиперчувствительности к компонентам дентальных сплавов:

1. Аппликационные пробы на вазелин-ланолиновой основе, благодаря чему нам практически удалось избежать раздражающего действия солей металлов на кожу за счет равномерного распределения солей металлов в ланолине [8].

2. Метод по определению выброса ионов калия из лейкоцитов РЖ до и после провокационной пробы с солями металлов, используемыми в виде водных растворов [9].

3. Трансбуккальный способ диагностики аллергии и неспецифической гиперчувствительности. Реализация данного способа достигается за счет того, что определяется прирост концентрации пероксидазы в РЖ после провокационной пробы с солями металлов [10].

4. Метод определения сенсибилизации лейкоцитов с использованием реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов [11].

Внедрение вышеуказанных методов позволило выявить, что наиболее аллергенным компонентом дентальных сплавов является никель [12]. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы и соответствуют законодательству Европейского Союза. На врачебной конференции УЗ «ВОСП» было принято решение об использовании для изготовления ортопедических конструкций сплава «REMANIUM® 2000», учитывая тот факт, что он не вызывает аллергии, имеет относительно невысокую стоимость и сопоставим по качеству и удобству в работе с аналогами, содержащими никель.

Восьмым пунктом программы мы провели анализ доли (каждый год к предыдущему %) современных ортопедических конструкций по отношению к штампованно-паянным в Витебской области.

За счет административного ресурса и организации 5 литейных лабораторий в районах за отчетный период:

– доля бюгельных съемных протезов от

Таблица 1 – Количество литейных установок (лабораторий) в Витебской области

Год	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Количество литейных установок	12	14	14	15	15	16	17

всех частичных была увеличена в 2,2 раза;

– доля металлокерамических (МК), цельнолитых (ЦЛ) одиночных коронок от всех одиночных коронок возросла в 1,74 раза;

– доля МК, ЦЛ мостовидных протезов от всех мостовидных протезов – в 1,91 раза (табл. 2).

Результативность и влияние принятых мер и число случаев НСМ оценивали с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена, проводя статистическую обработку результатов исследования с использованием прикладной программы Statistica 10.0 (табл. 3).

В ходе анализа было выявлено наличие сильной обратной корреляции между показателями: «Доля бюгельных съемных протезов от всех частичных (%)» и показателями «% случаев непереносимости от числа лиц, закон-

чивших ортопедическое лечение» ($R=-0,83$; $p<0,001$).

Показатель «Число повторных случаев непереносимости» находился в обратной сильной зависимости от количественных измерений:

– доли бюгельных съемных протезов от всех частичных (%) ($R=-0,82$; $p\leq 0,001$);

– количества изготовленных МК, ЦЛ одиночных коронок» ($R=-0,82$; $p\leq 0,001$);

– доли МК, ЦЛ одиночных коронок от всех одиночных коронок ($R=0,82$; $p\leq 0,001$);

– количества изготовленных МК, ЦЛ мостовидных протезов ($R=-0,94$; $p\leq 0,001$);

– количества литейных установок ($R=-0,99$; $p\leq 0,001$).

При этом число повторных случаев непереносимости напрямую сильно зависело от:

Таблица 2 – Доля современных ортопедических конструкций от всех протезов (%)

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Доля бюгельных съемных протезов от всех частичных (%)	5,87	5,53	5,15	7,78	10,9	12,93	12,6
Доля МК, ЦЛ одиночных коронок от всех одиночных коронок	14,53	18,3	17,7	17,23	23,5	25,34	28,22
Доля МК, ЦЛ мостовидных протезов от всех мостовидных протезов (%)	12,38	15,4	14,94	15,75	21,9	23,6	23,84

Таблица 3 – Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между изучаемыми параметрами

	Число случаев непереносимости	% случаев непереносимости от числа лиц, закончивших ортопедическое лечение	Число повторных случаев непереносимости
Доля бюгельных съемных протезов от всех частичных (%)	-1,00000	-0,828571*	-0,82857*
Изготовлено несъемных протезов (одиночных коронок, мостовидных протезов)	0,60000	0,142857	0,77143
Доля штампованно-паянных протезов от всех несъемных протезов в %	0,71429	0,371429	0,94286*
Изготовлено одиночных коронок (всего)	0,60000	0,257143	0,82857*
Изготовлено МК, ЦЛ одиночных коронок	-0,54286	-0,257143	-0,82857*
Доля МК, ЦЛ одиночных коронок от всех одиночных коронок	-0,54286	-0,257143	-0,82857*
Изготовлено мостовидных протезов всего	0,82857*	0,542857	0,82857*
Изготовлено МК, ЦЛ мостовидных протезов	-0,71429	-0,371429	-0,94286*
Доля МК, ЦЛ мостовидных протезов от всех мостовидных протезов (%)	-0,82857*	-0,428571	-1,00000
Количество литейных установок	-0,81168*	-0,405840	-0,98561*

Примечание: * – $p<0,05$.

- общего количества изготовленных одиночных коронок ($R=0,83$; $p \leq 0,001$)
- общего количества изготовленных мостовидных протезов ($R=0,82$; $p \leq 0,001$).
- доли штампованно-паянных протезов от всех несъемных протезов.

Для оценки эффективности оказания медицинской помощи пациентам с НСМ нами разработан индекс соотношения современных ортопедических конструкций к штампованно-паянным/число случаев НСМ.

$$\text{ИЭМП} = \frac{\text{ОЧП}}{(\text{ОЧП} - \text{ОЧПП})} \times 100\%$$

где:

ИЭМП – индекс эффективности оказания медицинской помощи пациентам с НСМ;

ОЧП – общее число пациентов с жалобами на НСМ;

ОЧПП – число пациентов с повторно возникшими жалобами на НСМ в течение 1 года после протезирования.

Интерпретация индекса:

80-90% – низкая эффективность оказания медицинской помощи пациентам с НСМ;

90-95% – средняя эффективность оказания медицинской помощи пациентам с НСМ;

95-100% – высокая эффективность оказания медицинской помощи пациентам с НСМ.

Нами постоянно определялась эффективность проводимых мероприятий путем оценки тенденции к снижению или увеличе-

нию числа случаев НСМ.

Сведения о случаях возникновения НСМ вносились в специальный «Журнал регистрации пациентов с жалобами на непереносимость стоматологических материалов», находящийся у заведующего ортопедическим отделением УЗ «ВОСП».

Анализ динамики показателей ИЭМП в Витебской области за период с 2010 по 2016 годы выявил низкую эффективность оказания медицинской помощи пациентам с НСМ, в 2014 -2015 гг. достигнута средняя эффективность, а в 2016 году – высокая эффективность оказания медицинской помощи пациентам с НСМ (рис. 1).

Таким образом, мероприятия программы на 2010-2016 годы выполнены полностью. Реализация «Программы улучшения стоматологической помощи пациентам Витебской области с жалобами на непереносимость стоматологических материалов на 2010-2016 годы» позволила преодолеть неблагоприятные тенденции в эпидемиологии НСМ.

Заключение

Впервые в Республике Беларусь и среди стран СНГ разработана и реализована программа стоматологической помощи пациентам с непереносимостью стоматологических материалов.

За период реализации программы:

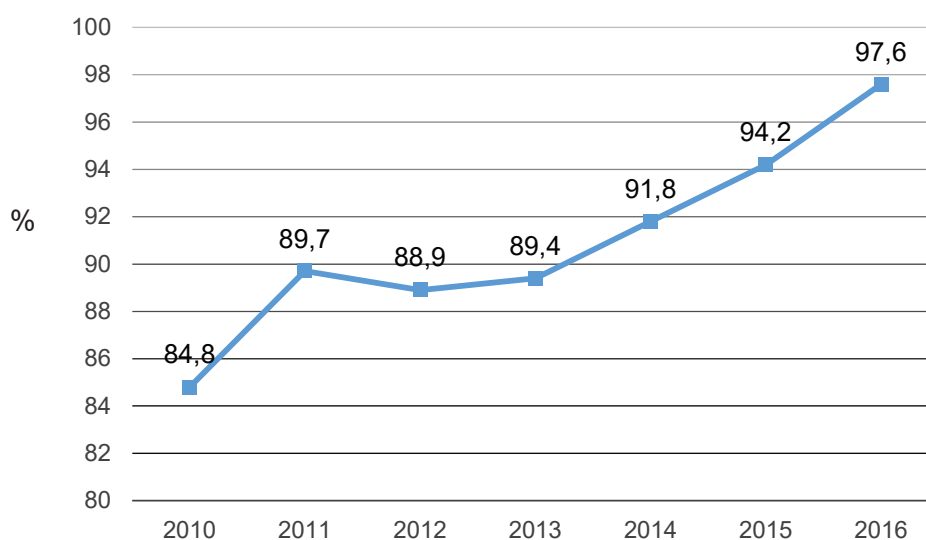


Рисунок 1 – Динамика индекса эффективности оказания медицинской помощи пациентам с НСМ в Витебской области за период с 2010 по 2016 гг.

- организован мониторинг случаев непереносимости стоматологических материалов;
- организовано аллергообследование пациентов с непереносимостью стоматологических материалов на кафедре клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет», расположенной на базе УЗ «Витебская областная клиническая больница»;
- внедрены методы диагностики, которые позволяют значительно сократить время выявления стоматологических причин непереносимости стоматологических материалов;
- организовано контролируемое лечение пациентов с непереносимостью стоматологических материалов исключительно на основании решения консилиума (рабочей группы) и с гарантированным обеспечением консультаций необходимых специалистов (терапевта, невролога), а также существенно повышена исходно низкая эффективность лечения пациентов из-за недостаточно углубленного и нескоординированного обследования;
- организовано обучение врачей-стоматологов основам аллергологии на кафедре клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет»;
- создана система мониторинга случаев и оценки мероприятий, направленных на улучшение стоматологической помощи пациентам Витебской области с жалобами на непереносимость стоматологических материалов.

Финансирование в рамках гранта в соответствии с договором № ВТ-13 от 01 июля 2013 г. с Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований и Витебским областным исполнительным комитетом для выполнения темы «Иммуно-патогенетические механизмы непереносимости зубопротезных материалов и методы их выявления» Сроки выполнения: начало 01.07.2013 г. окончание 1.12.2014 г., № госрегистрации 20132272 от 30.10.13 г.

Литература

1. Наумович, С. А. Характеристика гуморальных факторов иммунитета у пациентов с жалобами на неблагоприятное действие дентальных сплавов / С. А. Наумович, П. Л. Титов // Современ. стоматология. – 2005. – № 1. – С. 48–51.
2. Лебедев, К. А. Непереносимость зубопротезных материалов / К. А. Лебедев, А. В. Митронин, И. Д. Понякина. – М. : Либроком, 2010. – 208 с.
3. Титов, П. Л. Оценка сенсибилизации организма к ионам металлов *in vivo* у лиц с предполагаемым неблагоприятным локальным воздействием дентальных сплавов / П. Л. Титов // Белорус. мед. журн. – 2004. – № 4. – С. 89–92.
4. Dental metal allergy in patients with oral, cutaneous, and genital lichenoid reactions / L. A. Scalf [et al.] // Am. J. Contact Dermat. – 2001 Sep. – Vol. 12, N 3. – P. 146–150.
5. Merget, R. Immediate type allergies due to metal compounds: platinum salts / R. Merget, V. van Kampen, T. Braning // Pneumologie. – 2003. – Vol. 57, N 10. – P. 606–611.
6. Van Kampen, V. Immediate type allergies due to metal - nickel / V. Van Kampen, R. Merget, T. Bruning // Pneumologie. – 2003 Nov. – Vol. 57, N 11. – P. 667–670.
7. Величко, Л. С. Дифференциальная диагностика, профилактика и лечение гиперестезий полости рта / Л. С. Величко, Н. В. Ящиковский // Современ. стоматология. – 2012. – № 1. – С. 34–36.
8. Карпук, И. Ю. Применение вазелин-ланолиновой основы для диагностики аллергии на никель / И. Ю. Карпук // Вестн. ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 50–56.
9. Карпук, И. Ю. Выявление аллергии и гиперчувствительности к солям металлов путем определения уровня ионов калия в ротовой жидкости / И. Ю. Карпук, Д. К. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 3. – С. 21–30.
10. Трансбуккальный способ диагностики аллергии по увеличению пероксидазной активности в слюне / Д. К. Новиков [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – № 4. – С. 35–43.
11. Карпук, Н. А. Диагностика аллергии на металлические изделия в реакции алергениндуцированного повреждения лейкоцитов / Н. А. Карпук, И. Ю. Карпук // Мед. новости. – 2012. – № 6. – С. 75–76.
12. Карпук, Н. А. Анализ результатов диагностики аллергии на металлы различными методами *in vitro* и *in vivo* / Н. А. Карпук, И. Ю. Карпук // Вестн. ВГМУ. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 133–142.

Поступила 26.12.2016 г.

Принята в печать 13.02.2017 г.

References

1. Naumovich SA, Titov PL. The characteristic of humoral factors of immunity at patients with complaints to adverse effect of dental alloys. *Sovremen Stomatologiya*. 2005;(1):48-51. (In Russ.)
2. Lebedev KA, Mitronin AV, Ponyakina ID. Intolerance of dentoprosthetic materials. Moscow, RF: Librokom; 2010. 208 p. (In Russ.)
3. Titov PL. Organism sensibilization assessment to ions of in vivo metals at persons with alleged adverse local effect of dental alloys. *Belorus Med Zhurn*. 2004;(4):89-92. (In Russ.)
4. Scalf LA, Fowler JF Jr, Morgan KW, Looney SW. Dental metal allergy in patients with oral, cutaneous, and genital lichenoid reactions. *Am J Contact Dermat*. 2001 Sep;12(3):146-50.
5. Merget R, van Kampen V, Braning T. Immediate type allergies due to metal compounds: platinum salts. *Pneumologie*. 2003;57(10):606-11.
6. van Kampen V, Merget R, Bruning T. Immediate type allergies due to metal – nickel. *Pneumologie*. 2003 Nov;57(11):667-70. doi: 10.1055/s-2003-44261.
7. Velichko LS, Yashchikovskiy NV. Differential diagnostics, prophylaxis and treatment of hyperesthesias of an oral cavity. *Sovremen Stomatologiya*. 2012;(1):34-6. (In Russ.)
8. Karpuk IYu. Use Vaseline - a lanolin basis for diagnostics of an allergy to nickel. *Vestn VGMU*. 2015;14(4):50-6. (In Russ.)
9. Karpuk IYu, Novikov DK. Detection of an allergy and a hypersensitivity to salts of metals by determination of level of potassium ions in stomatic liquid. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2016;(3):21-30. (In Russ.)
10. Novikov DK, Novikov PD, Karpuk IYu, Lazarenko LL, Smirnova OV, Alyakhnovich NS. Transbuccal method for the diagnosis of allergy to increase the peroxidase activity in saliva. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2015;(4):35-43. (In Russ.)
11. Karpuk NA, Karpuk IYu. Diagnosis of Allergy to metal products in the reaction allergeninduced damage of leukocytes. *Med Novosti*. 2012;(6):75-6. (In Russ.)
12. Karpuk NA, Karpuk IYu. Analysis of the diagnosis results of Allergy to metals by various methods in vitro and in vivo. *Vestn VGMU*. 2012;11(2):133-42. (In Russ.)

Submitted 26.12.2016

Accepted 13.02.2017

Сведения об авторах:

Карпук И.Ю. – к.м.н., доцент, докторант кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Глушанко В.С. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Варганов В.В. – главный врач, Витебская областная стоматологическая поликлиника.

Information about authors:

Karpuk I.Y. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, doctoral candidate of the Chair of Clinical Immunology & Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Glushanko V.S. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Public Health & Health Service, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Varganov V.V. – head doctor of Vitebsk Regional Dental Polyclinic.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210029, ул. Правды, д. 66, кв. 112. E-mail: ikarpuk@mail.ru – Карпук Иван Юрьевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210029, Vitebsk, 66 Pravdy str., 112. E-mail: ikarpuk@mail.ru – Ivan Y. Karpuk.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИСАХАРИДОВ ПАРМЕЛИИ ЖЕМЧУЖНОЙ СЛОЕВИЩ

ПИНКЕВИЧ В.А., КИСЛИЧЕНКО А.А., НОВОСЕЛ Е.Н., КИСЛИЧЕНКО В.С.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №1. – С. 111-116.

THE STUDY OF PARMELIA THALLUSES POLYSACCHARIDES

PINKEVYCH V.A., KYSLYCHENKO A.A., NOVOSEL E.N., KYSLYCHENKO V.S.

National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

Vestnik VGMU. 2017;16(1):111-116.

Резюме.

Целью данного исследования было изучение полисахаридов пармелии слоевищ.

Материал и методы. Объектом исследования служили измельченные пармелии слоевища. Экстракцию суммы водорастворимых полисахаридов из сырья проводили горячей водой. Для выявления полисахаридов использовали реакцию осаждения 96% этанолом. Количественное определение суммы водорастворимых полисахаридов проводили гравиметрическим методом. Из обезжиренного шрота выделяли отдельные фракции полисахаридов. Фракцию водорастворимых полисахаридов (ВРПС) получали экстракцией горячей водой. Пектиновые вещества (ПВ) извлекали смесью 0,5% растворов кислоты щавелевой и аммония оксалата (1:1), а гемицеллюлозу А (ГЦ А) и гемицеллюлозу Б (ГЦ Б) – 7% раствором гидроксида натрия. Результаты. При добавлении к 3-кратному объему 96% этанола водной вытяжки пармелии слоевищ образовывался коричневый аморфный осадок, что свидетельствовало о присутствии полисахаридов в исследуемой вытяжке. В результате количественного определения суммы водорастворимых полисахаридов было установлено, что их содержание в пармелии слоевищах составило $10,95 \pm 0,35\%$. При фракционировании полисахаридов выход фракции ВРПС составил $8,90 \pm 0,30\%$, ПВ – $12,32 \pm 0,42\%$, ГЦ А – $14,67 \pm 0,47\%$, ГЦ Б – $8,47 \pm 0,28\%$.

Закключение. В результате проведенных исследований было установлено содержание суммы водорастворимых полисахаридов пармелии слоевищ. Впервые выделены отдельные фракции полисахаридов и определено их количественное содержание. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения полисахаридных комплексов пармелии слоевищ с целью создания новых эффективных фитосредств.

Ключевые слова: лишайник, пармелия, полисахариды, пектиновые вещества, гемицеллюлоза.

Abstract.

Objectives. To study polysaccharides of *Parmelia* thalluses.

Material and methods. Crushed *Parmelia* thalluses were the object of the study. The extraction of the sum of water-soluble polysaccharides from the plant raw material was carried out by hot water. Precipitation reaction by 96% ethanol was used to detect polysaccharides. Quantitative determination of the sum of water-soluble polysaccharides in *Parmelia* thalli was made by the gravimetric method. Separate fractions of polysaccharides were isolated from the defatted extraction cake. The fraction of water-soluble polysaccharides (WSPS) was obtained by hot water extraction. Pectin was extracted using the mixture of 0,5% solutions of oxalic acid and ammonium oxalate (1:1), and hemicellulose A (HC A) and hemicellulose B (HC B) – by means of 7% solution of sodium hydroxide.

Results. On adding to the aqueous extract of *Parmelia* thalluses the threefold volume of 96% ethanol the brown amorphous precipitate formed, which confirmed the presence of polysaccharides in the studied extract. As a result of the quantitative determination of the sum of water-soluble polysaccharides it was found, that their content in

Parmelia thalluses made up $10,95 \pm 0,35\%$. On fractionation the yield of different fractions of polysaccharides was the following: WSPS – $8,90 \pm 0,30\%$, pectin – $12,32 \pm 0,42\%$, HC A – $14,67 \pm 0,47\%$, HC B – $8,47 \pm 0,28\%$.

Conclusions. The content of the sum of water-soluble polysaccharides in *Parmelia* thalluses was determined as a result of the conducted studies. For the first time individual fractions of polysaccharides were isolated and their quantitative content was determined. The results obtained testify to the prospects of further study of polysaccharide complexes of *Parmelia* thalli in order to create new effective phytoremedies.

Key words: lichen, *parmelia*, polysaccharides, pectin, hemicellulose.

Полисахариды – природные углеводы, которые широко распространены в природе. Интерес к природным полисахаридам в последнее время возрастает в связи с тем, что они проявляют широкий спектр фармакологической активности – иммуномодулирующую, смягчающую, ранозаживляющую, противоязвенную, обволакивающую, отхаркивающую, слабительную, сорбирующую, детоксикационную, антибиотическую, противовоспалительную, противоопухолевую, антисклеротическую. Растворы декстрана используют в качестве заменителя плазмы крови. Многие из полисахаридов являются вспомогательными веществами в фармацевтическом производстве, выполняя роль наполнителей, стабилизаторов, эмульгаторов, пленко- и основообразователей [1]. В Украине успешно используют такие фитопрепараты на основе полисахаридов, как «Мукалтин», «Алтейка», «Алтемикс», «Плантаглюцид» [2].

Учитывая ценные фармакологические, пищевые и технические свойства полисахаридов, актуальным и перспективным является скрининг и исследование новых видов сырья, содержащих данный класс природных веществ.

Согласно литературным данным, лишайники имеют богатый и уникальный химический состав, в том числе и полисахаридный. Содержание их в слоевищах некоторых видов лишайников может достигать 80%. Они составляют основу оболочки гиф грибного компонента лишайника [1, 3-5].

Одним из представителей лишайников является пармелия жемчужная - *Parmelia perlata* (Huds.) Ach. семейства Пармелиевые - Parmeliaceae. Она распространена в дубовых, грабовых и буковых лесах Карпат, Кавказа, Дальнего Востока, Европы, Азии, Индии, Африки, Америки и Австралии. Растет на стволах и ветвях различных древесных пород, преимущественно лиственных, реже хвойных, а также

на скалах и камнях [6]. Пармелии слоевища содержат лишайниковые кислоты, полисахариды, хитин, аминокислоты, ферменты, фенольные соединения, жироподобные вещества, макро- и микроэлементы. Она проявляет антимикробное, антимикозное, противовирусное, иммуномодулирующее, противовоспалительное, обезболивающее, жаропонижающее, антипролиферативное, гиполипидемическое, гепатопротекторное, антиоксидантное, цитотоксическое и гастропротекторное действие [3-5, 7]. Пармелия входит в состав многих растительных препаратов, диетических добавок, сборов и фиточаёв. Так, например, комплексный индийский растительный препарат «Спеман», который применяется в терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы и простатита, содержит экстракт пармелии жемчужной [8].

Целью данного исследования было изучение полисахаридов пармелии слоевищ.

Материал и методы

Объектом исследования служили измельченные пармелии слоевища. Для обнаружения полисахаридов около 5 г сырья, измельченного до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм, помещали в колбу со шлифом вместимостью 250 мл и добавляли 75 мл воды. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и кипятили на водяной бане в течение 30 мин. Экстракцию повторяли еще 2 раза, используя каждый раз 50 мл воды. Водные извлечения объединяли, центрифугировали в течение 10 мин с частотой вращения 5000 об/мин и декантировали в колбу через 5 слоев марли, вложенную в стеклянную воронку и предварительно смоченную водой [9].

Для выявления полисахаридов в исследуемом сырье использовали реакцию с 96% этанолом, которую проводили по следующей методике: в мерный цилиндр вместимостью 25

мл помещали 10 мл 96% этанола и постепенно добавляли 2 мл исследуемой водной вытяжки.

Количественное определение суммы водорастворимых полисахаридов в измельченных пармелии слоевищах проводили гравиметрическим методом, используя методику Государственной фармакопеи Украины 2 издания: около 5 г (точная навеска) измельченного в порошок сырья помещали в колбу со шлифом вместимостью 250 мл, добавляли 75 мл воды и кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин. Извлечение охлаждали, центрифугировали со скоростью 5000 об/мин в течение 10 мин и декантировали в мерную колбу вместимостью 250 мл через 5 слоев марли, вложенную в стеклянную воронку и предварительно смоченную водой. Экстракцию повторяли 3 новыми порциями, по 50 мл каждая, воды, затем 25 мл воды, каждый раз проводя кипячение с обратным холодильником в течение 30 мин.

Каждую вытяжку охлаждали, центрифугировали со скоростью 5000 об/мин в течение 10 мин и декантировали в ту же мерную колбу. Фильтр промывали 10 мл 96% этанола и доводили объем раствора водой до метки.

25 мл полученного раствора помещали в центрифужную пробирку, добавляли 50 мл 96% этанола, перемешивали, нагревали на водяной бане при температуре 30°C в течение 5 мин, выдерживали в течение 1 ч и центрифугировали со скоростью 5000 об/мин в течение 30 мин. Надосадочную жидкость фильтровали под вакуумом при остаточном давлении 13-16 кПа через стеклянный фильтр ПОР16, предварительно высушенный при температуре 100-105°C до постоянной массы. Постоянную массу считали достигнутой, если разница между двумя последующими взвешиваниями после высушивания и 30 мин охлаждения в эксикаторе не превышала 0,0005 г.

Осадок количественно переносили на фильтр с помощью 15 мл смеси вода – 96% этанол (1:2) и последовательно промывали 10 мл 96% этанола, 15 мл ацетона, 15 мл этилацетата. Фильтр с осадком сушили на воздухе, затем высушивали до постоянной массы при температуре 100-105°C и взвешивали.

Содержание суммы водорастворимых полисахаридов, в пересчете на абсолютно сухое сырье, в процентах, вычисляли по формуле (1):

$$\frac{(m_1 - m_2) \times 100 \times 100}{m \times (100 - W)} \quad (1)$$

где:

m_1 – масса с осадком, в граммах;

m_2 – масса фильтра, в граммах;

m – масса навески испытуемого сырья, в граммах;

W – потеря в массе при высушивании сырья, в процентах [9-11].

Определение количественного содержания полисахаридных фракций проводили методом последовательного фракционного выделения полисахаридов. Из шрота, который остался после получения липофильной фракции, последовательно выделяли отдельные фракции полисахаридов: водорастворимые полисахариды (ВРПС), пектиновые вещества (ПВ), гемицеллюлозу А (ГЦ А) и гемицеллюлозу Б (ГЦ Б).

Для удаления спирторастворимых соединений 20 г (точная навеска) воздушно сухого шрота экстрагировали 200 мл 82% этанола при комнатной температуре в соотношении сырье-экстрагент 1:10 в течение 2 ч. Полученное извлечение фильтровали, снова заливали таким же объемом этанола и оставляли еще на 2 ч.

Оставшийся шрот высушивали, взвешивали и выделяли фракцию ВРПС. 18,6 г воздушно сухого шрота экстрагировали горячей водой в соотношении сырье-экстрагент 1:10 при нагревании в течение 1 ч при постоянном перемешивании. Экстракцию повторяли еще раз в описанных выше условиях. Полученные вытяжки объединяли и упаривали до 1/5 от первоначального объема. ВРПС осаждали трехкратным объемом 96% этанола при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 96% этанолом, этилацетатом, высушивали до постоянной массы и взвешивали. Получали фракцию ВРПС.

Из шрота, оставшегося после получения ВРПС, выделяли ПВ. Экстракцию проводили дважды смесью 0,5% растворов кислоты щавелевой и аммония оксалата (1:1) в соотношении сырье-экстрагент 1:20 при температуре 80-85°C в течение 2 ч. Полученные экстракты объединяли, концентрировали и ПВ осаждали трехкратным объемом 96% этанола. Полученный осадок отфильтровывали, промывали этанолом, этилацетатом, высушивали до постоянной массы и взвешивали. Получали фракцию ПВ.

ГЦ извлекали из шрота, оставшегося после выделения ВРПС и ПВ, двухразовой экстракцией 7% раствором натрия гидроксида в соотношении сырье-экстрагент 1:10 при комнатной температуре в течение 12 час. Щелочную вытяжку отфильтровывали. К полученной вытяжке добавляли кислоту уксусную ледяную до появления осадка. Осадок отфильтровывали, высушивали до постоянной массы и взвешивали. Получали фракцию ГЦ А. К фильтрату добавляли двукратный объем 96% этанола, при этом образовался осадок, который отфильтровывали, промывали этанолом, этилацетатом, высушивали до постоянной массы и взвешивали. Получали фракцию ГЦ Б [3, 9, 12, 13].

Содержание каждой полисахаридной фракции (ВРПС, ПВ, ГЦ А и ГЦ Б), в процентах, рассчитывали по формуле (2):

$$\frac{m_1 - m_2 \times 100}{m} \quad (2)$$

где:

m_1 – масса с осадком, в граммах;

m_2 – масса фильтра, в граммах;

m – масса навески испытуемого сырья, в граммах.

Статистическую обработку результатов проводили согласно статье Государственной фармакопеи Украины 2 издания «Статистический анализ результатов химического эксперимента» [14] с помощью программы Microsoft Excel 2010 для ОС Windows.

Результаты и обсуждение

При добавлении к 3-кратному объему 96% этанола водной вытяжки пармелии слоевищ образовывался коричневый аморфный осадок, что свидетельствовало о присутствии полисахаридов в исследуемой вытяжке.

Результаты определения количественного содержания суммы водорастворимых полисахаридов в пармелии слоевищах представлены в таблице 1.

В результате анализа было установлено, что содержание суммы водорастворимых полисахаридов в исследуемом сырье в пересчете на абсолютно сухое сырье составило $10,95 \pm 0,35\%$.

Результаты определения полисахаридных фракций пармелии слоевищ представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, фракция водорастворимых полисахаридов составила $8,90 \pm 0,30\%$, пектиновых веществ – $12,32 \pm 0,42\%$, гемицеллюлозы А – $14,67 \pm 0,47\%$ и гемицеллюлозы Б – $8,47 \pm 0,28\%$. Полученные экспериментальные данные показали, что в наибольшем количестве в сырье содержатся гемицеллюлоза А и пектиновые вещества.

Фракция ВРПС представляет собой аморфный порошок коричнево-буроватого цвета, хорошо растворяется в воде; ПВ – аморфный порошок беловато-коричневого цвета, растворяется в воде при нагревании с образованием слабвязкого раствора; ГЦ А – аморфный порошок коричневого цвета, ГЦ Б – аморфный порошок темно-коричневого цвета, хорошо растворяется в горячей воде и растворах щелочей.

Заключение

В результате проведенных исследований в пармелии слоевищах определено содержание суммы водорастворимых полисахаридов. Впервые выделены отдельные фракции полисахаридов и определено их количественное содержание. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения полисахаридных комплексов пармелии слоевищ с целью создания новых эффективных фитосредств.

Таблица 1 – Результаты количественного определения суммы водорастворимых полисахаридов в пармелии слоевищах

m	n	X_i	$X_{cp.}$	S^2	$S_{cp.}$	P	t (P, n)	Доверительный интервал	$\varepsilon, \%$
5	4	10,61	10,95	0,07817	0,12504	0,95	2,78	$10,95 \pm 0,35$	3,18
		10,74							
		10,95							
		11,16							
		11,28							

Таблица 2 – Результаты определения фракционного состава полисахаридов пармелии слоевищ

m	n	X _i	X _{ср.}	S ²	S _{ср.}	P	t (P, n)	Доверительный интервал	ε, %
Водорастворимые полисахариды									
5	4	9,19	8,90	0,05992	0,10947	0,95	2,78	8,90±0,30	3,42
		9,06							
		8,90							
		8,78							
		8,56							
Пектиновые вещества									
5	4	12,78	12,32	0,11373	0,15082	0,95	2,78	12,32±0,42	3,40
		12,54							
		12,32							
		12,11							
		11,93							
Гемицеллюлоза А									
5	4	15,14	14,67	0,14248	0,16881	0,95	2,78	14,67±0,47	3,20
		14,92							
		14,67							
		14,38							
		14,22							
Гемицеллюлоза Б									
5	4	8,75	8,47	0,05122	0,10121	0,95	2,78	8,47±0,28	3,32
		8,63							
		8,47							
		8,32							
		8,19							

Литература

1. Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. ради В. П. Черних. – 2-ге вид., переробл. і доповн. – Київ: Моріон, 2010. – 1632 с.
2. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]: інформ. фонд. – Режим доступу: <http://www.drlez.kiev.ua/>.
3. Колісник, Ю. С. Полісахариди та органічні кислоти трави грициків звичайних / Ю. С. Колісник, В. С. Кисличенко, В. Ю. Кузнецова // Фітотерапія. – 2013. – № 1. – С. 55–58.
4. Щербакова, А. И. Биологически активные вещества лишайников / А. И. Щербакова, А. В. Коптина, А. В. Канарский // Изв. ВУЗов. Лес. журн. – 2013. – № 3. – С. 7–16.
5. Sharma, A. K. Phytochemical constituents from different species of *Parmelia* genus: A review / A. K. Sharma, M. C. Sharma, M. P. Dobhal // Der. Chemica Sinica. – 2013. – Vol. 4, N 1. – P. 1–11.
6. Определитель лишайников СССР / сост. Е. Г. Копачевская. – Л.: Наука, 1971. – Вып. 1: Пертузариевые, Леканоровые, Пармелиевые. – 412 с.
7. *Parmeliaceae* family: phytochemistry, pharmacological potential and phylogenetic features / M. P. Gomez-Serranillos [et al.] // RSC Adv. – 2014. – Vol. 4. – P. 59017–59047.
8. Эректильная дисфункция: преимущества и недостатки регуляторов растительного происхождения / Д. М. Андреева [и др.] // Эффектив. фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2016. – № 2. – С. 24–31.
9. Кацуба, І. К. Дослідження полісахаридів мати-й-мачухи / І. К. Кацуба, О. М. Новосел, В. С. Кисличенко // Укр. мед. альм. – 2013. – Т. 16, № 4. – С. 25–27.
10. Державна Фармакопея України: у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Харків: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2014. – Т. 3. – 732 с.
11. Кисличенко, В. С. Визначення суми водорозчинних полісахаридів у сланах пармелії перлинової / В. С. Кисличенко, В. О. Пінкевич, О. М. Новосел // Фармація ХХІ століття: тенденції та перспективи: матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, (Харків, 13–16 верес. 2016 р.): у 2 т. – Харків: НФаУ, 2016. – Т. 1. – С. 84.
12. Ананьїна, Н. А. Полісахариди клубней георгини простой (*Dahlia single* L.) / Н. А. Ананьїна, О. А. Андреева, Э. Т. Оганесян // Химия растит. сырья. – 2008. – № 2. – С. 135–136.
13. Бурлака, І. С. Дослідження полісахаридів та органічних кислот кунічника звичайного та щучника дернистого / І. С. Бурлака, В. С. Кисличенко, В. В. Поздняков // Укр. мед. альм. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 51–52.
14. Державна Фармакопея України: у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Харків: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2015. – Т. 1. – 1128 с.

Поступила 08.11.2016 г.

Принята в печать 13.02.2017 г.

References

1. Chernykh OP, red. Farmatsevtichna entsiklopediia. 2-ge vid pererobl i dopovn. Kiev, Ukraine: Morion; 2010. 1632 p. (In Ukr.)
2. State register of medicines of Ukraine [Elektronnyi resurs]: inform fond. Rezhim dostupu: <http://www.drlz.kiev.ua/>. (In Ukr.)
3. Kolisnik YuS, Kislichenko VS, Kuznetsova VYu. Polysaccharides and organic acids of a grass of a shepherd's bag. Fitoterapiia. 2013;(1):55-8. (In Ukr.)
4. Shcherbakova AI, Koptina AV, Kanarskiy AV. Biologically active agents of lichens. Izv VUZov Les Zhurn. 2013;(3):7-16. (In Russ.)
5. Sharma AK, Sharma MC, Dobhal MP. Phytochemical constituents from different species of Parmelia genus: A review. Der Chemica Sinica. 2013;4(1):1-11.
6. Kopachevskaya EG, sost. Determinant of lichens of the USSR. Leningrad, RF: Nauka; 1971. Vyp 1: Pertuzarijevy Lekanorovy Parmelievy. 412 p. (In Russ.)
7. Gomez-Serranillos MP, Fernandez-Moriano C, Gonzalez-Burgos E, Divakar PK, Crespo A. Parmeliaceae family: phytochemistry, pharmacological potential and phylogenetic features. RSC Adv. 2014;4:59017-47.
8. Andreeva DM, Lesiovskaya EE, Marchenko SD, Savateeva-Lyubimova TN, Sivak KV, Stosman KI. Erectile dysfunction: advantages and disadvantages of regulators of plant origin. Effektiv Farmakoterapiia Urologiia Nefrologiia. 2016;(2):24-31. (In Russ.)
9. Katsuba IK, Novosel OM, Kislichenko VS. The study of polysaccharides from the coltsfoot. Ukr Med Al'm. 2013;16(4):25-7. (In Ukr.)
10. Derzh Sluzhba Ukraïni z Lik Asobiv, Ukr Nauk Farmakop Tsentrl Iakosti Lik Zasobiv. State Pharmacopoeia of Ukraine: u 3 t. 2-ge vid. Kharkiv, Ukraïna: Ukr nauk farmakop tsentrl iakosti lik. zasobiv; 2014. T 3. 732 p. (In Ukr.)
11. Kislichenko VS, Pinkevich VO, Novosel OM. Analysis of the amount of water-soluble polysaccharides in Parmelia perlata thalli. V: Farmatsiia XXI stolittia: tendentsii ta perspektivi: material VIII Nats. z'ïzdu farmatsevtiv Ukraïni (Kharkiv 13-16 veres 2016 r); u 2 t. Kharkiv, Ukraïna: NfaU; 2016. T 1. P. 84. (In Ukr.)
12. Anan'ina NA, Andreeva OA, Oganesyan ET. Polysaccharides of the tubers of simple dahlias (Dahlia single L.). Khimiia Rastit Syr'ia. 2008;(2):135-6. (In Russ.)
13. Burlaka IS, Kislichenko VS, Pozdnyakov VV. Research of polysaccharides and organic acids of a veynik usual and shchuchnik turf. Ukr Med Al'm. 2011;14(3):51-2. (In Ukr.)
14. Derzh Sluzhba Ukraïni z Lik Asobiv, Ukr Nauk Farmakop Tsentrl Iakosti Lik Zasobiv. State Pharmacopoeia of Ukraine: u 3 t. 2-ge vid. Kharkiv, Ukraïna: Ukr nauk farmakop tsentrl iakosti lik. zasobiv; 2015. T 1. 1128 p. (In Ukr.)

Submitted 08.11.2016

Accepted 13.02.2017

Сведения об авторах:

Пинкевич В.А. – студентка 4 курса фармацевтического факультета, Национальный фармацевтический университет;

Кисличенко А.А. – к.ф.н., доцент кафедры фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет;

Новосел Е.Н. – к.ф.н., доцент кафедры химии природных соединений, Национальный фармацевтический университет;

Кисличенко В.С. – д.ф.н., профессор, заведующая кафедрой химии природных соединений, Национальный фармацевтический университет.

Information about authors:

Pinkevych V.A. – the fourth - year pharmaceutical student, National University of Pharmacy;

Kyslychenko A.A. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor of the Chair of Pharmacognosy, National University of Pharmacy;

Novosel E.N. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor of the Chair of Chemistry of Natural Compounds, National University of Pharmacy;

Kyslychenko V.S. – Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor, head of the Chair of Chemistry of Natural Compounds, National University of Pharmacy.

Адрес для корреспонденции: Украина, 61168, г. Харьков, ул. Валентиновская, 4, Национальный фармацевтический университет, кафедра химии природных соединений. E-mail: cnc@nuph.edu.ua – Кисличенко Виктория Сергеевна.

Correspondence address: Ukraine, 61168, Kharkov, 4 Valentinovskaya str., National University of Pharmacy, Chair of Chemistry of Natural Compounds. E-mail: cnc@nuph.edu.ua – Viktoriya S. Kyslychenko.

К ЮБИЛЕЮ ВЛАДИМИРА МИХАЙЛОВИЧА КОЗИНА 70 лет со дня рождения



14 февраля 2017 года исполнилось 70 лет доктору медицинских наук, профессору, врачу-дерматовенерологу высшей категории Владимиру Михайловичу Козину.

Владимир Михайлович родился в местечке Журавичи Гомельской области в семье военнослужащего. Главой этой большой и дружной семьи, где, кроме Владимира, росли еще две сестры – Маргарита и Тамара, был человек замечательно сильного характера, воли и мужества – отец Михаил Егорович, кадровый военный, подполковник, участник Великой Отечественной войны. Дисциплинированность, добросовестность, упорство в достижении цели – эти присущие сыну качества, несомненно, унаследованы от отца. А исключительное трудолюбие, скромность и тактичность – наследство матери Анной Семеновны, работавшей в детском саду и окружавшей теплом, заботой и требовательным вниманием своих детей. Все они получили высшее образование. Сестра Маргарита, как и брат, посвятила себя медицине и работает акушером-гинекологом, сестра Тамара преподаёт русский язык и литературу.

Поступлению в Витебский государственный медицинский институт предшествовали отличная учеба в школе, которую Владимир успешно совмещал с активными занятиями легкой и тяжелой атлетикой. Студенческие годы ознаменовались не только успешной учебой и активной работой в студенческом научном обществе, но и судьбоносной встречей. С женой Александрой Георгиевной они идут по жизни вместе со 2-го институтского курса. Помощь и поддержка жены, уют и тепло домашнего очага – такие же ценные составляющие профессионального успеха, как и одаренность, работоспособность и исключительные деловые качества Владимира Михайловича.

После окончания в 1971 году медицинского института и присвоения квалификации врача по специальности «лечебное дело» Владимир Михайлович два года учился в клинической ординатуре на кафедре кожных и венерических болезней, с которой связана вся его последующая профессиональная деятельность. Здесь пройдены все ступени научной карьеры, начиная с должности старшего лаборанта с 1973 по 1976 годы до профессора кафедры дерматовенерологии, которым он является с 2001 года по настоящее время.

В 1977 году В.М. Козин под руководством профессоров Л.И. Богдановича и А.А. Чиркина защитил кандидатскую диссертацию, посвященную проблеме лечения больных нейродермитом с помощью ультразвуковой терапии – ультрафонофореза. Тогда это была первая в стране дис-



Кафедра кожных и венерических болезней ВГМИ, 1975 г.

сертация с новым методом лечения заболеваний кожи, который сочетал применение ультразвукового метода и местных лекарственных препаратов. С 1981 года В.М. Козин - ассистент, а с 1991 года – доцент кафедры дерматовенерологии Витебского государственного медицинского университета. В 2001 году он защитил докторскую диссертацию, тему которой составили вопросы иммуногенеза и роли липидного обмена в механизме развития псориаза, и методы рациональной терапии заболевания, а в 2003 году ему было присвоено ученое звание профессора.

Основные научные направления работы В.М. Козина - физиобальнеотерапия хронических дерматозов, обоснование применения ультрафонофореза кортикостероидов при простом хроническом лишае; установление взаимосвязи нарушений липидтранспортной системы и системы иммунитета у пациентов с псориазом и их эффективная коррекция гепарином и бальнеопроцедурами растворимым продуктом переработки торфа – оксидатом торфа; иммунокоррекция ронколейкином рецидивирующих форм генитального хламидиоза и герпеса.

Профессор Козин В.М. является постоянным участником и докладчиком на республиканских съездах, международных конференциях по дерматовенерологии. За годы работы им было опубликовано 186 работ, в том числе в моноавторстве популярные среди студентов учебные и учебно-методические пособия и важные для практической медицины монографии, такие как



В.М. Козин с группой студентов, 1979 г.

«Клинико-диагностические симптомы, феномены, признаки кожных и венерических заболеваний» (1997), «Наружная фармакотерапия дерматозов» (1997), «Дерматология: учебное пособие» (1999), «Псориаз (вопросы патогенеза, клиники, терапии)» (2007), «Дерматологические болезни: учебно-методическое пособие» (2010). Профессор В.М. Козин является соавтором учебного руководства «Кожные и венерические болезни», который выдержал три издания (2006, 2009, 2013), а также учебных пособий «Фотодерматология» (2015), «Сифилис» (2016), «Дерматологические болезни и инфекции, передаваемые половым путем» (2016).



Профессор В.М. Козин на практических занятиях, 2014 г.



В.М. Козин в кругу семьи.

Активную научную работу профессор В.М. Козин сочетает с плодотворной преподавательской деятельностью. Он состоит членом двух специализированных Советов по защите диссертаций ВГМУ, подготовил трех кандидатов медицинских наук и является научным руководителем 3-х выполняемых в настоящее время кандидатских диссертаций.

Научная педагогическая и практическая деятельность профессора Владимира Михайловича Козина получила высокую оценку и признание. Он отмечен знаком Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Отличник здравоохранения» (1984), удостоен звания «Человек года Витебщины» в номинации «Образование, наука» (2011), награжден медалью Франциска Скорины (2012). 9 июня 2016 года за выдающиеся заслуги и плодотворную работу в области национальной дерматовенерологии профессор В.М. Козин был избран Почетным членом Белорусской общественной организации дерматовенерологов и косметологов.

Коллектив кафедры дерматовенерологии ВГМУ сердечно поздравляет профессора Владимира Михайловича Козина с юбилеем, выражает ему свое глубочайшее уважение и бесконечную признательность за многолетнюю высококлассную научную и педагогическую работу на кафедре и надеется на дальнейшее плодотворное сотрудничество.

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ В ВГМУ (К ЮБИЛЕЮ СТУДЕНЧЕСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА)

ЩАСТНЫЙ А.Т., СУШКОВ С.А., ЛУД Н.Г., СОБОЛЕВСКАЯ И.С.

Витебский медицинский институт организован в 1934 году. Из воспоминаний профессоров Г.А. Медведевой и В.М. Величенко, окончивших институт в 1940 г., в довоенный период студенческого научного общества как единой студенческой организации не существовало. В процессе организации кафедр института, их становления образовывались группы студентов-активистов, которые под руководством преподавателей участвовали в выполнении научных работ, выступали с результатами своих исследований. Наиболее ярко проявили себя студенты Н. Арсентьев, В. Величенко, М. Винокурова, А. Котович, Г. Медведева, Ф. Стеклова, З. Хрулев и др. Так, во втором томе трудов ВМИ (1939 г.) напечатана статья студентки Г. Медведевой «О выделении нейрогуморов с поверхности регенерируемого конца нерва». Впоследствии такие студенты, как В. Величенко, Г. Медведева, стали профессорами, заведующими кафедрами и внесли большой вклад в развитие белорусской науки.

В декабре 1947 года из разрозненных студенческих научных кружков организовано студенческое научное общество, принят Устав СНО, введены членские билеты и учетная документация. В состав СНО входили 75 человек. Первым председателем Совета общества был избран студент 4-го курса Г. Богданович. Научным руководителем СНО стал профессор П.Н. Маслов. В последующие годы председателями студенческого научного общества избирались Д. Маслаков (1949), В. Никитин (1950), Т. Аксенова (1952), Л. Супрун (1953), И. Юпатов (1956), Ю. Родионов (1960), Л. Козлов (1961), Б. Садиков (1962), М. Канаш (1963), В. Вазило (1966), В. Батов (1967), Н. Луд (1969), В. Кожар (1975), В. Семенов (1980), А. Карпицкий (1987), Г. Сапко (1989), И. Борисов (1994), М. Конорев (1997), Т. Оленская (1998), И. Штурич (2000), И. Самсонова (2001), В. Косинец (2005), О. Матющенко (2008), А. Жучок (2010), Ю. Беспалов (2011), И. Соболевская (2015).

Научными руководителями СНО были профессора П.Н. Маслов (1947), Л.Н. Гольдман (1949), К.Н. Маркузе (1950), И.Б. Олешкевич (1953), Н.В. Виноградов (1961), Л.И. Богданович (1963), Н.Г. Луд (с 1975 г. заместитель и с 1988 г. научный руководитель).

Девизом первых кружковцев стали слова академика И.П. Павлова: «Приучайте себя к сдержанности, терпению. Научитесь делать черную работу в науке...».

24 апреля 1948 года состоялась первая студенческая научная конференция института, которой предшествовала большая организационная работа. На конференции было заслушано 11 докладов.

Ежегодно в СНО вливались новые энтузиасты, росло число кружков, улучшалось качество работ. В 1951-52 учебном году в 17 студенческих научных кружках работали 224 человека, в 1963-64 учебном году в 35 кружках - 500, в 1973-74 учебном году при всех кафедрах института в студенческих научных кружках насчитывалось 1405 студентов, или 61,5% от общего числа занимающихся в институте, в 1980 году - 1715 (70%). С 1996-97 учебного года студенческие научные кружки при всех кафедрах университета активизировали работу, в них занималось 450 студентов, в 1997-98 учебном году - 693, или 40,4% от количества студентов дневной формы обучения, а в 2004-2005 учебном году - 1503 студента, или 87% от обучающихся в вузе.

Основной формой отчета студентов о своей работе в научном кружке за все годы существования СНО были выступления с докладами на итоговых студенческих научных конференциях. С конца 70-х годов и по настоящее время день проведения студенческой научной конференции объявляется Днем науки с отменой практических занятий и обязательным присутствием на за-

седании одной из секций. С 1987 года в университете проводятся совместные конференции молодых ученых и студентов с изданием сборников научных работ. С 2001 года ежегодно проводятся международные студенческие конференции.

С 1963 года СНО стало регулярно участвовать в республиканских смотрах-конкурсах на лучшую студенческую работу. В 1964 году студенты А. Чиркин, Б. Садиков, Г. Туркевич, И. Галендо были награждены дипломами Министерства высшего образования республики за успешные научные исследования. В последующие годы росла активность кружковцев, все больше интересных научных работ представлялось на республиканский конкурс: в 1971 г. – 32 работы, в 1975 г. – 120 работ, в 1976 г. – 150 работ. По итогам конкурса 1976 года институт занял почетное 3-е место среди всех высших учебных заведений республики. Количество лауреатов республиканского конкурса среди студентов выросло с 16 человек в 1971 году до 126 в 1979 году. За 70-е годы 902 студента были награждены дипломами Минвуза республики за лучшие студенческие работы. В 1997 году студентами ВГМИ оформлено и направлено на республиканский конкурс 20 работ (в 1996 году - 12 работ), а авторы 17-ти из них награждены Дипломами Министерства образования и науки Республики Беларусь. При этом дипломы I степени получили авторы 5 работ. В последующие годы количество направляемых на конкурс работ составляло: 1998 г. – 27, 1999 г. – 32, 2000 г. – 90, 2001 г. – 114. В 2002 году из 130 представленных работ 48 отнесены к первой категории, 33 - ко второй и 40 - к третьей категории.

Лучшие из лучших студенческие научные работы направлялись на Всесоюзный конкурс студенческих научных работ. Впервые студенческое научное общество вышло на Всесоюзный конкурс в 1969 году. Высшей наградой на конкурсе являлась медаль "За лучшую студенческую научную работу". Ежегодно на все медвузы страны выделялись 5-10 таких наград. Тем весомее звучат достижения наших студентов в этом конкурсе.

Первыми медалистами Всесоюзного конкурса были А. Барышников, Г. Адаменко, В. Ларина. В последующем они стали: А.Ю. Барышников - профессор, академик РАЕН, РМТА, Заслуженный деятель науки и техники РФ, директор НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина РАМН; Г.П. Адаменко - профессор, заведующий кафедрой клинической и лабораторной диагностики ВГМУ; В.И. Новикова (Ларина) - профессор, заведующая кафедрой педиатрии ВГМУ.

В 1971 году за работу «Импедансный реоплетизмограф на транзисторах» награжден медалью А. Литвяков, в 1972 году – Г. Альтшуль, В. Милькото, Т. Макаревич за работу «Арилгидрозоны дигидразида мезоксалево́й кислоты», в 1973 году вторая медаль у А. Литвякова – автора работы «Некоторые аспекты реализации конструктивных и диагностических возможностей реографии», в 1975 году награжден В.Памятихо за работу «Влияние минерального питания на содержание алкалоидов у раувольфии седоватой».

Дипломантами Всесоюзного конкурса студенческих научных работ стали 22 человека, среди них Т.Полунина, Б. Миронков, В. Синяк, М. Рабкин, Л. Воронова, А. Усович, Е. Овчинникова, Н. Шумихина, С. Пиманов, В. Морхат и др.

В 1968 году в г. Караганде состоялась первая Всесоюзная научная студенческая конференция с докладами на иностранных языках, на которой наши кружковцы А. Барышников, А. Липец, Н. Луд, Г. Христюлова были награждены Грамотами МЗ СССР. В последующем с 1969 года на итоговых студенческих научных конференциях нашего вуза проводились секции, на которых кружковцы делали сообщения на одном из иностранных языков.

Делегации СНО Витебского мединститута принимали участие во многих студенческих научных конференциях медицинских вузов (Минск, Гродно, Москва, Харьков, Волгоград, Ростов-на-Дону, Смоленск, Тбилиси, Карловы Вары и др.).

Многие годы хорошей традицией дружбы и сотрудничества были студенческие научные конференции медвузов Прибалтики и Белоруссии (Рига, Вильнюс, Каунас, Тарту, Минск, Гродно, Витебск), которые проводились ежегодно по очереди в 7 медвузах региона с 1959 года. На базе нашего университета трижды проходили эти интересные и весьма полезные межреспубликанские конференции.

Большое внимание уделялось популяризации НИРС. С этой целью с 70-х годов в холле на

втором этаже университета возле актового зала размещены красочно оформленные стенды, газеты «Поиск», «Вестник СНО», Доска Почета студенческого научного общества.

В университете, наряду с испытанной основной формой организации НИРС (студенческие научные кружки при кафедрах), разрабатывались и внедрялись другие формы организации научно-исследовательской работы студентов: студенческое конструкторское бюро, бюро перевода, студенческий отдел научной информации, студенческая проблемная научно-исследовательская лаборатория, студенческий научный кружок по изучению вопросов организации НИРС при Совете СНО, курс основ по НИРС для всех студентов института.

Эффективность исследовательской работы студентов находится в прямой зависимости от правильной, научно обоснованной ее организации. В связи с этим возникла необходимость в проведении научных исследований по проблемам организации НИРС.

В соответствии с этим в 1973 году при Совете СНО был создан студенческий кружок по изучению вопросов НИРС (руководитель – председатель СНО Н.Луд). Тематика научных работ этого кружка предусматривала такие вопросы, как формы и пути развития НИРС, изучение влияния социально-бытовых сторон жизни студента на работу в СНО, преемственность в работе СНО и др.

Успешная работа этого кружка, а также актуальность изучения вопросов высшей школы привели к созданию в вузе студенческой научно-исследовательской лаборатории по проблеме высшего медицинского образования. Эта лаборатория утверждена приказом ректора доцента Е.Н. Медведского 9 апреля 1975 года как новая форма организации НИРС. Советом СНО и ректоратом были разработаны положения о лаборатории и ее структура.

На кафедре биохимии с 1988 года активно работала студенческая биохимическая лаборатория (руководитель - профессор А.А. Чиркин).

На кафедре социальной гигиены и организации здравоохранения организована «Школа менеджмента» (руководитель – профессор В.С. Глушанко).

Успешно работает студенческая группа «Поиск» (руководитель – профессор Н.Ю. Коневалова). Кружковцами проведено комплексное обследование всех студентов университета по специально разработанной программе.

Особой гордостью студенческого научного общества университета стало студенческое конструкторское бюро, объединяющее технически одаренных студентов-медиков. СКБ было создано одним из первых среди медвузов страны в 1970 году. В организации его работы принимали активное участие Б. Базеко, А. Литвяков, Н. Маклаков, В. Родионов и др. На небольшой производственной площади (2 комнаты в общежитии №3), при дефиците комплектующих деталей студенты-энтузиасты создавали новые приборы, не находящие аналогов в отечественном и зарубежном производствах. Эти аппараты затем широко применялись в научной деятельности и практическом здравоохранении. Лучшие приборы, созданные в стенах СКБ, успешно выставлялись на самых крупных выставках научно-технического творчества молодежи страны. В 1977 году в институте проведено Всесоюзное координационное совещание по работе СКБ не только медицинских, но и технических вузов.

Золотой медалью ВДНХ СССР в 1974 г. за прибор «Реограф» награжден А. Литвяков. Бронзовой медали ВДНХ СССР в 1976 г. удостоен В. Чеусов, автор «Автоматического регистратора гемодинамических параметров»; такой же медалью награждены А. Литвяков, А. Чиркин, И. Лейкин в 1978 г. за «Аппарат для биоуправляемой ультразвуковой терапии». Студент пятого курса С.В. Жаворонок за прибор «Малогобаритный ретрактометр» стал лауреатом Всесоюзной выставки НТТМ-74, а в 1976 году удостоен премии ЦК ЛКСМБ. Студент четвертого курса М.Г. Диваков был награжден дипломом Всесоюзной выставки НТТМ-76 за представленный прибор для определения степени умственной утомляемости. В 1984 году ему присуждена премия Ленинского комсомола страны (СССР). Успешно работали в СКБ В.А. Костюченко и С.И. Пиманов.

По итогам Всесоюзного конкурса СКБ всех вузов страны (включая технические вузы) в 1978 году СКБ ВГМИ признано лауреатом и награждено дипломом ЦК ВЛКСМ и Минвуза СССР и 3-й денежной премией.

С 1956 года лучших кружковцев после окончания института по рекомендации Совета СНО

стали зачислять в аспирантуру и клиническую ординатуру.

Многие из тех, кто работал в студенческих научных кружках, стали крупными учеными и организаторами здравоохранения. В их числе К.Н. Анищенко, И.М. Дробышевская, Н.Г. Карташов, В.В. Колбанов, В.Н. Лекторов, В.М. Ореховский, А.С. Романенков, Н.И. Степаненко, профессора - Г.П. Адаменко, В.П. Адаскевич, В.В. Аничкин, И.М. Арестова, А.Ю. Барышников, Л.И. Богданович, Г.Н. Бузук, В.М. Беличенко, Л.Р. Выхристенко, И.И. Генералов, В.С. Глушанко, И.В. Городецкая, Ю.Н. Деркач, М.Г. Диваков, Т.С. Дивакова, Т.П. Дмитраченко, М.Л. Доценко, Э.А. Доценко, С.В. Жаворонок, В.В. Жарков, И.В. Жильцов, Н.П. Жукова, С.Н. Занько, А.С. Карпицкий, А.А. Кирпиченко, Ан.А. Кирпиченко, Л.Н. Кирпиченок, Н.И. Киселева, В.И. Козловский, В.М. Козин, Н.Ю. Коневалова, М.Р. Конорев, А.Н. Косинец, В.А. Косинец, Ю.В. Крылов, В.И. Кузнецов, Е.С. Лепля, А.М. Литвяков, В.А. Лоллини, Н.Г. Луд, А.Н. Лызилов, Н.Ф. Лызилов, И.М. Лысенко, В.С. Макаренко, Е.В. Макаренко, Ю.Б. Мартов, Д.А. Маслаков, А.А. Матвеев, В.А. Матвеев, Г.А. Медведева, А.Н. Михайлов, И.В. Морхат, В.И. Морхат, О.Д. Мяделец, Л.М. Немцов, А.А. Николаев, Д.К. Новиков, П.Д. Новиков, В.И. Новикова, А.Н. Око-роков, С.С. Осочук, В.И. Петухов, С.И. Пиманов, В.П. Подпалов, Л.Е. Радецкая, Ю.Я. Родио-нов, М.Г. Сачек, М.М. Сачек, В.М. Семенов, Д.М. Семенов, И.Н. Сипаров, А.П. Солодков, Л.Я. Супрун, Е.П. Сушко, А.К. Усович, Н.Е. Федоров, А.В. Фомин, Н.Г. Харкевич, О.М. Хишова, А.А. Чиркин, В.И. Шебеко, В.Л. Шелюто, В.Н. Шиленок, А.Т. Щастный, А.Н. Щупакова, С.И. Юпатов, Г.И. Юпатов и др.

Большой опыт по организации научной работы студентов в институте, знакомство с постановкой научной и учебно-исследовательской работы в ряде медицинских вузов, анализ публикаций по проблеме НИРС дали возможность сотрудникам вуза Л.И. Богдановичу, Н.Г. Луду, Е.Н. Медведскому, М.Г. Сачеку и др. обобщить имеющиеся материалы в виде монографии, «Научно-исследовательская работа студентов». Мн., Высшая школа, 1989 г., рекомендованной Главным управлением учебных заведений МЗ СССР в качестве пособия для преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических институтов. Н.Г. Луд, А.П. Солодков, В.А. Косинец издали учебные пособия «Научно-исследовательская работа студентов и основы науковедения» (Витебск: ВГМУ, 2005. – 273 с.) и «Основы науковедения» (Витебск: ВГМУ, 2007 - 347 с.). Опубликовано свыше 100 научных статей по проблемам организации НИРС. Среди них статьи в международном журнале социалистических стран «Современная высшая школа» (Варшава), в журналах «Советское здравоохранение», «Вестник высшей школы», «Советская медицина», «Здравоохранение Белоруссии» и др.

Учитывая это обстоятельство, на базе вуза было проведено Всесоюзное и два Республиканских совещания по организации НИРС. За успехи в организации научного творчества студентов в соответствующих конкурсах университет занимает призовые места.

Формы организации НИРС могут быть различными, но основной структурной единицей является студенческий научный кружок при кафедре. Содержание работы кружков на разных кафедрах имеет свои особенности, однако основным направлением в их деятельности является выполнение во внеучебное время научных исследований по проблемной тематике кафедр. Кроме того, студенты участвуют в операциях, ведут прием больных, дежурят в клиниках и тем самым совершенствуют свои знания по избранной специальности.

К руководству научной работой студентов привлечен почти весь научно-педагогический состав кафедры, а также аспиранты, старшие лаборанты и клинические ординаторы. В университете получило широкое распространение создание творческих групп для выполнения отдельных тем: профессор (доцент) – аспирант (старший лаборант, клинический ординатор) – группа студентов.

Большое значение в университете придается комплексному выполнению студенческих работ на двух-трех кафедрах.

Содержание и цель студенческой научной работы усложняются от курса к курсу. Если на первых двух курсах идет интенсивное развитие любознательности, расширяется кругозор студентов, то к третьему курсу определяется основное направление их научных исследований.

Студенческие научные кружки при кафедрах, другие формы НИРС являются неотъемлемой

частью научной и учебно-методической работы кафедр, в них студенты расширяют знания по теории и практике медицины и фармации, развивают интерес к научным исследованиям. СНО является постоянным источником пополнения научно-педагогических кадров высшей квалификации университета.

Перспектива развития НИРС в вузе заключается в совершенствовании различных форм научного творчества студентов во внеучебное и учебное время. Особого внимания заслуживает выполнение дипломных работ. Это одно из перспективных направлений по более широкому привлечению студентов и выполнению научных исследований. Необходимо обеспечить целенаправленную подготовку студентов для последующей научно-исследовательской работы, создав для этой цели группы, начиная с 3-4 курсов.

В заключение следует отметить, что качество подготовки врачей в настоящее время и в будущем во многом будет зависеть не только от совершенствования учебного процесса, что является необходимым залогом успеха, но и от роста научно-исследовательского потенциала студентов. Будущий врач — это врач-исследователь.

ПОСЕЩЕНИЕ САМАРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА СОТРУДНИКАМИ ВГМУ

В рамках реализации программы академической мобильности профессорско-преподавательского состава, в соответствии с договором о совместном сотрудничестве между Витебским государственным медицинским университетом и Самарским государственным медицинским университетом (СамГМУ) в период с 27 по 29 декабря 2016 года сотрудники кафедры терапевтической стоматологии ВГМУ в лице заведующего кафедрой терапевтической стоматологии, к.м.н., доцента Чернявского Юрия Павловича и ассистента кафедры терапевтической стоматологии Байтус Нины Александровны по приглашению ректора университета, академика РАН, лауреата Государственной премии Российской Федерации и дважды лауреата премии Правительства Российской Федерации, профессора Котельникова Геннадия Петровича посетили СамГМУ. Целью поездки было ознакомление с работой «Центра симуляционной медицины», посещение Центра прорывных исследований «Информационные технологии в медицине» (ЦПР «ИТ-медицина»), ознакомление с направлениями научной и методической работы кафедры терапевтической стоматологии и кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии СамГМУ.

Еще на вокзале г.Самары нас встретил зав.кафедрой терапевтической стоматологии СамГМУ, д.м.н., профессор Гильмияров Эдуард Максимович. После дружеского приветствия Эдуард Максимович ознакомил нас с планом посещения всех интересующих нас объектов, помог с размещением и был куратором нашей группы на все время пребывания в г.Самаре.

В начале запланированных мероприятий к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии СамГМУ Буракшаев Станислав Александрович познакомил нас с организацией и работой «Центра симуляционной подготовки по специальности «стоматология». Здесь студенты стоматологического факультета 1-5 курсов и студенты других факультетов согласно учебной программе имеют возможность развивать профессиональные компетенции и отрабатывать практические навыки на современных симуляторах с применением новейших технологий.

Далее сотрудники кафедры терапевтической стоматологии СамГМУ для нас провели экскурсию по клиникам СамГМУ, где располагаются их базы, ведутся практические занятия, клинический прием и научная деятельность. Так, сотрудники кафедры терапевтической стоматологии изучают методы физического воздействия (лазер, ультразвук) в комплексном лечении зубов и пародонта, эндодонтию и эстетическую реставрацию.

Следует отметить что Самарский медицинский университет имеет собственные клиники, где ведется обучение студентов и занятие лечебной деятельностью. Клиники Самарского государственного медицинского университета – многопрофильное лечебное учреждение, где рабо-



Симуляционный центр стоматологического факультета СамГМУ.



Коллектив кафедры терапевтической стоматологии СамГМУ совместно с делегацией из ВГМУ.

тают профессора-клиницисты. В структуре клиник функционирует 51 отделение. На их базе расположено 16 кафедр университета. Миссия клиник медицинского вуза триединая: лечить, учить и заниматься наукой. Это девиз ректора СамГМУ, профессора Котельникова Геннадия Петровича. Затем мы посетили административный комплекс Самарского медицинского университета. Декан стоматологического факультета, д.м.н., профессор Владимир Петрович Потапов и директор стоматологического института, д.м.н., профессор Дмитрий Александрович Трунин во время экскурсии в музее СамГМУ организовали встречу с ректором университета, профессором Геннадием Петровичем Котельниковым, который подчеркнул важность сотрудничества между нашими университетами и поинтересовался нашими успехами в выполнении поставленной цели.

Следующим объектом для ознакомления был Центр прорывных исследований «Информационные технологии в медицине» (ЦПР «ИТ-медицина»), которым руководит директор Института инновационного развития, д.м.н., профессор Колсанов Александр Владимирович. ЦПР «ИТ-медицина» реализует инновационную деятельность по следующим направлениям научно-технического развития: разработка медицинского оборудования и медицинских приборов; разработка изделий медицинского назначения; разработка дентальных имплантатов и изделий для стоматологии; разработка аддитивных технологий; разработка виртуальных технологий и многое другое. Центр включает в себя целый комплекс различных лабораторий и подразделений с работающими там программистами, конструкторами и другими первоклассными специалистами различных направлений.

К числу наиболее значимых достижений в инновационной сфере Центра относятся: разработка аппаратно-программного комплекса «Виртуальный хирург» для 3D моделирования операционного процесса и учебно-методических модулей, разработка и создание 3D атласа нормальной и патологической анатомии грудной и брюшной полостей человеческого тела; обучающий мультимедийный 2D комплекс для отработки навыков и тестирования в хирургии; создание технологии изготовления индивидуальных экзопротезов и эндопротезов методом цифрового прототипирования и другие.

Мы непосредственно проследили путь реализации конкретной научной разработки от момента возникновения идеи до ее выполнения с получением готового имплантата либо другой конструкции. В рамках программы посещения СамГМУ 28.12.2016 г. зав. кафедрой терапевтической стоматологии ВГМУ Чернявским Юрием Павловичем и ассистентом кафедры Байтус Ниной Александровной были прочитаны 2 лекции для студентов 4 курса стоматологического факультета Самарского медицинского университета по интересующей их теме «Эндопериодонтиты. Комплексный подход к лечению» и «Лечение апикальных периодонтитов» с мультимедийной презентацией с предварительным ознакомлением краткой истории основания и развития ВГМУ и непосредственно стоматологического факультета.

Заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии СамГМУ, д.м.н., профессор Иван Михайлович Байриков вместе с сотрудниками кафедры пригласил на врачебную конференцию. После экскурсии по кафедре нас ознакомили с научными направлениями работы сотрудников в области травматологии и восстановительной хирургии. Сама кафедра размещена на 5-м этаже лечебно-диагностического корпуса, имеет 40 коек, 3 учебные комнаты, компьютерный класс, 1 операционную, 10 стоматологических кресел.



В Центре прорывных исследований «Информационные технологии в медицине». Слева направо: к.м.н., доцент кафедры стоматологии детского возраста Попов Н.В., зав. кафедрой терапевтической стоматологии ВГМУ, к.м.н., доцент Чернявский Ю.П., ассистент кафедры терапевтической стоматологии ВГМУ Байтус Н.А.



Напечатанные на 3D принтере сердце, печень, почки и др.



Зав. кафедрой терапевтической стоматологии ВГМУ Чернявский Ю.П. отвечает на вопросы студентов после прочитанной лекции.

Руководством университета и кафедрой терапевтической стоматологии СамГМУ была организована прекрасная обзорная экскурсия по г.Самаре с посещением «старого» города, набережной и бункера Сталина.

Результатами посещения СамГМУ явилась договоренность о дальнейшем сотрудничестве между университетами, а именно: обмен ведущими специалистами для чтения лекций для студентов и сотрудников университетов, обмен студентами при прохождении производственной практики по стоматологическим дисциплинам, а также участие в совместных научных исследованиях.

Выражаем большую благодарность руководству Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета и Самарского государственного медицинского университета за предоставленную возможность принять участие в программе межвузовского совместного сотрудничества и академической мобильности, а также за радушный и теплый прием.

*Н.А. Байтус,
ассистент кафедры терапевтической
стоматологии ВГМУ*

УЧАСТИЕ КОМАНДЫ УО «ВГМУ» В РЕГИОНАЛЬНОМ ЭТАПЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА ВСЕРОССИЙСКОЙ СТУДЕНЧЕСКОЙ ОЛИМПИАДЫ ПО ХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА М.И. ПЕРЕЛЬМАНА В г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ 2-5 ФЕВРАЛЯ 2017 г.

2-5 февраля 2017 г. в стенах Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова проходил Региональный этап Северо-Западного федерального округа Всероссийской студенческой олимпиады по хирургии имени академика М.И. Перельмана. От УО «ВГМУ» в ней приняли участие 17 студентов 4-6 курсов лечебного факультета и 1 студент 4 курса факультета подготовки иностранных граждан.

На протяжении нескольких дней студенты 9 медицинских ВУЗов Северо-Западного федерального округа Российской Федерации, а также представители Казахстана и Беларуси пробовали свои силы в различных разделах хирургии. Организаторами было предложено 16 конкурсов, во всех из них приняли участие студенты УО «ВГМУ».

По итогам всех конкурсов наша команда заняла 2 общекомандное место, а нашу копилку



пополнили дипломы I степени в конкурсах «Эндовидеохирургия» (Рассошко П.Г. – 6 курс, Снигирь А.В. – 5 курс, Лысенко А.Ю. – 4 курс) и «Детская кардиохирургия» (Абодовский С.А., Чулков А.А. – студенты 6 курса, Лавриненко С.А. – 5 курс, Шемет Ю.Н. – 4 курс), II степени в конкурсах «Кожный шов» (Кустов И.С. – 6 курс, Довгун А.С., Атакишиев Э.В. – студенты 4 курса), «Пластика нерва» (Макаревич Е.О., Таранова И.Ю. – студентки 5 курса), «Трансплантология» (Шибeko В.А. – 6 курс, Таранова И.Ю. – 5 курс, Никифорова А.Д. – 4 курс), «Вязание хирургических узлов» (Рассошко П.Г. – 6 курс, Снигирь А.В. – 5 курс), III степени в конкурсах «Взрослая кардиохирургия» (Абодовский С.А., Чулков А.А. – студенты 6 курса, Лавриненко С.А. – 5 курс, Шемет Ю.Н. – 4 курс), «Гинекология» (Рассошко П.Г. – 6 курс, Снигирь А.В. – 5 курс, Лысенко А.Ю. – 4 курс), «Теоретический конкурс» (Кустов И.С., Абодовский С.А., Чулков А.А. – студенты 6 курса, Лавриненко С.А. – 5 курс, Довгун А.С. – 4 курс).

Руководители команды УО «ВГМУ» заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, доцент Становенко В.В. и старший преподаватель этой кафедры Купченко А.М. также были членами жюри конкурсов «Эндовидеохирургия», «Гинекология», «Трансплантология», «Абдоминальная хирургия» и «Вязание хирургических узлов».

Команда УО «ВГМУ» выражает благодарность руководству университета в лице ректора, профессора А.Т.Щастного за поддержку и оказание материальной помощи в подготовке и участии в этой олимпиаде.

*А.М. Купченко,
старший преподаватель кафедры оперативной хирургии
и топографической анатомии ВГМУ*

УЧАСТИЕ СТУДЕНТОВ УО «ВГМУ» В V ВСЕРОССИЙСКОЙ СТУДЕНЧЕСКОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОЛИМПИАДЕ

V Всероссийская студенческая фармацевтическая олимпиада (ВСФО) прошла с 29 января по 1 февраля 2017 г. в г. Орехово-Зуево Московской области. Фармацевтическая олимпиада – образовательный проект Ассоциации российских фармацевтических производителей, один из крупнейших и авторитетнейших образовательных проектов фармацевтической отрасли России.

В этом году хозяином Олимпиады стал подмосковный вуз – Государственный гуманитарно-технологический университет (ГГТУ), который радушно принял 180 студентов-участников Олимпиады и гостей из России, Беларуси и Казахстана. В 2008 году в ГГТУ открыт фармацевтический факультет, который осуществляет подготовку кадров для аптечных сетей и фармацевтических предприятий Московской области.

Команда ВГМУ под руководством зав. кафедрой промышленной технологии лекарственных средств, профессора Ольги Михайловны Хишовой заняла III место из 26 команд-участниц. В состав команды вошли студентки 5 курса фармацевтического факультета, которые продемонстрировали высокий уровень теоретической подготовки и невероятный командный дух.

В ходе двухдневной программы Олимпиады студентам предстояло пройти ряд конкурсных испытаний по таким направлениям, как фармация и фармацевтическая технология. Кроме того, для участников олимпиады были проведены интересные мастер-классы, викторины и презентации от фармкомпаний-партнеров мероприятия: «Астра Зенека Индастриз», «Р-Фарм», «Сервье», «ШТАДА СиАйЭс», «Герофарм», «ТакедаФармасьютикалс», а также экскурсия на завод «СЕР-ДИКС».

Победителями в номинации «Фармация» стали студенты Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, в номинации «Фармацевтическая технология» – Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии.

Традиционно ВСФО считается кузницей кадров фармацевтической отрасли. Для лучших российских студентов, победителей Олимпиады, возможно прохождение стажировки в передовых фармацевтических компаниях. Для фармацевтических компаний ВСФО – это отличная возможность пообщаться с потенциальными будущими сотрудниками, рассказать студентам о тонкостях профессии и понять запросы молодых специалистов.



ПОЗДРАВЛЯЕМ!

Распоряжением Президента Республики Беларусь за №210рп от 19 декабря 2016 г. назначена стипендия Президента Республики Беларусь талантливому молодому ученому учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» на 2017 год Гусаковой Елене Анатольевне, доценту кафедры общей и физколлоидной химии, кандидату биологических наук.

Ректорат, отдел аспирантуры и докторантуры поздравляют молодого учёного с назначением стипендии Президента Республики Беларусь и желает дальнейших творческих успехов!

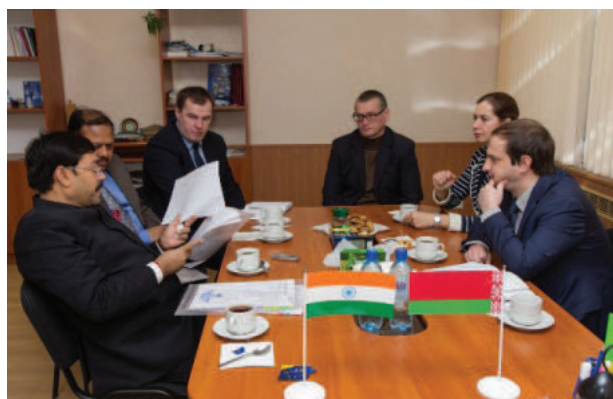
ВИЗИТ ВЕЖЛИВОСТИ ПОСЛА ИНДИИ Г-НА САКСЕНА ПАНКАДЖЫ В ВГМУ

9 февраля 2017 г. в рамках ознакомительного визита в Витебскую область Витебский государственный медицинский университет с визитом вежливости посетил Посол Индии в Республике Беларусь г-н Саксена Панкадж. Во встрече с Послом принимали участие ректор ВГМУ профессор А.Т. Щастный, проректор по международным связям и работе с иностранными гражданами, к.м.н. М.М. Савчук, проректор по воспитательной и идеологической работе О.А. Сыродоева, начальник отдела международных связей, к.м.н. О.В. Матющенко.

В ходе визита г-н Саксена Панкадж ознакомился с материально-технической базой университета, посетил анатомический музей, электронную библиотеку, учебные классы. Во время встречи с ректором, которая прошла в теплой и дружественной обстановке, обсуждались перспективы сотрудничества наших стран в сфере медицинского образования, возможности по увеличению набора на учебу в ВГМУ студентов из числа граждан Индии. Затем состоялась встреча г-на Посла со студентами из Индии, обучающимися в ВГМУ. Во время беседы они рассказали г-ну Саксене Панкаджу об условиях обучения и проживания, поделились своими успехами в учебе и общественно-культурной жизни университета. По окончании визита г-н Посол выразил желание в дальнейшем содействовать укреплению дружеских и деловых связей между ВГМУ и Республикой Индия.



ПРИЕМ ДЕЛЕГАЦИИ ASIAN-PACIFIC INSTITUTE OF MANAGEMENT, НЬЮ-ДЕЛИ, ИНДИЯ



17 января 2017 г. в рамках визита в Республику Беларусь ВГМУ посетила делегация Asian-Pacific Institute of Management (Республика Индия, г. Нью-Дели) во главе с ректором г-ном А.К. Шриваставой. Во время переговоров с участием проректора по международным связям и работе с иностранными гражданами, к.м.н. Савчука М.М. и начальника отдела международных связей, к.м.н. Матющенко О.В. обсуждались перспективы набора на обучение индийских студентов в ВГМУ.

В ходе беседы был высказан интерес к взаимному сотрудничеству в сфере оказания образовательных услуг. Гости ознакомились с материально-технической базой университета, посетили анатомический музей, электронную библиотеку и практические занятия в учебных аудиториях с участием иностранных студентов.

БРЕНД ГОДА

В течение 15 лет в Республике Беларусь проводится профессиональный конкурс БРЕНД ГОДА. Структура конкурса состоит из потребительской, профессиональной номинации и Почетной номинации «Социально ответственный бренд», отражающий социальную позицию представляемой организации.

Почетная номинация «Социально ответственный бренд» проводится ежегодно для определения и награждения компаний, демонстрирующих активность в различных плоскостях корпоративной социальной ответственности.

УО «Витебский государственный медицинский университет» в рамках Года Культуры – 2016 и по результатам проведенной работы за 2016 год для участия в номинации «Социально ответственный бренд» факультетом «Здоровьесбережение» был представлен междисциплинарный проект «Здоровье человека – взаимодействие медицины, культуры и социума!».

Партнерами проекта являются Главное управление идеологической работы, культуры и по делам молодежи Витебского облисполкома, Комитет по труду, занятости и социальной защите Витебского облисполкома, УП «Витебское отделение Белорусской торгово-промышленной палаты», Белорусское республиканское геронтологическое общественное объединение.

По результатам голосования международного жюри 27 января 2017 года за работу с локальными сообществами проект «Здоровье человека – взаимодействие медицины, культуры и социума!» был удостоен Золотой медали в номинации «Социально ответственный бренд» профессионального конкурса БРЭНД ГОДА – 2016.



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Цель журнала «Вестник ВГМУ» состоит в том, чтобы представить аудитории оригинальные работы ученых ВГМУ, Беларуси, СНГ и других стран, имеющие значение для медицины, нормальной жизнедеятельности и совершенствования преподавания в медицинском вузе. В журнале могут печататься статьи иностранных авторов на английском языке.

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь по медицинской, фармацевтической и биологической отраслям науки. 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, а также статьи подписчиков журнала.

Журнал печатает:

- **ПОЛНОРАЗМЕРНЫЕ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.** Такие статьи содержат результаты оригинальных исследований.

- **ОБЗОРЫ.** Цель обзоров состоит в изложении существа проблемы и ее важности. Изложение материала должно быть доступно специалистам смежных областей. Основное внимание обзоров следует сконцентрировать на результатах современных исследований.

- **КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ.** Раздел предназначен для публикации результатов наиболее актуальных научных исследований, представляющих особую важность. Желательно, чтобы краткое сообщение не превышало 3-х страниц машинописного текста и содержало не более 2-х иллюстраций. Сообщения должны быть исчерпывающими по своему содержанию и начинаться с небольшого вводного абзаца, убеждающего читателя в необходимости прочтения всего сообщения.

- **ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ.** Этот раздел журнала содержит материалы переписки с редакцией, касающиеся критических замечаний по поводу опубликованных в журнале работ, или информацию, требующую безотлагательного обсуждения.

- **НОВОСТИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** В этом разделе освещаются вопросы, связанные с научным прогрессом в Республике Беларусь. Публикуются также материалы по результатам прикладных разработок, рекламируется продукция биотехнологической и фармацевтической промышленности и др.

- **ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДСТОЯЩИХ НАУЧНЫХ ФОРУМАХ.** Этот раздел предназначен для публикации предварительных сообщений о планируемых научных форумах, представляющих интерес для международной научной общественности.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается.

Требования к рукописи

Рукопись статьи представляется на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке). Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), что соответствует 8-и страницам текста, напечатанного через 1,5 интервала между строками.

Рукопись статьи должна включать следующие элементы: титульный лист; резюме (на русском и английском языках); фамилию и инициалы автора/авторов (на русском и английском языках), название; введение, основную часть, заключение; список использованной литературы.

В основной части полноразмерной оригинальной статьи должны быть выделены разделы: «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение». Структура основной части других видов статей определяется авторами. Рекомендуется в объемных работах использовать подзаголовки для того, чтобы выделить содержание отдельных частей.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; официальное название учреждений, в которых выполнялась работа; сведения об авторах; ключевые слова (не менее 5); информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов; декларацию об отсутствии конфликтов интересов; сведения о количестве страниц, рисунков и таблиц; адрес для корреспонденции.

Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи. Ключевые слова для составления указателя приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus. В сведениях для авторов указываются фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела). В адресе для корреспонденции приводятся рабочий почтовый индекс и адрес, место работы, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Структурированное резюме оригинальной научной статьи, включающее разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», на русском и английском языках (200-250 слов) должно ясно излагать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от статьи, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью. Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150 слов. В резюме на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также приставные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

В разделе «Введение» оригинальной статьи должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы 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.

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. В клинических исследованиях, в которых диагностические или лечебные методы не соответствуют стандартным процедурам, должна быть приведена информация об одобрении комитетом по этике учреждения, в котором выполнялась работа, и об их соответствии Хельсинкской декларации 1975 г. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента (упоминать фамилию и инициалы пациентов, регистрационный номер карты). Представляемые для публикации фотографии также не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особенности его/ее заболевания и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет. При направлении статьи в редакцию авторы обязаны предоставить письменное информированное согласие пациента на распространение информации и сообщить об этом в статье. При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа. В конце раздела подробно описываются методы статистического анализа.

Раздел «Результаты» должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

В разделе «Обсуждение» полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Выводы (заключение) должны быть четко сформулированными и в сжатом виде отражать основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения.

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 реферату). 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.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список печатается как отдельный раздел рукописи. 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 менее 10-15 источников, в обзорах литературы – не менее 40-50. 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 приставных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или Word Perfect. Размеры полей: сверху – 2 см; снизу – 2 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Рукопись печатается через два интервала с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Таблицы должны быть отпечатаны на отдельном листе бумаги через один интервал, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо).

Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора. Размеры рисунков не должны превышать 24x40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. 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. Подписи к рисункам печатаются через один интервал. Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате .xls и в виде рисунка, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различных характер линий.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации.

За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Порядок рецензирования и публикации

Рукописи научных статей, поступающие в редакцию журнала, регистрируются, проходят первичную экспертизу и рецензирование.

1. Первичная экспертиза проводится ответственным секретарем. При первичной экспертизе рассматриваются сопроводительные документы, оценивается соответствие научной статьи профилю журнала, правилам оформления и требованиям, установленным редакцией журнала.

Рукописи, поступившие в редакцию журнала, проверяются также с помощью системы «Антиплагиат». При выявлении неправомерных заимствований, а так же при низком коэффициенте оригинальности текста (<75%) рукопись отклоняется от публикации.

При соответствии рукописи научной статьи профилю журнала, установленным правилам и требованиям она принимается редакцией и направляется на рецензию, в случае несоответствия - статья отклоняется без дальнейшего рецензирования.

2. Все статьи, поступившие в редакцию, проходят через институт рецензирования. Рукописи статей рецензируются независимыми экспертами. Рецензент назначается главным редактором (заместителем главного редактора) журнала из членов редколлегии, редакционного совета. В качестве рецензентов могут привлекаться также ведущие специалисты Республики Беларусь и стран СНГ, имеющие ученую степень. При необходимости могут назначаться дополнительные рецензенты, являющиеся специалистами в отдельных областях. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют публикации по тематике рецензирования в течение последних трех лет. Рецензирование проводится конфиденциально. Срок рецензирования статей – 1 месяц.

Рецензенты представляют в редакцию рецензию, в которой должны быть отражены актуальность выполненных исследований, полнота и достоверность приводимых сведений, степень новизны результатов, их научная и практическая значимость, экономическая и социальная ценность, а также обоснованные выводы о статье в целом, замечания, а при необходимости – рекомендации по ее улучшению. Автору рецензируемой статьи предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии. Оригиналы рецензий хранятся в редакции издания в течение пяти лет.

По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК Республики Беларусь, ВАК Российской Федерации, ВАК Украины.

3. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам рукописей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. Авторы имеют право указать в сопроводительном письме имена тех специалистов, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию в связи с возможным, как правило, профессиональным, конфликтом интересов. Данная

информация является строго конфиденциальной и принимается во внимание редакцией при организации рецензирования.

4. Автор в срок до одного месяца должен представить в редакцию исправленную рукопись, которая направляется на повторное рецензирование. После получения положительного заключения рецензентов окончательное решение о целесообразности публикации принимается редакционной коллегией. В случае несогласия с мнением рецензентов автор имеет право предоставить аргументированный ответ в редакцию журнала, который будет рассмотрен редакционной коллегией. Неспособность или нежелание автора учесть обоснованные замечания и рекомендации рецензентов является основанием для отклонения статьи от дальнейшего рассмотрения.

В спорных случаях статья может направляться на рецензию дополнительному рецензенту. На заседании редакционной коллегии при решении вопроса о допуске статьи к публикации рассматриваются все полученные рецензии, а также ответы автора. В случае получения трех отрицательных рецензий рукопись больше не рассматривается редакционной коллегией.

5. После принятия редакционной коллегией решения о допуске статьи к публикации ответственный секретарь информирует об этом автора и указывает сроки публикации. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

6. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Подготовленный к печати текст статьи, с внесенными редакцией правками, направляется авторам для одобрения в формате PDF по электронной почте. Авторские правки и подтверждение должно поступить в редакцию в течение 5 дней. По истечении указанного срока редакция будет считать, что авторы одобрили текст.

7. Статьи публикуются в порядке поступления, с учетом сроков доработки рукописей авторами после рецензирования. 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.

Рекламные статьи, а также статьи, финансируемые фирмами-производителями и/или их дистрибьютерами, к рассмотрению не принимаются.

Авторам отсылается электронная копия опубликованной статьи в формате PDF.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Правила для авторов в 2014 г. изменены и приведены в соответствие с «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», сформулированными Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

Подписано в печать 13.02.2017 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 15,69.

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, 210023, г. Витебск.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.