

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 11

№ 4

2012



*Ежеквартальный рецензируемый
научно-практический журнал*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского
университета

Том 11

№4

2012

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 2002 году

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

Редакционная коллегия:

В.П. Дейкало (*главный редактор*), А.П. Солодков (*зам. главного редактора*),
С.С. Алексанин (Санкт-Петербург), В.С. Глушанко, Н.С. Гурина (Минск),
Г.Г. Воронов (Минск), А.И. Жебентяев, В.И. Заяц, С.А. Кабанова, Н.Ю. Коневалова,
А.Н. Косинец, Л.Е. Криштопов, С.П. Кулик, З.С. Кунцевич, А.М. Литвяков,
Н.Г. Луд, О.Д. Мяделец, И.А. Наркевич (Санкт-Петербург), А.А. Пашков,
В.П. Подпалов, В.М. Семенов

Редакционный совет:

Г.П. Адаменко (Витебск), В.П. Адашкевич (Витебск), Ю.В. Алексеенко (Витебск),
А.П. Божко (Витебск), С.Н. Занько (Витебск), Р.В. Кадушко (Витебск),
Ю.В. Крылов (Витебск), С.А. Лихачев (Минск), И.Ю. Малышев (Москва),
Е.Б. Манухина (Москва), А.Г. Мрочек (Минск), В.И. Новикова (Витебск),
В.И. Петухов (Витебск), П.Т. Петров (Минск), И.М. Прищепа (Витебск),
М.И. Римжа (Минск), Г.И. Сидоренко (Минск), Л.П. Титов (Минск),
В.М. Холод (Витебск), В.П. Филонов (Минск), И.А. Флоряну (Витебск),
В.М. Цыркунов (Гродно)

Секретариат:

И.А. Бебешко, Л.М. Родкина

Журнал «Вестник Витебского государственного медицинского университета»
цитируется и реферируется в реферативных изданиях ВИНТИ

Адрес редакции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. (0212) 241-738,
e-mail: admin@vgmu.vitebsk.by

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

ISSN 1607-9906

© Витебский государственный медицинский университет, 2012

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обзор

Куликов В.А., Гребенников И.Н.

Роль витаминов Д и К в развитии сосудистой кальцификации и атеросклероза

Гусакова Е.А., Городецкая И.В.

Стресс и протеолитические ферменты лизосом

Городецкая И.В.

Механизмы повышения йодсодержащими тиреоидными гормонами физической выносливости животных в условиях стресса различного происхождения

Физиология

Лазуко С.С., Солодков А.П.

Повышение чувствительности аортальных колец к нитроглицерину после сочетанного воздействия стресса и гипергликемии

Гистология, цитология, эмбриология

Мяделец В.О., Мяделец О.Д.

Морфологические маркеры псориаза в стадии обострения, локализованные в дерме (морфометрическое исследование)

Микробиология

Фролова А.В., Генералов И.И.

Сравнительный анализ антимикробной активности наночастиц металлов

Внутренние болезни

Мастыкова Е.К., Конорев М.Р., Заблодский А.Н., Матвеев М.Е.

Частота встречаемости эрозий при наличии желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода у детей старшей возрастной группы и взрослых

Кундер Е.В.

Псориатический артрит: эпидемиология, социально-экономическая значимость, этиопатогенез

Травматология и ортопедия

Соколовский О.А.

Результаты тройной остеотомии таза при дисплазии тазобедренного сустава у подростков

Review

5 Kulikov V.A., Grebennikov I.N.

The role of vitamins D and K in the development of vascular calcification and atherosclerosis

15 Gusakova E.A., Gorodetskaya I.V.

Stress and proteolytic enzymes of lysosomes

26 Gorodetskaya I.V.

The mechanisms to increase animals physical endurance with iodine-containing thyroid hormones in the conditions of various stresses

Physiology

32 Lazuko S.S., Solodkov A.P.

The increase in sensitivity of aortal rings to nitroglycerine after combined impact of stress and hyperglycemia

Histology, cytology, embryology

40 Myadelets V.O., Myadelets O.D.

Morphologic markers of psoriasis in the exacerbation stage localized in the dermis (morphometric study)

Microbiology

53 Frolova A.V., Generalov I.I.

The comparative analysis of antimicrobial activity of metallic nanoparticles

Internal medicine

59 Mastykova E.K., Konorev M.R., Zablodsky A.N., Matveyenko M.E.

The incidence of erosive esophagitis in adolescents and adults with gastric metaplasia of the esophagus mucosa

64 Kunder E.V.

Psoriatic arthritis: epidemiology, socio-economic significance, etiopathogenesis

Traumatology and orthopedics

74 Sokolovsky O.A.

The results of triple pelvic osteotomy in hip joint dysplasia in adolescents

Психиатрия и наркология

Разводовский Ю.Е., Виницкая А.Г., Лелевич В.В., Свиркунов И.В., Кирпиченко А.А.

Социально-эпидемиологические корреляты потребления наркотиков в Витебском регионе

80

Psychiatry and narcology

Razvodovsky Y.E., Vinitskaya A.G., Lelevich V.V., Svirkunov I.V., Kirpichenko A.A.

Socio-epidemiological correlates of drug consumption in Vitebsk region

Фармакология

Башилов А.В.

Применение *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. в рамках учения об адаптогенах

86

Pharmacology

Bashilov A.V.

The use of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. within the confines of the doctrine of adaptogenes

Гайдук А.В., Бизунок Н.А.

Фармакодинамический потенциал комбинаций атипичного антидепрессанта миансерина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина

91

Gayduk A.V., Bizunok N.A.

Pharmacodynamic potential of combinations of atypical antidepressant mianserine and selective serotonin re-uptake inhibitors

Педагогика и психология высшей школы

Глушанко В.С., Грузневич А.П., Артёменко Н.А., Алфёрова М.В.

Интегрирующая функция преподавания дисциплины «Общественное здоровье и здравоохранение» в контексте современных проблем модернизации здравоохранения

99

Pedagogics and psychology of higher school

Glushanko V.S., Gruznevich A.P., Artyomenko N.A., Alfeyorova M.V.

Integrating function of teaching of the discipline «Public health and public health service» in the context of modern problems of public health service modernization

Церковский А.Л.

Стрессоустойчивость студентов и мотивация достижения

107

Tserkovsky A.L.

Students' stress tolerance and achievement motivation

Кузьменко Т.В., Шмаков А.П., Зуев Н.Н.

Медицинская помощь в оккупированном Витебске в рассказах очевидцев и документах

112

Kuzmenko T.V., Shmakov A.P., Zuyev N.N.

Medical aid in occupied Vitebsk in the eye – witness accounts and documents

Правила для авторов

118

Instructions for authors

РОЛЬ ВИТАМИНОВ Д И К В РАЗВИТИИ СОСУДИСТОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ И АТЕРОСКЛЕРОЗА

КУЛИКОВ В.А., ГРЕБЕННИКОВ И.Н.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра общей и клинической биохимии

Резюме. В обзоре литературы суммированы результаты научных исследований о роли витаминов Д и К в механизмах развития сосудистой кальцификации и атеросклероза. Полученные экспериментальные и клинические результаты доказывают наличие связи между дефицитом витамина Д и повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако рекомендации о рутинном использовании добавок витамина Д в целях первичной или вторичной профилактики атеросклероза пока преждевременны. Роль витамина К в развитии атеросклеротических поражений сосудов у человека остается пока не вполне ясной.

Ключевые слова: витамины Д и К, сосудистая кальцификация, атеросклероз.

Abstract. In this literature review the results of recent scientific researches on the role of vitamins D and K in the development mechanisms of vascular calcification and atherosclerosis are summarized. The received experimental and clinical data prove the presence of the relationship between vitamin D deficiency and the increased risk of cardiovascular diseases development. However recommendations with respect to the routine use of dietary vitamin D supplements for primary or secondary prevention of atherosclerosis are still premature. The role of vitamin K in the development of atherosclerotic lesions of vessels in the human beings remains not clearly understood.

Кальцификация артериальных сосудов является общим патоморфологическим признаком сердечно-сосудистых заболеваний и хронической почечной недостаточности (ХПН). Степень выраженности сосудистой кальцификации прямо коррелирует с развитием атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и их нестабильностью, а

также с высоким риском развития инфаркта миокарда [1, 2]. Мета-анализ 30 научных сообщений о взаимосвязи сосудистой кальцификации с сердечно-сосудистой патологией, охватывающий 218000 участников и 10 лет наблюдения, показал, что наличие кальцификации артериальной стенки ассоциируется с 3-4-кратным повышением как риска общей смертности, так и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Более того, уровень кальциция в коронарных артериях (индекс кальциноза по Agatston) является предиктором развития ишемической болезни сердца и мозговых инсультов [4, 5]. У пациентов с

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей и клинической биохимии. Тел.: 8 (0212) 37-24-52 – Куликов В.А.

ХПН степень кальцификации коронарных артерий расценивается в качестве прогностического маркера смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Эссенциальная роль витамина Д в формировании костной ткани и витамина К в свертывании крови установлены еще в первой половине прошлого столетия. Сегодня же накапливаются научные доказательства о роли этих витаминов в других физиологических и патологических процессах, в том числе вовлечение их в процесс кальцификации сосудов и развития атеросклероза.

Целью данного обзора является суммирование новых научных данных о роли витаминов Д и К в процессах кальцификации сосудов и механизмах развития атеросклероза.

Витамин Д (кальциферол) – жирорастворимый витамин, который образуется в коже при действии ультрафиолетовых лучей или поступает в организм с пищевыми продуктами. В печени происходит его гидроксилирование с образованием 25-ОН-витамина Д, или кальцидиола. Кальцидиол поступает в кровь и транспортируется к почкам, где при участии

1-альфа-гидроксилазы происходит второе гидроксилирование с образованием 1,25-дигидрокси-производного витамина Д (1,25-(ОН)₂-витамин Д), или кальцитриола (рис. 1). В плазме крови кальцидиол и кальцитриол переносятся витамин-Д-связывающим белком (ВДСБ). Этот плазменный белок не только является главным переносчиком витамина Д и его метаболитов, но также имеет другие важные свойства [7].

Кальцитриол является биологически активной формой витамина Д. Большинство биологических эффектов кальцитриола обусловлены его связыванием с ядерным рецептором, который действует как лиганд-активируемый фактор транскрипции. Главные шаги, контролирующие экспрессию клеточных генов, включают в себя образование гормон-рецепторного комплекса, гетеродимеризацию с ретиноидным X рецептором и связывание гетеродимера с витамин-Д-чувствительным участком ДНК. Кальцитриол также может действовать на клетки-мишени и через негеномные сигнальные пути [8].

Рецептор к витамину Д идентифицирован в 35 типах клеток, в том числе и

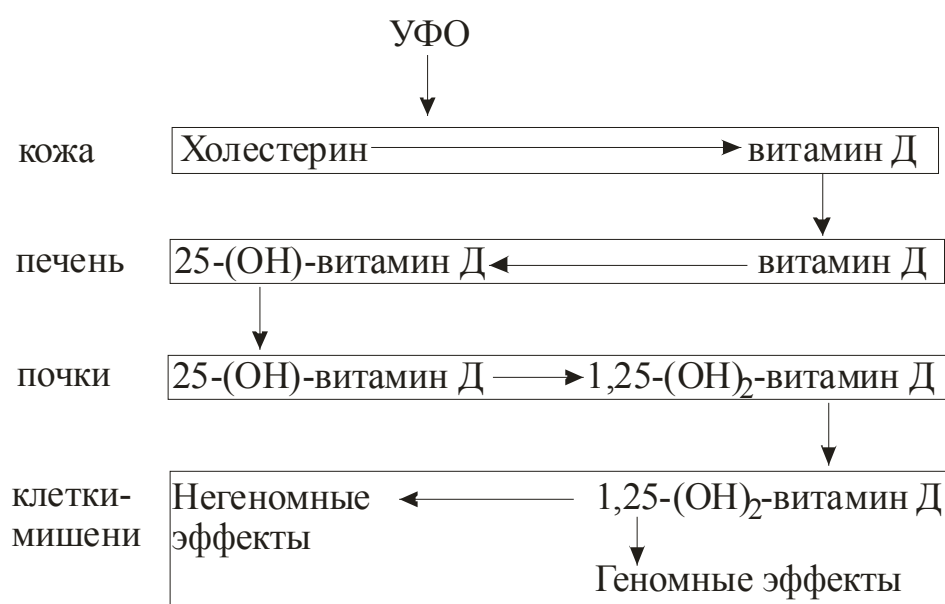


Рис. 1. Метаболизм витамина Д.

в гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках. Кроме того, обнаружено, по меньшей мере 17 типов клеток, обладающих 1-альфа-гидроксилазной ферментной активностью для образования кальцитриола в качестве паракринного, аутокринного и даже интракринного регулятора [9]. Биологическая роль этого пути образования кальцитриола не вполне понятна, но исследования *in vitro* показывают, что этот процесс может быть вовлечен в широкий круг регуляции физиологических функций, включая регуляцию образования цитокинов, процессы воспаления и фиброза, иммунного ответа и регуляцию активности ренин-ангиотензиновой системы (РААС) [10-12].

Некоторые механизмы сосудистой кальцификации

Кальцификация стенки артерии подразделяется на два типа: кальцификация внутренней оболочки (интима) артериальной стенки и кальцификация средней оболочки (медиа) артерий. Кальцификация интимы артерий представляет собой этап в развитии атеросклероза, наряду с инфильтрацией в интиму моноцитов и Т-хелперов в ответ на аккумуляцию окисленных ЛПНП, миграцией гладкомышечных клеток в область формирования атеросклеротической бляшки и активацией макрофагов. Активированные макрофаги образуют и секретируют провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухолей альфа (ФНО-альфа) [13]. Эти изменения способствуют сверхэкспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП). Матриксные металлопротеиназы – семейство внеклеточных эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Они играют роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации и дифференциации клеток. Повышенная активность ММП может быть причиной дестабилизации атеросклеротической бляшки с последующим её разрывом и тромбозом просвета сосуда. У мышей, но-

каутированных по генам ММП-2 и ММП-9, кальцификация сосудов не развивается [14], а ингибирование активности ММП может снижать накопление кальция в артериальной стенке грызунов [15].

Кальцификация средней оболочки артерий, иногда называемая склерозом Менкеберга, характеризуется концентрическим отложением кальция без развития воспалительной реакции. Одной из биологических функций гладкомышечных клеток, составляющих основу средней оболочки артерий, является образование ингибиторов кальцификации, таких как пирофосфаты, матриксный гамма-карбоксиглутамат-содержащий белок и белок остеопонтин. Последние два белка экспрессируются при первом и втором типах кальцификации сосудов. Дефицит ингибиторов – один из важнейших патофизиологических механизмов сосудистой кальцификации [13].

Пирофосфаты ингибируют образование кристаллов гидроксиапатита. Дефицит нуклеотидпирофосфатазы, которая продуцирует внеклеточный пирофосфат, ведет к развитию тяжелой кальцификации средней стенки артерий, подчеркивая факт, что кальцификация при недостатке ингибиторов может происходить и при нормальных уровнях кальция и фосфатов в крови. Матриксный гамма-карбоксиглутамат-содержащий белок (МГБ) тормозит рост кристаллов солей кальция, а связываясь с костным морфогенным протеином-2, блокирует его активность в отношении остеобластной трансдифференциации гладкомышечных клеток сосудов. Остеопонтин ингибирует образование гидроксиапатита и активирует остеокласты.

Кальцификация средней оболочки артерий сопровождается снижением эластичности сосудов, что имеет нежелательные гемодинамические последствия и способствует развитию гипертрофии левого желудочка [13]. Риск развития кальцификации средней оболочки артерий резко возрастает при ХПН и сахарном диабете [16, 17].

Молекулярную картину развития сосудистой кальцификации дополняет участие в ней системы остеопротегерин/

лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (рис. 2).

Остеопротегерин (ОПГ) – белок, который экспрессируется многими тканями, но прежде всего остеобластами. ОПГ ингибирует дифференцировку остеокластов и является модулятором костной резорбции благодаря своему действию в качестве «ловушки» другого белка – лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL). Лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В также образуется остеобластами и другими типами клеток и в отсутствие ОПГ активирует мембранный рецептор преостеокластов (рецептор-активатор ядерного фактора каппа-В, RANK), что ведет к дифференцировке преостеокластов в «зрелые» остеокласты, их дальнейшей активации и резорбции костной ткани [18].

У крыс, нокаутированных по ОПГ-гену, обнаружен не только тяжелый остеопороз, но и выраженная кальцификация меди аорты и легочных артерий [19]. У

потомства ОПГ-дефицитных мышей, скрещенных с мышами, нокаутированными по апо-Е-гену (генетическая модель развития атеросклероза), обнаружен более выраженный остеопороз в сочетании с большей кальцификацией и прогрессией атеросклеротических бляшек [20]. Хотя введение ОПГ снижает степень сосудистой кальцификации у экспериментальных животных [21], не было отмечено влияния ОПГ на размер и число атеросклеротических бляшек [22]. Эти экспериментальные данные привели к предположению, что ОПГ может снижать сосудистую кальцификацию посредством супрессии костной резорбции, но с «нейтральным» эффектом на очаги атеросклероза.

Эпидемиологические исследования обнаружили положительную корреляционную связь между уровнем сывороточного ОПГ и заболеваниями сосудов, в том числе и атеросклерозом. Однако интерпретация этой позитивной корреляции в разных исследованиях дается по-разному: от

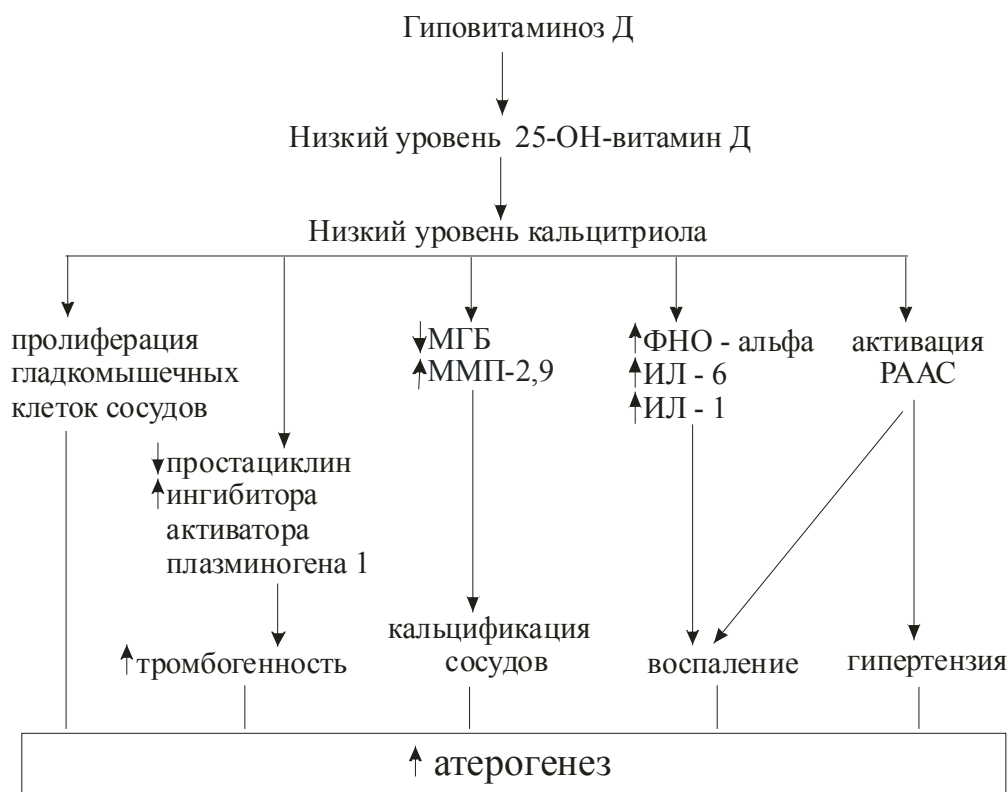


Рис. 2. Роль витамин Д в атерогенезе.

активной роли ОПГ в прогрессировании сосудистой патологии до компенсаторного ответа с целью минимизации оной [23].

Протективное действие витамина Д на сосуды

Кальцитриол и аналоги витамина Д участвуют в регуляции более чем 100 генов. Эти гены вовлечены в процессы регуляции клеточного цикла и ингибирования пролиферации [24].

Одним из значимых действий витамина Д является супрессия воспалительного процесса (рис. 3) [25]. Эндотелиальные клетки могут экспрессировать 1-альфа-

гидроксиланную активность и синтезировать кальцитриол. В общем, кальцитриол ингибирует активацию эндотелиальных клеток при воздействии антигенов или цитокинов, а в частности он ингибирует экспрессию молекул клеточной адгезии на эндотелиальных клетках при действии ФНО-альфа [26]. Эти эффекты могут быть биологически важными, так как экспрессия молекул клеточной адгезии выявляется уже в ранние стадии развития атеросклероза. Кальцитриол понижает экспрессию моноцитами и Т-лимфоцитами провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-альфа. В опытах *in vitro* кальцитриол ингибирует образование пе-

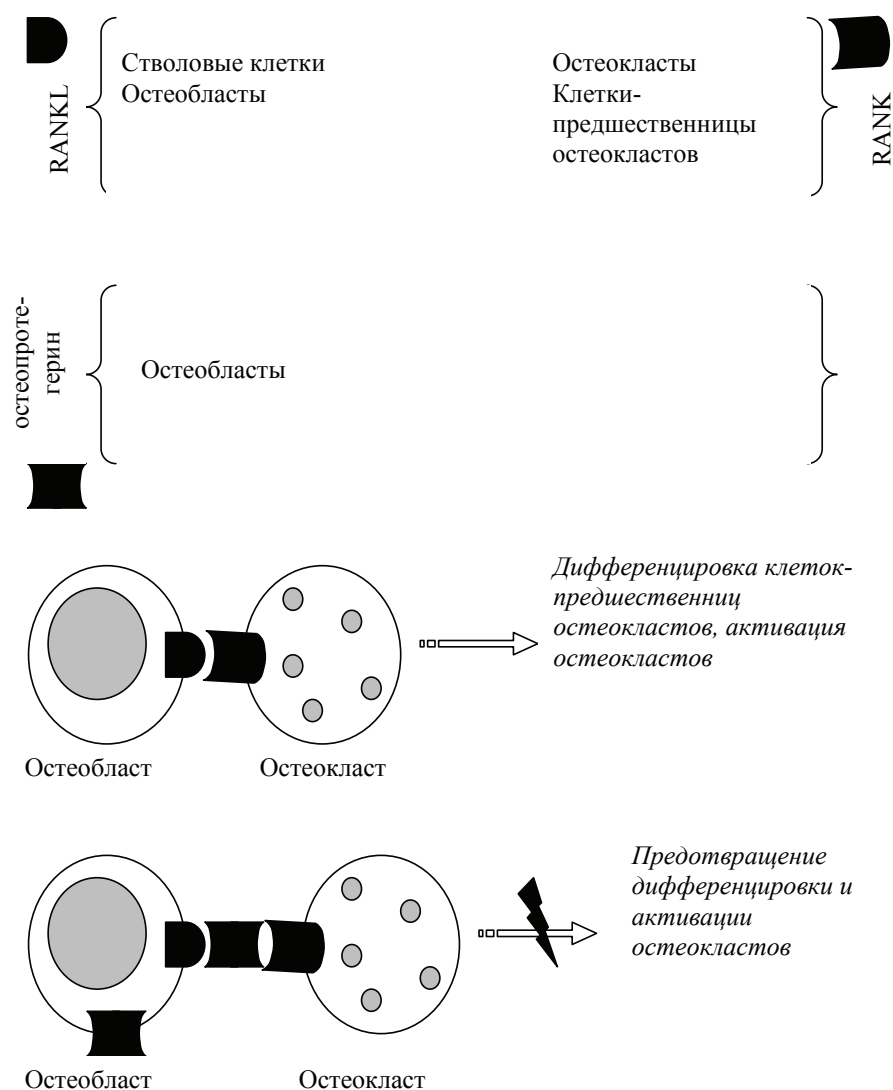


Рис. 3. Система остеопротегерин/лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В.

нистых клеток путем супрессии захвата окисленных ЛПНП [27].

Витамин-Д-связывающий белок в местах повреждения эндотелия может индуцировать пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток [28]. Кальцитриол и кальцитриол ингибируют действие этого белка на гладкомышечные клетки. Кроме того, кальцитриол и аналоги витамина Д понижают экспрессию ММП-2 и ММП-9 и активность сосудистого эндотелиального фактора роста [29].

Пероральное введение кальцитриола тормозит развитие атеросклероза у мышей вследствие повышения количества регуляторных Foxp3+-Т-лимфоцитов и ингибирования созревания дендритных клеток в атеросклеротических бляшках [30]. В свою очередь, регуляторные Т-лимфоциты подавляют развитие атеросклероза посредством супрессии действия эффекторных Т-лимфоцитов, а зрелые дендритные клетки обязательны для активации последних.

Исследования *in vitro* со смешанной культурой клеток (макрофаги/гладкомышечные клетки) показали, что кальцитриол и его аналог парикальцитол препятствуют кальцификации внеклеточного матрикса [31]. Активированные макрофаги содействуют сосудистой кальцификации посредством высвобождения факторов кальцификации, таких как костный морфогенный белок-2 и ФНО-альфа. При использовании кальцитриола и его аналогов уровень этих факторов кальцификации явно снижается с одновременным повышением уровня ингибитора кальцификации – белка остеопонтина. Также кальцитриол способен повышать уровень матриксного гамма-карбоксиглутамат-содержащего белка – известного ингибитора кальцификации [32].

Кальцитриол индуцирует образование простаглицлина в гладкомышечных клетках сосудов, что препятствует тромбообразованию, клеточной адгезии и пролиферации гладкомышечных клеток [33]. Аналоги витамина Д в гладкомышечных клетках аорты снижают экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 [34]. У мышей, нокаутированных по гену рецеп-

тора витамина Д, обнаружено повышение артериального давления, уровней сывороточного ангиотензина и тканевого ренина [35]. Экспериментами *in vitro* было показано, что аналоги витамина Д прямо подавляют экспрессию гена ренина [36].

Витамин Д и сердечно-сосудистая патология

Многими клиническими исследованиями подтверждена взаимосвязь между низким уровнем витамина Д и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и мозговых инсультов [37]. В наиболее известном исследовании NHANES (National health and Nutrition Examination Survey), включавшем 3408 участников, обнаружено увеличение смертности от всех причин (в 1,8 раза) и от сердечно-сосудистых заболеваний (в 2,4 раза) у людей с дефицитом витамина Д [38]. Кроме того, дефицит витамина Д коррелирует с наличием такого фактора риска развития атеросклероза, как ожирение [39].

Результаты ряда эпидемиологических исследований предполагают, что повышенный в сыворотке крови уровень 25-ОН-витамина Д ассоциирован со снижением риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В Health Professional Follow-up Study (18225 участников) обнаружено повышение риска развития инфаркта миокарда у участников исследования с уровнем 25-ОН-витамина Д менее 15 нг/мл, в сравнении с группой имеющей уровень 25-ОН-витамина Д более 30 нг/мл [40]. В другом исследовании (3299 участников) риск смерти от сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти у пациентов с уровнем циркулирующего 25-ОН-витамина Д ниже 10 нг/мл был в 2,8 и 5 раз выше, по сравнению с группой лиц с уровнем 25-ОН-витамина Д более 30 нг/мл [41]. Мета-анализ 18 подобных исследований показал, что риск развития ишемической болезни сердца и ранней смерти у людей с низким уровнем 25-ОН-витамина Д был увеличен на 30% и 46 %, соответственно, по сравнению с

лицами с повышенным уровнем 25-ОН-витамина Д [42].

С другой стороны, доказательства, что введение в пищевой рацион витамина Д может снижать указанный риск, пока немногочисленны. Анализ 17 исследований, проведенных в 1996-2009 годах, показал, что только в пяти исследованиях пациентов с хронической почечной недостаточностью и одном популяционном исследовании отмечается небольшое снижение смертности от сердечно-сосудистой патологии при дополнительном приеме витамина Д [43]. При мета-анализе 18 рандомизированных контролируемых исследований (57000 участников) влияния добавок витамина Д на величину общей смертности обнаружено только незначительное снижение риска общей смертности [44].

Роль витамина К в кальцификации сосудов и атеросклерозе

Витамин К – жирорастворимый витамин, необходимый для свертывания крови [8]. Природный витамин К существует в двух формах: витамин К1 (филлохинон) – растительного происхождения и витамин К2 (менахинон) – животного происхождения. Витамин К является кофактором фермента гамма-глутамат-карбоксилазы, катализирующей гамма-карбоксилирование остатков глутамата некоторых специфических белков (рис. 4). Эти белки участвуют в свертывании крови (факторы свертывания крови II, VII, IX и X; белки C, S и Z), формировании костной ткани и кальцификации мяг-

ких тканей (остеокальцин и матриксный γ -карбоксиглутамат-содержащий белок), передаче химических сигналов в клетку (белок gas-6).

В процессе кальцификации сосудов центральная роль принадлежит гладкомышечным клеткам сосудов. Они синтезируют витамин К-зависимый ингибитор кальцификации – матриксный гамма-карбоксиглутамат-содержащий белок (МГБ). У мышей, нокаутированных по МГБ-гену, отмечается быстрая (в течение первых недель жизни) кальцификация мягких тканей, включая стенку артерий [45]. Повышение экспрессии МГБ у апоЕ-/-мышей (генетическая модель атеросклероза) тормозит, а делеция МГБ-гена у таких мышей ускоряет кальцификацию интимы атеросклеротических бляшек [46]. Применение у крыс непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К) ассоциируется с повышенной кальцификацией артерий [47]. Добавка различных форм витамина К предотвращает кальцификацию артерий у крыс при использовании пероральных антикоагулянтов [48]. Мутации МГБ-гена у людей, приводящие к отсутствию либо потере функциональных свойств МГБ, характеризуются повышенной кальцификацией хрящей и артерий [49]. Применение антагонистов витамина К у людей, также, как и у животных, ассоциируется с повышенной кальцификацией клапанов сердца и коронарных артерий [50, 51].

Для оценки роли витамина К в развитии атеросклероза проведен ряд клинических исследований. Исследования о вза-

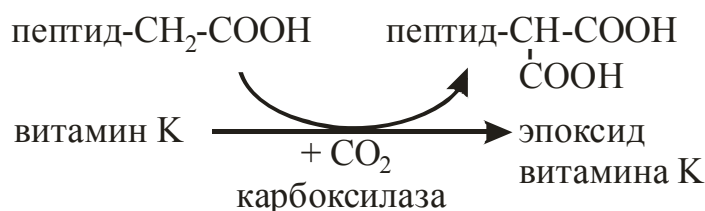


Рис. 4. Функция витамина К.

имосвязи между уровнем кальцификации аорты и потреблением витамина К не обнаружили достоверной ассоциации, и только у женщин в возрастной группе 60-69 лет низкое потребление витамина К сопровождалось более выраженной кальцификацией аорты [52,53]. Потребление филлохинонов не сочетается с риском кальцификации аорты или развитием ишемической болезни сердца у мужчин и женщин в возрасте 55 лет и выше в Роттердамском исследовании [54]. Также и в Nurses Healthy Study [55] и Healthy Professional Study [56] не обнаружено достоверной взаимосвязи между потреблением филлохинона и риском развития ИБС. Тем не менее, данные Фремингемского исследования сердца показали, что потребление пищи, обогащенной витамином К, ассоциируется не только с поступлением других «полезных» компонентов, но также с более низким индексом массы тела и более лучшим липидным профилем сыворотки крови [57]. В связи с этим, предполагается рассматривать потребление филлохинонов в качестве маркера диеты, замедляющей развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

В настоящее время получены важные экспериментальные и клинические доказательства о связи дефицита витамина Д с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако рекомендации о рутинном использовании добавок витамина Д в целях первичной или вторичной профилактики атеросклероза пока преждевременны. Роль витамина К в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний у людей остается пока не вполне ясной. Несмотря на предложенный механизм биологического влияния витамина К на процессы кальцификации сосудистой стенки, данные клинических исследований предполагают, что витамин К скорее следует рассматривать в качестве маркера диеты, замедляющей развитие сердечно-сосудистых заболеваний, нежели в качестве независимого фактора в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study / J. A. Rumberger [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 2157-2162.
2. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study / S. Ehara [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 3424-3429.
3. Vascular calcification as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis / R. J. Renneberg [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2009. – Vol. 5. – P. 185-197.
4. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups / R. Detrano [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1336-1345.
5. Stroke is associated with coronary calcification as detected by electron-beam CT: the Rotterdam Coronary Calcification Study / R. Vliegenthart [et al.] // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 462-465.
6. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? / P. Raggi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 695-701.
7. Endothelial stress induces the release of vitamin D-binding protein, a novel growth factor / M.A. Raymond [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 338. – P. 1374-1382.
8. Zempleni, J. Handbook of vitamins / J. Zempleni ed. – 4 ed. – 2007. – 593 p.
9. Kidd, P. M. Vitamine D and K as pleiotropic nutrients / P. M. Kidd // *Altern. Med. Rev.* – 2010. – V. 15. – P. 199-222.
10. Toll-like receptor triggering of a vitamin D mediated human antimicrobial response / P.T. Liu [et al.] // *Science*. – 2006. – Vol. 311. – P. 1770-1773.
11. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system / Y.C. Li [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110. – P. 229-238.
12. Artaza, J. N. Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells / J. N. Artaza, K.C. Norris // *J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 200. – P. 207-221.
13. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification / T. M. Doherty [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2004. – Vol. 25. – P. 629-672.
14. Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: role of matrix metalloproteinases / D. M. Basalyga [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 3480-3487.
15. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates aortic calcification / X. Qin [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 1510-1516.

16. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease / G. M. London [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 1943-1951.
17. Edmonds, M. E. Medial arterial calcification and diabetes mellitus / M.E. Edmonds // *Z. Kardiol.* – 2000. – Vol. 89 (Suppl 2). – P. 101-104.
18. Khosla, S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK System / S. Khosla // *Endocrinology.* – 2010. – Vol. 142. – P. 5050-5055.
19. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification / N. Bucay [et al.] // *Genes. Dev.* – 1998. – Vol. 12. – P. 1260-1268.
20. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE^{-/-} mice / B.J. Bennett [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 2117-2124.
21. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D / P.A. Price [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 1610-1616.
22. Osteoprotegerin (OPG) inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in *ldlr* mice / S. Morony [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 411-420.
23. Kearns, A. E. Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B Ligand and Osteoprotegerin Regulation of Bone Remodeling in Health and Disease / A. E. Kearns, S. Khosla, P. J. Kostenuik // *Endocr. Rev.* – 2008. – Vol. 29. – P. 155-192.
24. Effects of vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells / J. R. Wu-Wong [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2006. – Vol. 186. – P. 20-28.
25. Zittermann, A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? / A. Zittermann // *Br. J. Nutr.* – 2003. – Vol. 89. – P. 552-572.
26. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits tumor necrosis factor- α -induced adhesion molecule expression in endothelial cells / M. Martinesi [et al.] // *Cell. Biol. Int.* – 2006. – Vol. 30. – P. 365-375.
27. Swales, H. H. Vitamin D and cardiovascular disease risk: emerging evidence / H. H. Swales, J. Thomas // *Curr. Opin. in Cardiol.* – 2010. – Vol. 25. – P. 513-517.
28. Endothelial stress induces the release of vitamin D-binding protein, a novel growth factor / M. A. Raymond [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 338. – P. 1374-1382.
29. 22-Oxa-1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits metastasis and angiogenesis in lung cancer / K. Nakagawa [et al.] // *Carcinogenesis.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1044-1054.
30. With tolerogenic functions atherosclerosis in mice by inducing regulatory T cells and immature dendritic cells oral administration of an active form of vitamin D₃ (calcitriol) / T. Masafumi [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 2495-2503.
31. Vitamin D receptor activators induce an anticalcific paracrine program in macrophages requirement of osteopontin / Li Xianwu [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 321-326.
32. Vitamin D₃ stimulates the production of prostacyclin by vascular smooth muscle cells / M. Wakasugi [et al.] // *Prostaglandins.* – 1991. – Vol. 42. – P. 127-136.
33. Zittermann, A. Putting cardiovascular disease and vitamin D deficiency into perspective / A. Zittermann, S. S. Schleithoff, R. Koerfer // *Brit. J. Nutr.* – 2005. – Vol. 94. – P. 483-492.
34. Al-Badr, W. Vitamin D and kidney disease / W. Al-Badr, K. J. Martin // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3. – P. 1555-1560.
35. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure / Y. C. Li [et al.] // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2004. – Vol. 89-90. – P. 387-392.
36. 1, 25-Dihydroxyvitamin D (3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system / Y. C. Li [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110. – P. 229-238.
37. Artaza, J. N. Vitamin D and the Cardiovascular System / J. N. Artaza, R. Mehrotra, K. C. Norris // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4. – P. 1515-1522.
38. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin d level, cardiovascular disease mortality, and allcause mortality in older U.S. adults / A. A. Ginde [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2009. – Vol. 57. – P. 1595-1603.
39. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease / T. J. Wang [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 503-511.
40. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study / E. Giovannucci [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168. – P. 1174-1180.
41. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in large study of patients referred for coronary angiography / S. Pilz [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 3927-3935.
42. 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Ischemic Heart Disease, Myocardial Infarction, and Early Death: Population-Based Study and Meta-Analyses of 18 and 17 Studies / P. Brondum-Jacobsen [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Published online before print August 30 2012.
43. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events / L. Wang [et al.] // *Ann. Intern. Med.* –

2010. – Vol. 152. – P. 315-323.
44. Autier, P. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials / P. Autier, S. Gandini // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167. – P. 1730-1737.
45. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein / G. Luo [et al.] // *Nature*. – 1997. – Vol. 386. – P. 78-81.
46. Inhibition of bone morphogenetic proteins protects against atherosclerosis and vascular calcification / Y. Yao [et al.] // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107. – P. 485-494.
47. Price, P. A. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves / P. A. Price, S. A. Faus, M. K. Williamson. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 1400-1407.
48. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats / L. J. Schurgers [et al.] // *Blood*. – 2007. – Vol. 109. – P. 2823-2831.
49. A novel MGP mutation in a consanguineous family: review of the clinical and molecular characteristics of Keutel syndrome / D. J. Hur [et al.] // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2005. – Vol. 135. – P. 36-40.
50. Oral anticoagulant treatment: friend or foe in cardiovascular disease? / L. J. Schurgers [et al.] // *Blood*. – 2004. – Vol. 104. – P. 3231-3232.
51. Vitamin K-Antagonists Accelerate Atherosclerotic Calcification and Induce a Vulnerable Plaque Phenotype / L. J. Schurgers [et al.] // *PLoS. ONE*. – 2012. – Vol. 7, № 8. – P. 43229.
52. Vitamin K1 intake and coronary calcification / T. C. Villines [et al.] // *Coron. Artery. Dis.* – 2005. – Vol. 16. – P. 199-203.
53. Vitamin K intake and osteocalcin levels in women with and without aortic atherosclerosis: a population-based study / K. S. Jie [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1995. – Vol. 116. – P. 117-123.
54. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study / J. M. Geleijnse [et al.] // *J. Nutr.* – 2004. – Vol. 134. – P. 3100-3105.
55. Phylloquinone intake as a marker for coronary heart disease but not stroke in women / A. T. Erkkila [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 59. – P. 196-204.
56. Phylloquinone intake and risk of cardiovascular diseases in men / A. T. Erkkila [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2007. – Vol. 17. – P. 58-62.
57. Dietary phylloquinone intake as a potential marker for a heart-healthy dietary pattern in the Framingham Offspring cohort / L. Braam [et al.] // *J. Am. Diet. Assoc.* – 2004. – Vol. 104. – P. 1410-1414.

Поступила 27.11.2012 г.

Принята в печать 03.12.2012 г.

© ГУСАКОВА Е.А., ГОРОДЕЦКАЯ И.В., 2012

СТРЕСС И ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТЫ ЛИЗОСОМ

ГУСАКОВА Е.А.*, ГОРОДЕЦКАЯ И.В.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра общей и физколлоидной химии,*
кафедра нормальной физиологии**

Резюме. Проведен анализ данных литературы с целью выявления особенностей изменения активности протеолитических ферментов лизосом при стрессе и установления его механизмов.

Обнаружено, что при действии различных раздражителей наблюдается, как правило, повышение активности протеиназ, выраженность которого имеет тканевую специфичность и зависит от вида стрессора.

Механизмами влияния стрессоров на активность протеолитических ферментов являются: 1) снижение стабильности мембран лизосом; 2) подавление активности ингибиторов протеолитических ферментов; 3) нарушение структуры и функционального состояния печени; 4) активация процессов ПОЛ.

Ключевые слова: стресс, протеолитические ферменты лизосом.

Abstract. The analysis of literature data was made to reveal the influence exerted by stressors impact on the activity of lysosomal proteases. It has been found that the action of various stimuli generally leads to the increase of protease activity, the severity of which is tissue specific and depends on the stressor type.

Mechanisms of stressors influence on the activity of proteolytic enzymes are: 1) reduction of lysosomal membranes stability, 2) suppression of protease inhibitors, 3) disturbance of the structure and functional state of the liver, and 4) the activation of lipid peroxidation.

Жизнь и деятельность современного человека связана с постоянным воздействием экстремальных факторов, которое сопровождается негативными эмоциями, перенапряжением психических функций. Поэтому потребность в открытии новых способов повышения устойчивости организма к стрессу значительно возросла. Перспективным направлением таких исследований является уста-

новление механизмов регуляции активности протеолитических ферментов лизосом с учетом доказанного значения стимуляции протеолиза в генезе стрессорной альтерации [1] для его целенаправленной коррекции.

Состояние, связанное с увеличением активности протеолитических процессов, может сдвигать динамическое равновесие протеиназы/ингибиторы в организме в сторону протеолитических ферментов.

Исследования последних лет показали, что изменение этого баланса является фактором развития многих видов патологии [2, 3], усугубляет стрессорные нарушения и имеет системные последствия [4]. Однако особенности лизосомальной дисфункции,

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра нормальной физиологии. Тел.: 8 (0212) 37-07-54, 24-08-92 – Городецкая И.В.

вызываемой действием различных раздражителей, и механизмы ее возникновения до сих пор не установлены.

Цель работы – проанализировать влияние, оказываемое воздействием стрессоров на активность лизосомальных протеолитических ферментов, и раскрыть его механизмы.

Большинство исследователей при стрессе в крови находили возрастание активности ферментов лизосом, прежде всего протеолитических, участвующих не только в полной деструкции белков, в том числе и матричных [5], но и в ограниченном протеолизе [6]. Увеличение активности протеиназ наблюдалось при стрессах, вызванных: хирургической операцией [7], геморрагией [8], ожогом [9, 10], а также облучением [11]. Интенсивная травматизация (животные подвергались многочисленным ударам во вращающемся барабане) приводила к значительному повышению интенсивности протеолиза в крови как неадаптированных, так и резистентных к травме крыс. При этом величина протеолитической активности крови в обеих группах изменялась прямо пропорционально интенсивности травматизации [12].

Охлаждение (помещение крыс в ёмкости с водой при $t\ 5^{\circ}\text{C}$) сопровождалось увеличением свободной и относительной свободной активности кислых катепсинов (D и B) в печени, выраженное в различной степени у устойчивых и неустойчивых к холоду животных. Так, при охлаждении в течение 1 часа 20 минут у устойчивых к холоду крыс по сравнению с неустойчивыми относительная свободная активность кислых катепсинов уменьшалась в 1,4 раза, а в течение 2 часов 40 минут – в 1,24 раза [13].

У нетренированных крыс физическая нагрузка (бег на тредмиле в течение 5 дней) вызывала существенное увеличение активности бета-глюкуронидазы, бета-N-ацетилглюкозаминазидазы, арилсульфатазы, рибонуклеазы, дезоксирибонуклеазы, катепсинов D и C в поперечно-полосатых мышечных волокнах, особенно – в красных. Тренировка животных повышала активность цитратсинтазы, бета-глюкуронидазы и катепсина D в обоих ти-

пах волокон, а арилсульфатазы, бета-N-ацетилглюкозаминазидазы и катепсина C – только в красных. Истощающая нагрузка (в течение 5 дней) вызывала чрезмерную активацию лизосомальной системы мышечных волокон, приводящую к их некрозу [14]. Активность лизосомальных ферментов в скелетных мышцах мышей (ацилсульфатазы, катепсинов C и D, бета-глюкуронидазы) при беге на тредмиле в течение 4 – 9 часов также увеличивалась – в 4 – 5 раз [15].

Многие авторы при стрессе наблюдали возрастание активности сериновых протеиназ, прежде всего трипсина. Гипертрипсинемия представляет собой неспецифическую реакцию организма на различные стрессовые воздействия. Так, при гипертермии (воздействие $t\ 50^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа) активность трипсина в крови крыс увеличивалась в 9,2 раза, при физической нагрузке (принудительное плавание в течение 60 минут) – в 7 раз, при иммобилизации (в течение 1 часа) – в 8,6 раза, при механической травме (компрессия коленных суставов) – в 15,4 раза, при наложении турникетов на оба бедра (в течение 1 часа) – в 10,4 раза, при анафилактическом шоке (через час после внутрибрюшинного введения куриного белка) – в 8 раз, при ожоге (погружение задних конечностей в кипящую воду на 5 секунд) – в 12,4 раза. При турникетном (лапаротомия и окклюзия воротной вены на 30 минут), эндотоксиновом (внутрибрюшинное введение пирогенала 20 мкг/100 г), адреналиновом (внутримышечное введение адреналина в дозе 0,1 мг/100 г) и геморрагическом (дозированное кровопускание в объеме 2,5% массы тела) стрессах активность фермента возрастала в 10,7; 13,3; 19,4 и 11,2 раза соответственно [16].

Однако некоторые исследователи отмечали снижение трипсинподобной протеолитической активности в крови при стрессе, например, вызванном перегреванием крыс ($t\ 40 - 42^{\circ}\text{C}$) в течение 30 и 60 минут – на 21% и 64% соответственно [17].

Стресс также оказывает влияние и на изменение активности карбоксильных (катепсин D и другие) и цистеиновых (катепсины B, H, L, C и другие) протеиназ.

Активность катепсина D в органах и тканях при различных стрессовых воздействиях изменяется неоднозначно. Так, острый стресс вызывал активацию каталитической функции этого фермента в сердце. Но период после стресса сопровождался последовательным уменьшением скорости протеолиза, что можно объяснить, вероятно, изменением конформации фермента [18].

После физической нагрузки (бег в тредмиле со скоростью 34 метров/минуту по 40 минут в течение 10 дней) активность катепсина D в икроножной мышце возрастала на 61%, в камбаловидной – на 66% [5]. В изменении содержания катепсина D в скелетной и сердечной мышцах при нагрузке наблюдались возрастные особенности: ходьба по беговой дорожке продолжительностью 8 часов с двумя 15 минутными перерывами вызывала у молодых крыс увеличение активности фермента на 5% и 70%, тогда как у старых – только на 3% и 14% соответственно. Физические упражнения повышали активность катепсина D в скелетных мышцах больше, чем в сердечной мышце. Упражнения вызывали более заметный лизосомальный ответ у молодых, чем у стареющих мышшей [19].

Разнонаправленное действие стрессоров на активность катепсина D в мышцах крыс наблюдалось при иммобилизации с электрической стимуляцией от одной до трех недель. Так, в камбаловидной мышце активность фермента не изменялась, а в икроножной и переднеберцовой – возрастала [20].

Увеличение активности цистеиновых протеиназ при стрессе было отмечено в работах ряда авторов. При ожоге 15-20% площади тела возрастала активность катепсинов B, H, L, C в крови крыс [10]. При плавании крыс по 2 часа в течение 10 дней наблюдалось повышение активности катепсинов L и H в сером веществе головного мозга и мозжечке. Это указывает на изменение лизосомального аппарата и определяет особенности развития общего адаптационного синдрома [21]. При физической нагрузке (ходьба крыс по беговой дорожке в течение 5 и 10 дней) было отмечено увеличение

активности катепсина C в четырехглавой мышце бедра [14]. Также при физической нагрузке (тест «принудительного плавания» в течение 2 часов) повышалась активность катепсина L в ткани сердца крыс [22]. При черепно-мозговой травме в головном мозге возрастала активность катепсина B [23].

Следовательно, при действии различных раздражителей наблюдается, как правило, повышение активности протеолитических ферментов, выраженность которого имеет тканевую специфичность и зависит от вида стрессора, а также от возраста животных.

Возможными механизмами воздействия стрессоров на активность протеиназ могут являться их влияние на:

- 1) проницаемость мембран лизосом;
- 2) активность ингибиторов протеолитических ферментов;
- 3) структуру и функциональное состояние печени;
- 4) интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ).

1. Действие на проницаемость лизосомальных мембран

Установлено, что одной из причин нарушения функций организма при действии различных раздражителей является снижение стабильности мембран лизосом, приводящее к клеточной гибели [24].

Повышение проницаемости мембран лизосом наблюдалось при действии стрессоров различной этиологии [25, 26].

Охлаждение (помещение в ёмкости с водой при $t\ 5^{\circ}\text{C}$) неустойчивых к холоду крыс в течение 1 часа 20 минут сопровождалось значительным увеличением относительной свободной активности лизосомальных ферментов печени (помимо вышеотмеченных кислых катепсинов): кислой фосфатазы – в 1,3 раза по сравнению с интактными животными. По сравнению с устойчивыми к холоду крысами у неустойчивых к холоду возрастала относительная свободная активность б-галактозидазы – в 1,5 раза и ДНК-азы – в 1,3 раза. У устойчивых к холоду крыс при той же длительности охлаждения, пока-

затели как общей, так и свободной и относительной свободной активности лизосомных ферментов печени не отличались от контроля. При гипотермии в течение 2 часов 30 минут у неустойчивых к холоду животных повышалась свободная и относительная свободная активность лизосомных ферментов. У крыс, устойчивых к холоду, возрастали только показатели относительной свободной активности β -галактозидазы и ДНК-азы. У неустойчивых к холоду животных по сравнению с устойчивыми увеличивалась относительная свободная активность β -галактозидазы – в 1,2 раза, ДНК-азы – в 1,1 раза, кислых катепсинов – 1,2 раза. При охлаждении в течение 2 часов 40 минут относительная свободная активность лизосомных ферментов печени у крыс, устойчивых к холоду, не отличалась от контроля. У крыс, неустойчивых к холоду, повышалась относительная свободная активность кислой фосфатазы. Общая активность ферментов лизосом оставалась постоянной или изменялась в меньшей степени. Повышение свободной и относительной свободной активности ферментов лизосом свидетельствует об увеличении проницаемости лизосомальных мембран печени, вызванном стрессом. Данный эффект неодинаков у крыс с различной устойчивостью к холоду – устойчивые к холоду животные отличаются от неустойчивых более низкой проницаемостью мембран лизосом не только при охлаждении, но и в состоянии нормотермии [13].

Краш-синдром (сдавливание мягких тканей задних конечностей крыс в течение 120 минут) сопровождался нарушением функционального состояния лизосом сердца, печени и почек, проявляющимся в снижении стабильности их мембран. Увеличение неседиментируемой активности лизосомных гидролаз в большей степени наблюдалось в печени, в меньшей – в сердце и почках [27]. Увеличение проницаемости и повреждение мембран лизосом было обнаружено и в коже человека при воздействии УФ излучения [28]. Данные факторы являются одними из стимулов, вызывающих окислительный стресс и свободно-радикальное повреждение, которые играют основную роль в ги-

бели клеток, индуцированной дисфункцией лизосом [26].

2. Влияние на активность ингибиторов протеолитических ферментов

Известно, что эндогенные ингибиторы являются одним из факторов, контролирующих активность протеиназ, наряду с пространственной разобщенностью фермента и субстрата, синтезом протеолитических ферментов в форме неактивных предшественников [29].

У разных видов животных основными ингибиторами протеиназ плазмы крови являются α 2-макроглобулин (α 2-МГ) и α 1-антитрипсин (α 1-АТ) [30, 31].

α 2-МГ принадлежит к белкам острой фазы, способен ингибировать все известные классы пептидаз. Является высокомолекулярным гликопротеином крови (молекулярная масса 720000 дальтон). Молекула α 2-МГ состоит из 4 идентичных субъединиц, ковалентно связанных в пары дисульфидными связями. α 2-МГ образует с протеазами комплексы, которые удаляются из крови в течение 2 минут, поэтому активность этого фермента в сыворотке определяет ее ингибиторные возможности.

α 1-АТ – кислотнеустойчивый ингибитор, также относится к белкам острой фазы. Молекулярная масса составляет 54000 дальтон. Период полураспада α 1-АТ в организме – от 4 до 6 дней. Функциональная роль этого фактора определяется способностью ингибировать активность сериновых протеиназ. Обеспечивает 90% антитриптической активности плазмы крови. Контролирует состояние свертывающей и фибринолитической систем, иммунных реакций, синтез и распад биологически активных белков, пептидов, гормонов.

При действии стрессоров наблюдаются разнонаправленные изменения активности ингибиторов протеиназ. Так, при облучении, вызванном гамма-излучением, было отмечено возрастание активности α 1-АТ в крови крыс [11]. Кратковременное интенсивное перегревание также повышало активность α 1-АТ в крови [32]. В тоже время,

другие авторы не обнаружили изменения активности $\alpha 1$ -АТ в плазме крови крыс при нагревании (t 35°C в течение 180 минут) [33]. При общей управляемой гипертермии (разогревание крыс до уровня ректальной температуры 43,5°C при погружении в горячую воду с t 45°C) минимальное значение $\alpha 1$ -АТ в крови наблюдалось через 5 часов, а максимальное – на 3 сутки. В лимфе активность $\alpha 1$ -АТ была существенно повышена на протяжении всего эксперимента [34].

Активность $\alpha 2$ -МГ в крови крыс увеличивалась при гипотермии (t 0°C в течение 60, 180 и 360 минут), особенно через 60 мин после начала охлаждения. Через 180 минут активность $\alpha 2$ -МГ была повышена на 40% [33]. В тоже время, гамма-излучение вызывало уменьшение активности $\alpha 2$ -МГ [35].

При гипертермии (t 40 – 42°C) активность $\alpha 1$ -АТ в крови крыс не изменялась после 30 минут и снижалась на 22% через 60 минут. Изменения активности $\alpha 2$ -МГ в этих условиях были двухфазными: повышение – на 12% через 30 минут и уменьшение – на 23% через 60 минут [17]. При турникетном шоке в крови пациента происходило уменьшение активности $\alpha 2$ -МГ и увеличение активности $\alpha 1$ -АТ [36]. При стрессе, вызванном действием чужеродных начал или повреждением тканей (стресс эндогенного происхождения), концентрация ингибиторов протеиназ в крови резко увеличивалась [31], что может быть связано с повышением их синтеза, как это было обнаружено в печени крыс и мышей [30]. При заболеваниях или травмах у человека (и у некоторых животных) значительно увеличивалось содержание $\alpha 1$ -АТ в крови, в то время как уровень $\alpha 2$ -МГ возрастал несущественно или уменьшался [31].

Следовательно, при действии стрессоров различной природы происходит изменение активности эндогенных ингибиторов протеиназ, направленность и величина которого зависят от фазы стресс-реакции и вида стрессового воздействия.

Известно, что биосинтез $\alpha 2$ -МГ и $\alpha 1$ -АТ происходит, в основном, в печени. Поэтому одной из причин изменения активности протеиназ в крови может быть нарушение пластической функции этого органа.

3. Воздействие на структуру и функции печени

В силу своих функциональных и морфологических особенностей указанный орган является объектом поражения при действии стрессоров различной природы.

Так, установлено, что острый стресс вызывает выраженные деструктивные изменения гепатоцитов. При гипертермии у крыс (t 42°C в течение 30 минут) обнаружено увеличение объема ядер на 26% и цитоплазмы на 64% в перипортальной и в центрлобулярной зонах ацинуса и снижение этих показателей в перивенулярной зоне, а также повышение количества погибших гепатоцитов на 11%, в большей мере в перивенулярной зоне, возрастание числа двуядерных гепатоцитов до 22% [37].

При стрессе ограничения подвижности (6-часовая иммобилизация крыс) было отмечено появление зон гидропической дистрофии, уменьшение количества нормальных клеток и содержание коллагена в ткани печени [38].

Увеличение объемной доли клеток в состоянии дистрофии (в 12,6 раза) после указанного воздействия было показано и другими авторами [39], обнаружившими и постстрессовую динамику таких изменений. В период времени до 3 суток после иммобилизации возрастало число мелких и больших гепатоцитов, уменьшалась объемная доля средних и двуядерных клеток. После 3 суток этот показатель, напротив, повышался. Начиная с 5 суток, увеличивалось и количество гепатоцитов средних размеров, что говорит об активации процесса дифференцировки клеток. Число двуядерных клеток возрастало при быстром снижении доли мелких и больших клеток. Т.е. стабилизация процессов разрушения и появление признаков восстановления начинались с 5 суток. С 7 по 14 сутки наступала фаза резистентности, характеризующаяся репарацией ультраструктуры печени. Тем не менее, к окончанию эксперимента (14 суток) объемная доля дистрофически измененных гепатоцитов превышала группу контроля в 2,4 раза.

Другие авторы также отмечали динамику альтерации и восстановления структуры печени – при иммобилизационном стрессе у крыс максимальное повреждение наблюдалось в конце стадии тревоги, а в стадию резистентности паренхима восстанавливалась в 3 раза быстрее, чем строма [40].

Через 39 часов после окончания иммобилизации крыс, продолжавшейся в течение 6 часов, в паренхиме печени наблюдались множественные очаги некроза (их доля составляла 75% объема ткани). В сохранившихся клетках были отмечены выраженные дистрофические изменения (в основном, баллонная дистрофия). Число двуядерных гепатоцитов сокращалось в 2 раза. Возле очагов некроза появлялись мелкие клетки. Это говорит о разрушении зрелых гепатоцитов к концу стадии тревоги и об активном размножении оставшихся клеток, которые восстанавливали разрушенную паренхиму. Через 96 часов после окончания иммобилизации в паренхиме печени отмечались более явные признаки репарации: объемная доля очагов некроза снижалась в 1,2 раза, вокруг них появлялись новообразованные гепатоциты, количество двуядерных клеток увеличилось почти до исходного уровня [41].

При агрессивной встрече самцов крыс (в течение 3 часов) был обнаружен некроз единичных гепатоцитов на периферии печеночной дольки через 3 часа после эксперимента. После 8 часов – появлялись большие некротические области, которые наблюдались у трех из пяти животных [42].

Одни авторы отмечали появление инфильтрации паренхимы при стрессе (агрессивная встреча самцов крыс в течение 3 часов) [42], а также периваскулярной лейкоцитарной инфильтрации (6-часовая иммобилизация крыс) [41]. Другие исследователи, напротив, не наблюдали таких изменений (иммобилизация крыс в течение 6 часов) [39].

Также значительным нарушениям при стрессе подвергается система кровообращения печени. При термическом ожоге (воздействие тепла на участок кожи крыс в поясничной области диаметром 2 см в течение 5 секунд) были зарегистрированы дистро-

фические изменения структуры эндотелиоцитов лимфатических капилляров и сосудов портальных трактов – вакуолизация цитоплазмы, снижение концентрации цитоплазматических органелл и микропиноцитозных везикул, появление открытых контактов между эндотелиальными клетками, а также некроз эндотелиоцитов кровеносных капилляров [43]. Некоторые авторы отмечали в печени венозное полнокровие, расширение синусоидных капилляров и увеличение объемной доли сосудистого русла (в 1,5 раза) (6-часовая иммобилизация крыс) [41], признаки разрушения гемато-лимфатического барьера, нарушения крово- и лимфообращения (нагревание крыс до ректальной температуры 43,5°C) [44]. Другие исследователи не наблюдали изменений со стороны кровообращения в печени (иммобилизация крыс в течение 6 часов) [39].

При гипертермии (воздействие t 42°C в течение 30 минут) у крыс увеличивалась объемная плотность лизосом в печени, а их численная плотность снижалась на 12%, происходило уменьшение объемной и поверхностной плотности митохондрий [37].

Острый стресс вызывал также усиление аутофагоцитоза. Такие изменения отмечались у крыс при введении кортизола, резерпина, голодании, перерезке спинного мозга, погружении в горячую воду, принудительной мышечной работе во вращающемся барабане, действии холода [45], а также при инъекции мышам адреналина, глюкоагона и кортизола [46].

Наиболее выраженные изменения в печени развивались при действии хронических стрессовых факторов. Повреждение и разрушение гепатоцитов обнаружено при действии постоянного магнитного поля на крыс (по 6 часов с индукцией 100 мТл в течение 7 дней) [47], облучении мышей (в течение 4, 10 и 21 дня) [48], гипертермии (воздействие t 38°C на крыс по 4 часа в течение 2-8 дней [49] и нагревание животных дважды через 24 часа до достижения ректальной температуры 41°C и продолжение теплового воздействия в течение 30 минут [50]), иммобилизации крыс (по 6 часов в течение 14 суток) [39].

Следствием разрушения клеток печени в условиях действия различных стрессоров является повышение активности в крови аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы – важнейших показателей тяжести поражения печени. Такое увеличение было обнаружено при действии внешнего облучения и радионуклидов у пострадавших после аварии на ЧАЭС [51], а также при гипертермии у крыс (t 40 – 42°C в течение 30 и 60 минут) [52].

После длительного воздействия экстремальных факторов Антарктиды на крыс в течение 7 – 45 суток наблюдалась пространственная реорганизация клеток печени (разобщенность органелл) [53].

Также при хроническом стрессе в печени были отмечены и другие структурные и функциональные нарушения: деструкция и нарушение барьерной функции эндотелиальных клеток капилляров (действие постоянного магнитного поля на крыс с индукцией 100 мТл по 6 часов в течение 7 дней) [47], возрастание полнокровия органа и лейкоцитарная инфильтрация (6-часовая иммобилизация крыс в течение 14 суток) [39], усиление аутофагоцитоза (облучение мышей в течение 4, 10, 21 дней) [48].

Выраженность вызванных стрессом структурных преобразований в печени прямопропорционально зависит от силы стрессора. Так, показано ее нарастание при увеличении силы температурных воздействий (гипертермия t 40, 42, 44 и 46°C в течение 20 минут). При более низких температурах (40 или 42°C) тепловой стресс способствовал пролиферации гепатоцитов, повышал эффективность метаболизма в печени мышей, но при этом наблюдались некроз и апоптоз гепатоцитов. При более высоких температурах (44 или 46°C) некротические и апоптотические изменения увеличивались, а пролиферативные процессы подавлялись [54].

При изучении морфологических изменений в печени при стрессе были отмечены и возрастные различия. Так, после гипертермии (нагревание животных дважды через 24 часа до достижения ректальной температуры 41°C и продолжение теплового воздействия в течение 30 минут) у старых

крыс обнаруживались более значительные изменения структуры органа. Через 2 и 6 часов после стресса у молодых животных наблюдались клеточная вакуолизация и небольшое синусоидальное расширение, у старых крыс эти изменения были более выраженными. Самые значительные поражения печени у молодых крыс наблюдались через 12 часов, которые характеризовались умеренными изменениями и после 24 часов переходили в легкую форму. В группе старых животных через 12 часов наблюдался тяжелый уровень повреждений, который после 24 часов еще больше увеличивался (инфильтрация моноцитов, вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов и обширный некроз во всех зонах печени) [50].

Вызванные воздействием стрессоров нарушения ультраструктуры печени могут быть связаны: во-первых, с усилением окислительного стресса [50]; во-вторых, с уменьшением источников энергии и пластических резервов [53]; в-третьих, с повреждением белоксинтезирующего и энергетического аппаратов (дезорганизацией крист и матрикса в митохондриях, их разрушением), нарушением углеводного и липидного обменов, как это было обнаружено в гепатоцитах крыс на 3 сутки после гипертермии (нагревание до уровня ректальной температуры 43,5°C) [44]; в-четвертых, с описанными выше нарушениями кровообращения печени.

Следовательно, при действии на организм стрессирующих факторов наблюдаются деструкция и некроз гепатоцитов, их пространственная реорганизация, изменения структуры и кровенаполнения синусоидных капилляров, а также воспалительная инфильтрация паренхимы печени. Кроме этого, обнаружены нарушения всех видов обмена, белоксинтезирующего и энергетического аппаратов клеток. Изменения гистоструктуры печени зависят от стадии стресс-реакции, силы воздействия и возраста животных.

Структурные изменения указанного органа оказывают влияние на его функциональное состояние. Так, при комбинированном действии на организм внешнего облучения и инкорпорированных радионуклидов у лиц, пострадавших в результате аварии на

ЧАЭС (за период 1987-1990), изменялась экскреторная функция печени, что приводило к возрастанию средних показателей билирубина и его фракций в крови. Нарушалась также и липидсинтезирующая функция: увеличивались средние значения бета-липопротеидов и тимоловой пробы. В 1989-1990 гг. эти показатели у большинства обследованных находились в пределах контрольных значений, однако у 16-24% они оставались повышенными в 2,2-1,4 раза. В то же время у 45-56% лиц было обнаружено резкое снижение содержания бета-липопротеидов и общего холестерина в сыворотке крови (в 1,7-1,5 раза) [51].

При стрессе страдает и белоксинтезирующая функция печени. Так, гипертермия (t 40 – 42°C в течение 30 и 60 минут) приводила к повышению в крови крыс концентрации общего белка и снижению – альбумина [17]. При указанном воздействии нарушалась и детоксикационная функция печени, о чем свидетельствует увеличение продолжительности наркотического сна, степени токсичности крови и содержания средних молекул в плазме [18, 52].

Таким образом, воздействие стрессоров изменяет функциональное состояние печени, ее протеиногенную, липидную, пигментную, детоксикационную активность, а также степень активности ферментов с различной субклеточной локализацией.

4. Действие на ПОЛ

Как правило, воздействие стрессоров вызывает активацию этого процесса. Так, показано увеличение скорости ПОЛ и уровня малонового диальдегида (МДА) в печени мышей (иммобилизация по 2 часа в течение 3 дней) [55]. В печени крыс также повышалось содержание МДА (6 часовая иммобилизация) [56]. Такое же воздействие приводило к усилению процессов ПОЛ и в крови крыс, что проявлялось возрастанием концентрации промежуточных и конечных продуктов: ацилгидроперекисей и МДА через 39 часов и 4 суток [57]. Иммобилизация вызывала увеличение уровня промежуточных продуктов ПОЛ в миокарде старых

и молодых крыс, причем их накопление в сердце старых животных было значительно выше, чем у молодых [58]. При гипертермии (t 40 – 42°C в течение 60 минут) наблюдалось повышение содержания основных продуктов ПОЛ: в печени крыс количество ДК увеличивалось на 16% и 21% через 30 и 60 минут, а в плазме крови – на 100% через 60 минут перегревания. Содержание МДА в печени возрастало на 39% и 81%, в крови – на 60% и 98% [17]. Хронический стресс (скученное содержание крыс по 18 особей в клетках размером 20х30х40 см в течение 1, 2 и 3 месяцев) сопровождался прогрессирующей по мере увеличения его продолжительности интенсификацией ПОЛ в периодонте (уровень ДК повышался на 20, 44 и 67%, МДА – на 24, 33 и 41%), обусловленной возрастанием скорости этого процесса (на 34, 53 и 75%) [59]. В то же время, при гипокинезии (в течение 3 часов в индивидуальных клетках-пеналах) происходило снижение интенсивности ПОЛ в мозге крыс – содержание МДА уменьшалось на 24% [60].

Неоднозначно изменялась и активность антиоксидантной системы. Так, в эритроцитах крыс при холодовом (t 5°C по 15 минут в течение 15 дней) и иммобилизационном стрессах (обездвиживание по 15 минут в течение 15 дней) активность супероксиддисмутазы (СОД) увеличивалась, а глутатионпероксидазы (ГП) – снижалась, как и содержание восстановленного глутатиона (GSH). При совместном действии стрессоров (холодового и иммобилизационного) активность ГП и уровень GSH уменьшались, а активность СОД – повышалась [61]. При иммобилизации крыс (по 180 минут в течение 15 дней) активность СОД увеличивалась в мозге, печени, почках, а в сердце и желудке – снижалась. Активность каталазы (КАТ) повышалась в мозге, почках и сердце, и падала – в печени и желудке. Активность ГП снижалась в мозге и почках, но увеличивалась в сердце и желудке. Во всех тканях уровень GSH уменьшался [62]. Активность СОД и КАТ в периодонте после 1 месяца стресса (скущенное содержание крыс по 18 особей в клетках размером 20х30х40 см) возрастала на 21 и 20%, после 2 незначительно

падала – на 11 и 5%, после 3 снижалась более существенно – на 31 и 26% [59].

При гипертермии (t 40 – 42°C в течение 60 минут) происходило снижение антиоксидантной защиты в печени и крови крыс, оцениваемой по активности КАТ и содержанию а-токоферола [17]. Иммобилизация крыс (в течение 6 часов) вызывала уменьшение активности СОД, КАТ и GSH в печени [56] и КАТ в крови (по 2 часа в течение 3 дней) [57].

Следовательно, действие стрессоров, как правило, приводит к активации процессов ПОЛ и снижению антиоксидантной защиты организма, которое зависит от вида ткани, возраста животного и продолжительности воздействия.

Заключение

Таким образом, на основании анализа данных литературы установлено, что вызываемый сдвиг динамического равновесия в лизосомальном аппарате в сторону протеолитических ферментов имеет тканевую специфичность, зависит от вида стрессора и возраста животных.

Выявлено, что механизмами влияния стрессоров на активность протеолитических ферментов являются: 1) снижение стабильности мембран лизосом; 2) подавление активности ингибиторов протеиназ; 3) нарушение структуры и функционального состояния печени; 4) активация процессов ПОЛ.

Литература

1. Регуляторные пептиды и ферменты их обмена в молекулярных механизмах развития стресс-реакции / М.Т. Генгин [и др.] // *Нейрохимия* – 2000. – № 2. – С.83–92.
2. Патогенетические основы развития остеопороза (экспериментальное исследование) / О.В. Фаламеева [и др.] // *Сб. науч. тр., посв. 60-летию Саратовского НИИТО «Актуальные вопросы травматологии, ортопедии и вертебрологии»*. – 2005. – С.106–107.
3. A crucial role for MMP-2 in osteocytic canalicular formation and bone metabolism K / K. Inoue [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281, № 44. – P. 33814–33824.
4. Cathepsin K and matrix metalloproteases activities in bone tissue of the OXYS and Wistar rats during the development of osteoporosis / A.A. Venediktova [et al.] // *Biochemistry Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. – 2009. – Vol. 3, № 4. – P. 393–398.
5. Carmeli, E. Cathepsin D and MMP-9 activity increase following a high intensity exercise in hind limb muscles of young rats / E. Carmeli, T. Haimovitz, E.C. Nemcovsky // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 18, № 1. – P. 79–86.
6. Локшина, Л.А. Роль лизосомальных протеиназ в деструкции тканей / Л.А. Локшина, Н.И. Соловьёва, В.Н. Орехович // *Вопросы мед. химии*. – 1987. – № 5. – С. 38–43.
7. Macfarlane, R.G. Fibrinolysis following operation / R.G. Macfarlane // *Lancet*. – 1937. – Vol. 232, № 1. – P. 10.
8. The occurrence of fibrinolysis in shock, with observations on prothrombin time and plasma fibrinogen during hemorrhagic shock / H. J. Tagnon [et al.] // *Am. J. M. Sc.* – 1946. – Vol. 211. – P. 88.
9. Камаев, М.Ф. Изменение протеолитической активности крови у больных острой ожоговой токсемией / М.Ф. Камаев, В.В. Ващук // *Проблемы гематологии и переливания крови*. – 1976. – № 8. – С. 20–22.
10. Insulin suppresses the increased activities of lysosomal cathepsins and ubiquitin conjugation system in burn-injured rats / V. Solomon [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2000. – Vol. 93, № 1. – P. 120–126.
11. Kirpichenok, L.N. The joint action of nitrates and gamma radiation on the blood plasma proteinase-inhibiting and antioxidative systems in rats / L.N. Kirpichenok, L.G. Gidranovich, V.P. Kheidorov // *Radiats Biol. Radioecol.* – 1997. – Vol. 37, № 3. – P. 297–302.
12. Beard, S. Effect of trauma on rat serum proteolytic activity / S. Beard, J. Hampton // *Am. J. Physiol.* – 1963. – Vol. 204, – №3. – P.405–407.
13. Северина, Т.Г. Влияние острой иммерсионной гипотермии на температуру тела и активность лизосомных ферментов печени устойчивых и неустойчивых к холоду крыс / Т.Г. Северина, А.И. Кубарко // *Медицинский журнал*. – 2009. – Т. 28, № 2. – С. 112–115.
14. Vihko, V. Exhaustive exercise, endurance training, and acid hydrolase activity in skeletal muscle / V. Vihko, A. Salminen, J. Rantamäki // *Int. J. Med. sport.* – 1984 – Vol. 5, № 3. – P. 152–155.
15. Salminen, A. Lysosomal changes related to exercise injuries and training-induced protection in mouse skeletal muscle / A. Salminen, K. Hongisto, V. Vihko // *Acta Physiol. Scand.* – 1984. – Vol. 120, № 1. – P. 15–19.
16. Сувернев, А.В. Основы безопасности пиковой гипертермии (Первое сообщение) / А.В. Сувернев; Сибирский научн.-исслед. ин-т гипертер-

- мии. – Новосибирск; Академическое из-во «Гео», 2007. – 125 с.
17. Шуст, Л.Г. О роли α 1-антитрипсина в патогенезе гипертермии / Л.Г. Шуст, Ф.И. Висмонт // Здравоохранение. – Минск, 2007. – С. 14–15.
 18. Iakushev, V.S. Kinetic properties of rat heart cathepsin D under normal conditions, during emotional-pain stress and in the post-stress period / V.S. Iakushev, N.V. Krisanova // Ukr. Biokhim. Zh. – 1991. – Vol. 63, № 5. – P. 57–62.
 19. Salminen, A. Lysosomal changes related to ageing and physical exercise in mouse cardiac and skeletal muscles / A. Salminen, H. Kainulainen, V. Vihko // Cell. and mol. life sciences. – 1982. – Vol. 38, № 7. – P. 781–782.
 20. Savolainen, J. Acid and alkaline proteolytic activities of cast-immobilized rat hind-limb muscles after electric stimulation / J. Savolainen // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 1987. – Vol. 68, № 8. – P. 481–485.
 21. Chernaia, V.I. Structural/functional changes in the brain lysosomal-vacuolar apparatus related to chronic emotional stress / V.I. Chernaya, L.F. Pedan, G.I. Zozulya // Neurophysiology. – 1999. – Vol. 31, № 4. – P. 292–293.
 22. Lyanna, O.L. The role of biological activity of hydrohumate, produced from peat, in formation of adaptive response of rats under influence of chronic stress / O.L. Lyanna, V.I. Chorna, L.M. Stepchenko // EGU General Assembly, 19–24 April 2009. – Mode of access: <http://meetings.copernicus.org/egu2009>. – Date of access: 15.02.2012.
 23. Cathepsin B contributes to traumatic brain injury-induced cell death through a mitochondria-mediated apoptotic pathway / C.L. Luo [et al.] // J. Neurosci. Res. – 2010. – Vol. 88, № 13. – P. 2847–2858.
 24. Boya, P. Lysosomal membrane permeabilization in cell death / P. Boya, G. Kroemer // Oncogene. – 2008. – Vol. 50, № 27. – P. 6434–6451.
 25. Коровкин, Б.Ф. Активность кислых гидролаз и проницаемость мембран лизосом кардиомиоцитов и гепатоцитов при экспериментальных состояниях / Б.Ф. Коровкин, Э.Д. Полякова, Н.С. Стволинская // Вопр. мед. химии. – 1987. – Т. 33, № 5. – С. 33–38.
 26. Oxidative stress and autophagy in the regulation of lysosome-dependent neuron death / V.N. Pivtoraiko [et al.] // Antioxid. Redox Signal. – 2009. – № 11. – P. 481–496.
 27. Чавдарь, И.А. Состояние перекисного окисления липидов и лизосом сердца, печени и почек при чрезмерном стрессовом воздействии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.17 / И.А. Чавдарь; Гос. мед. ун-т. – Кишинев, 1992. – 23 с.
 28. Johnson, B.E. Lysosomes and the reactions of skin to ultraviolet radiation / B.E. Johnson, F. Daniels // J. Invest. Dermatology. – 1969. – Vol. 53. – P. 85–94.
 29. Barrett, A.J. The handbook of proteolytic enzymes / A.J. Barrett, N.D. Rawlings, J.F. Woessner – 2nd ed. – «Academic press», 2003.
 30. Three high molecular weight proteinase inhibitors from rat plasma. Isolation. Characterization and acute phase changes / K. Lonberg-Holm [et al.] // J. Biol. Chem. – 1987. – Vol. 262. – P. 438–445.
 31. Cytokine binding and clearance properties of proteinase activated a2-macroglobulin / J. LaMarre [et al.] // Lab. Invest. – 1991. – Vol. 65. – P. 3–14.
 32. Гурин, В.Н. Терморегуляция и биологически активные вещества крови / В.Н. Гурин, А.В. Гурин. – Мн.: «Бизнесофсет», 2004. – 216 с.
 33. Мардас, Д.К. Роль м-холинорецепторов в регуляции баланса системы протеолиза при тепловом стрессе / Д.К. Мардас, В.Н. Никандров // Функциональные системы организма в норме и при патологии : сб. науч. тр. / РИВШ; науч. ред. В. С. Улащик, А. Г. Чумак. – Минск, 2008. – С. 147–151.
 34. Астафьева, К.А. Состояние системы протеиназы-ингибиторы в плазме крови и лимфе крыс при общей управляемой гипертермии: материалы Междунар. 68-й научн. студ. конф. им. Н.И. Пирогова, Томск, 20–22 апреля, 2009 г. / РАМН под ред. В.В. Новицкого, Л.М. Огородовой. – Томск, 2009.
 35. Proteinase inhibitors of the blood plasma in the early period of the development of acute radiation sickness in monkeys / E.A. Zherbin [et al.] // Radiobiologia. – 1987. – Vol. 27, № 2. – P. 250–253.
 36. Hörl, M. Protein catabolism and tourniquet shock: the role of proteolytic enzymes / M. Hörl, W.H. Hörl, A. Heidland // Chirurg. – 1982. – Vol. 53, № 4. – P. 253–257.
 37. Антонова, Е.И. Стромально-паренхимные и ультрамикроскопические проявления первичной компенсаторно-приспособительной реакции печени млекопитающих после гипертермии. / Е.И. Антонова // Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины: материалы V научн. междунар. конф., Таиланд, 2008 / Фунд. исследования. – 2008. – № 1. – С. 138–140.
 38. Влияние фактора роста гепатоцитов на стресс-индуцированные изменения структуры печени / Корозин В.И. [и др.] // Курский научно-практический вестник. Человек и его здоровье. – 2011. – № 4. – С. 50–55.
 39. Морфологические изменения в печени при стрессе [Электронный ресурс] / А. Зарубин, О.Н. Шашкова. – Режим доступа: <http://www.rae.ru/forum2011/pdf/1994.pdf>. – Дата доступа: 15.07.2012.
 40. Структура печени у крыс в динамике иммобилизационного стресса / И.С. Выборова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – Т. 52, № 3. – С. 30–33.
 41. Удвал, Х. Структура печени при стрессе и введении арабиногалактана / Х. Удвал, Л.С. Васильева, И.С. Выборова // Сибирский медицинский

- журнал. – 2004. – Т. 48, № 7. – С. 22–23.
42. Liver injury after an aggressive encounter in male mice / O. Sánchez [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2007. – Vol. 293, № 5. – P. 1908–1916.
 43. Бгатова, Н.П. Коррекция структурно-функциональной организации печени в условиях термического ожога кожи / Н.П. Бгатова, В.П. Кокшарова // *Механизмы функционирования висцеральных систем: материалы III Всерос. Конф. с междунар. участием, посвящ. 175-летию со дня рождения Ф.В. Овсянникова*, Санкт-Петербург, 29 сентября – 1 октября 2003 г. / Рос. академия наук; редкол. А.Д. Ноздрачев. – Санкт-Петербург, 2003. – С. 33–34.
 44. Карелина С. В. Структурные изменения в печени и регионарных лимфатических узлах после воздействия высокой температуры и коррекции мелатонином (экспериментальное исследование) : автореф. ... канд. мед. наук: 03.00.25 / С. В. Карелина. – Новосибирск, 2009. – 27 с.
 45. Salas, M. Liver ultrastructure during acute stress / M. Salas, B. Tuchweber, P. Kourounakis // *Pathol. Res. Pract.* – 1980. – Vol. 167, № 2–4. – P. 217–233.
 46. Shkurupii, V.A. Morphologic study of the effects of acute stress and the separate administration of «adaptive hormones» on mouse hepatocytes / V.A. Shkurupii // *Tsitol Genet.* – 1988. – Vol. 22, № 4. – P. 3–8.
 47. Галантюк, С.И. Ультраструктурные и гистохимические изменения в печени при действии постоянного магнитного поля и протекторном применении галаскорбина: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.11 / С.И. Галантюк. – Тернополь, 1982. – 23 с.
 48. Shkurupii, V.A. Morphometric research on the structural changes in the liver of mice undergoing multiple exposures to a stress factor / V.A. Shkurupii // *Biull. EKSP. Biol. Med.* – 1985. – Vol. 100, № 12. – P. 748–751.
 49. Sharma, R.K. Morphological & morphometric studies on liver in rats subjected to repetitive heat stress / R.K. Sharma // *Indian. J. Med. Res.* – 1997. – Vol. 106. – P. 20–26.
 50. Heat-induced liver injury in old rats is associated with exaggerated oxidative stress and altered transcription factor activation / H. J. Zhang [et al.] // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 17, № 15. – P. 2293–2295.
 51. Оценка функционального состояния печени у лиц, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС / А.С. Зверкова [и др.] // *Врачебное дело.* – 1998. – № 2. – С. 28–29.
 52. Висмонт, Ф.И. Роль детоксикационной функции печени и йодсодержащих гормонов щитовидной железы в процессах теплообмена и тепловой устойчивости при перегревании / Ф.И. Висмонт, М.А. Глебов // *Военная медицина.* – 2011. – № 3. – С. 89–92.
 53. Морфометрическая характеристика гепатоцитов при адаптации к экстремальным факторам Антарктиды / Шмерлинг М.Д. [и др.] // *Морфология.* – 2008. – Т. 134, №6. – С. 46–50.
 54. Systematical analysis of impacts of heat stress on the proliferation, apoptosis and metabolism of mouse hepatocyte / S.Q. Li [et al.] // *J. Physiol. Sci.* – 2012. – Vol. 62, № 1. – P. 29–43.
 55. Мамонтова, Е.В. Влияние иммобилизационного стресса и а-токоферола на процесс перекисного окисления липидов у молодых самцов белых мышей / Е.В. Мамонтова, Д.Л. Теплый // *Соврем. наук. технологии.* – 2006. – № 2 – С. 38–39.
 56. Zaidi, S.M. Effects of antioxidant vitamins on glutathione depletion and lipid peroxidation induced by restraint stress in the rat liver / Zaidi S.M., T.M. Al-Qirim, N. Banu // *Drugs R. D.* – 2005. – Vol. 6, № 3. – P. 157–165.
 57. Солин, А.В. Протективное действие опиоидных пептидов на изменения в системе перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита при иммобилизационном стрессе / А.В. Солин, Ю.Д. Ляшев // *Современные проблемы науки и образования.* – 2012. – № 1. – С. 10.
 58. Shvets, V.N. Lipid peroxidation in adult and aged rat heart under immobilization stress / V.N. Shvets, V.V. Davydov // *Biomed. Khim.* – 2003. – Vol. 49, № 2. – P. 117–121.
 59. Городецкая, И.В. Влияние тиреоидных гормонов на изменения перекисного окисления липидов, вызванные острым и хроническим стрессом / И.В. Городецкая, Н.А. Корневская // *Весті НАН Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2010. – № 1. – С. 78–84.
 60. Перекисное окисление липидов, содержание свободных аминокислот в мозге крыс при гипоксическом стрессе на фоне экспериментального гипотиреоза / И.В. Романовский [и др.] // *Медицинский журнал.* – 2006. – № 4. – С. 82–84.
 61. Influences of different stress models on the antioxidant status and lipid peroxidation in rat erythrocytes / S. Gümüşlü [et al.] // *Free Radic. Res.* – 2002. – Vol. 36, № 12. – P. 1277–1282.
 62. Sahin, E. Immobilization stress in rat tissues: alterations in protein oxidation, lipid peroxidation and antioxidant defense system / E. Sahin, S. Gümüşlü // *Comp. Biochem. Physiol. & Toxicol. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 144, № 4. – P. 342–347.

Поступила 31.08.2012 г.

Принята в печать 03.12.2012 г.

© ГОРОДЕЦКАЯ И.В., 2012

МЕХАНИЗМЫ ПОВЫШЕНИЯ ЙОДСОДЕРЖАЩИМИ ТИРЕОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ ФИЗИЧЕСКОЙ ВЫНОСЛИВОСТИ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ СТРЕССА РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

ГОРОДЕЦКАЯ И.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра нормальной физиологии

Резюме. Цель работы - обобщение результатов исследований по изучению влияния тиреоидного статуса организма на физическую выносливость животных в условиях стресса различного происхождения и выявление его механизмов. Установлено, что механизмами повышения йодсодержащими гормонами щитовидной железы физической выносливости животных при стрессе являются: активирующее влияние на синтез белков теплового шока и сократительную функцию сердца, антиоксидантное действие, повышение субстратного и энергетического обеспечения контрактильного акта скелетных мышц, регуляция внутриклеточной концентрации ионов кальция и уровня возбудимости их клеток.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, физическая выносливость, стресс.

Abstract. The purpose of this work is generalization of the results of researches aimed at studying the organism's thyroid status influence on physical endurance of animals in the conditions of various origin stress and determination of its mechanisms. It has been established that mechanisms of increase of animals physical endurance with iodine-containing thyroid hormones under stress are: activating influence on heat shock proteins synthesis and heart contractile function, antioxidant action, increase of substrate and energetic providing of contractile act of skeletal muscles, regulation of endocellular concentration of calcium ions and the level of their cells excitability.

Благодаря непрекращающимся интенсивным исследованиям, классическая концепция стресса в последнее время претерпела существенные изменения, одним из которых является акцент на то, что проявления стресса значительно

шире, чем предложенная Селье «триада» - увеличение надпочечников, тимолимфатическая инволюция, язвы желудочно-кишечного тракта. Доказано, что при стрессе изменяется деятельность всех систем организма, секреция не только кортикостероидов и катехоламинов, но и других гормонов. Т.е. в настоящее время стресс рассматривается как мультиорганный, разветвленная системная реакция организма [1].

Однако не все органы, вовлеченные в стрессорную реакцию, одинаково из-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра нормальной физиологии. Тел.: 8 (0212) 37-07-54, 24-08-92 – Городецкая И.В.

учены. Важным компонентом реакции организма на воздействие экстремальных раздражителей является изменение тонуса скелетной мускулатуры, формирующее, в соответствии с представлениями И.П. Павлова и Л.А. Орбели, готовность к двигательному акту.

Имеются указания на то, что состояние скелетных мышц зависит от тиреоидного статуса организма [2] и что характер воздействия йодтиронинов сходен с тренировкой к физической нагрузке [3]. Это дало основание полагать, что йодсодержащие тиреоидные гормоны (ЙТГ) могут улучшать функцию скелетных мышц при стрессе и таким образом повышать устойчивость к физической нагрузке.

Цель работы – обобщить результаты собственных исследований по изучению влияния тиреоидного статуса организма на физическую выносливость животных в условиях стресса различного происхождения и выявить его механизмы.

Влияние изменения уровня ЙТГ в организме на физическую выносливость животных при стрессовых воздействиях различной природы и сложности

Устойчивость крыс к физической нагрузке оценивалась по изменению времени плавания в воде комнатной температуры с прикрепленным к основанию хвоста грузом, масса которого составляла 5% от массы тела.

1. Введение тироксина в дозах от 1,5 до 3,0 мкг на кг массы в течение 28 дней, условно названных малыми (не изменяющих сывороточный уровень трийодтиронина, тироксина (общий и свободных фракций), частоту сердечных сокращений, прирост массы тела животных), *per se* повышало физическую выносливость крыс и существенно ограничивало ее снижение при следующих стрессовых воздействиях:

– **острых:**

- иммобилизационном (жесткая фиксация животных в положении на спине за 4 конечности без ограничения подвижности головы в течение 3 часов),

- холодом ($t\ 4 - 6^{\circ}\text{C}$ в течение 3 часов),

- тепловом - «мягком» ($t\ 40 - 42^{\circ}\text{C}$ в течение 3 часов) и «жестком» ($t\ 56^{\circ}\text{C}$ в течение 40 минут).

– **хронических:**

- иммобилизация по 3 часа ежедневно в течение 5 дней,

- скученное содержание крыс по 18 особей в клетках размером $20 \times 30 \times 40$ см в течение 3 месяцев – краудинг стресс,

– **комбинированных:**

-иммобилизационно-холодом (воздействие $t\ 4 - 6^{\circ}\text{C}$ на иммобилизованных животных в течение 3 часов),

-иммобилизационно-тепловых (воздействие на иммобилизованных крыс $t\ 40 - 42^{\circ}\text{C}$ в течение 3 часов или $t\ 56^{\circ}\text{C}$ в течение 40 минут).

2. Экспериментальный гипотиреоз (введение мерказолила в дозе 1,2 мг на 100 г массы тела в течение 14 дней) сам по себе уменьшал время плавания животных и определял его большее снижение по сравнению с таковым у эутиреоидных крыс при:

– остром иммобилизационном стрессе,
– хроническом иммобилизационном стрессе,
– краудинг стрессе.

Следовательно, физическая выносливость животных при стрессе различной природы, сложности и продолжительности прямо зависит от содержания ЙТГ в организме.

Механизмы повышения ЙТГ физической выносливости животных при стрессе

1. Активирующее влияние тироксина на экспрессию белков теплового шока, зарегистрированное нами в миокарде и печени [4], и, возможно, реализующееся в поперечно-полосатых мышцах, поскольку накопление шаперонов при физической тренировке увеличивает устойчивость скелетных мышц к стрессу [5].

2. Стимуляция сократительной функции сердца с учетом доказанного значения гемодинамического механизма в сниже-

нии физической выносливости [6] – введение тироксина в малых дозах ограничивает вызываемые действием различных стрессоров снижение силовых и скоростных параметров сократительной активности миокарда в условиях относительного физиологического покоя и максимальной изометрической нагрузки, а также сужение функциональных (ино- и хронотропных) резервов сердца.

3. Поддержание свободнорадикального гомеостаза организма – предупреждение тироксином чрезмерной активации перекисного окисления липидов за счет стимуляции активности супероксиддисмутазы, каталазы и суммарной антиоксидантной активности, показанное нами в миокарде и в крови животных. Данный механизм имеет значение в связи с тем, что физическая нагрузка в результате повышения скорости метаболизма в скелетных мышцах приводит к стимуляции образования оксидантов, которые оказывают негативное влияние на их контрактильные свойства [7], поскольку вызывают повреждение клеточных биомолекул, приводящее к механической дисфункции.

Поэтому физическая тренировка сопровождается компенсаторным ростом активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы) и содержания глутатиона (важнейшего неферментативного антиоксиданта) в скелетных мышцах [8]. Вместе с тем, показано, что тироксин повышает активность ферментов антиоксидантной защиты в поперечно-полосатых мышцах [9]. Это способствует защите миоцитов и предупреждает генерализованное повреждение клеток при увеличении сократительной активности во время плавания животных. Гипотиреоз, напротив, вызывает оксидативное повреждение липидов в скелетных мышцах, особенно в мембранах митохондрий [10].

4. Нормализация обмена веществ. Введение тироксина в малых дозах существенно ограничивает вызываемые действием различных стрессоров изменения метаболической (концентрация общего

белка, глюкозы, липидов) картины крови. Это способствует субстратному обеспечению сократительного акта. Для реализации данного механизма имеют значение и показанные другими исследователями регуляция активности гликогенфосфоорилазы в скелетных мышцах [11], увеличение расхода и окисления глюкозы [12], потребления кислорода за счет стимуляции такого энергопотребляющего клеточного процесса, как работа Na^+ - K^+ -насоса, индукции липолиза в скелетных мышцах. Поскольку последний эффект исчезал после устранения нервных влияний, можно заключить, что он является результатом потенциации влияния катехоламинов на липолиз [13]. Трийодтиронин повышает концентрацию белка – переносчика глюкозы GLUT-4 в изолированных скелетных мышцах крыс, ускоряет транспорт глюкозы в них (базальный и стимулированный инсулином) [14]. Актуальность этому механизму стимуляции йодтиронирами работоспособности скелетных мышц придает тот факт, что стресс, в частности иммобилизационный, вызывает значительное снижение связывания инсулина и связывающей способности инсулиновых рецепторов в них, сохраняющееся и через 24 часа [15]. Взаимодействие ЙТГ с инсулином в скелетных мышцах реализуется на пострецепторном уровне и приводит к ингибированию действия инсулина на синтез гликогена и стимуляции оксидативной утилизации глюкозы [16]. Трийодтиронин повышает чувствительность скорости гликолиза к инсулину в камбаловидной мышце крыс [17]. Гипотиреоз, напротив, уменьшает инсулин-стимулированную скорость утилизации глюкозы вследствие снижения интенсивности гликолиза. Полагают, что в изменениях процессов утилизации глюкозы, наблюдаемых в мышцах при нарушениях тиреоидного статуса, принимают участие простагландины [18]. Имеет значение и нарушение связи β -адренорецептор-G-белок-аденилатциклаза, что указывает на то, что существует комплексное взаимодействие между инсулином, катехоламинами и ЙТГ в регуляции метаболизма

глюкозы в скелетных мышцах [19]. ЙТГ влияют на обмен углеводов в мышцах и через изменение экспрессии генов, участвующих в этом процессе: трийодтиронин регулирует мРНК транспортеров монокарбоксилатов, что приводит к возрастанию их синтеза и скорости транспорта лактата через мембраны везикул сарколеммы [20]. Субстратному обеспечению контрактильного акта способствует и интенсифицирующее влияние ЙТГ на кровоток в скелетных мышцах, что улучшает доставку субстратов и удаление метаболитов при физической нагрузке [21]. Кроме того, под влиянием более высокого уровня глюкозы в крови у стрессированных на фоне тироксина животных по сравнению со стрессированными гипотиреоидными, как это имело место в наших опытах, в скелетных мышцах возникает активация глюкозоаденинового цикла, обеспечивающего образование глюкозы из аминокислот непосредственно в мышцах [22].

В повышении ЙТГ устойчивости животных к физической нагрузке играют роль и другие механизмы:

– Накопление в миоцитах структур, выполняющих сократительную функцию [23], влияние на распределение изоформ тяжелой цепи миозина, сочетающееся с пропорциональным изменением активности кальций-магний-зависимой АТФ-азы [24] и стимуляция АТФ-азной активности миозина, обусловленная возрастанием фосфорилирования его легкой цепи 2 (MLC2) [25], уменьшение количества медленных волокон типа I и увеличение быстрых волокон типа II в скелетных мышцах [26].

– Повышение количества и размера митохондрий в скелетных мышцах крыс за счет увеличения не только роста, но и новообразования этих органелл [27], что создает условия для оптимизации энергетического обеспечения сократительного акта.

– Регуляция клеточной концентрации кальция [28], поскольку при стрессе повреждается связанная с мембраной система транспорта этого иона в скелетных

мышцах [29], повышение Ca^{2+} -АТФ-азной активности саркоплазматического ретикулума в связи с тем, что трийодтиронин регулирует транскрипцию двух генов, кодирующих быструю и медленную изоформы этого фермента [30]. Быстрая изоформа Ca^{2+} -АТФ-азы (SERCA1) в мышцах экспрессируется на более высоком уровне, чем медленная (SERCA2a). Стимуляция транскрипции гена, кодирующего SERCA1, трийодтиронином опосредована двумя элементами ответа на тиреоидные гормоны, локализованными в промоторе этого гена. Внутриклеточная концентрация кальция может модулировать эффект трийодтиронина. Повышение активности Ca^{2+} -АТФ-азы в саркоплазматическом ретикулуме, наблюдаемое при возрастании уровня трийодтиронина, происходит в результате индукции экспрессии SERCA1 и снижения экспрессии SERCA2a в медленных мышечных волокнах. Трийодтиронин-зависимое повышение экспрессии SERCA1 и связанное с ним увеличение активности Ca^{2+} -АТФ-азы увеличивает общую скорость метаболизма в организме вследствие повышения уровня сократительной активности медленных волокон [31].

– Стимулирующее воздействие на содержание белков Na^+ - K^+ -насоса - центрального звена в регуляции распределения этих ионов между клеткой и межклеточной жидкостью, что поддерживает определенный уровень возбудимости мышц во время физической нагрузки [32].

Заключение

Таким образом, близкие к физиологическим дозы тироксина увеличивают физическую выносливость животных и обеспечивают ее высокий уровень в условиях стресса различного происхождения и сложности за счет: 1) активирующего влияния на синтез белков теплового шока; 2) стимуляции сократительной функции сердца; 3) антиоксидантного действия; 4) повышения субстратного и энергетического обеспечения контрактильного акта

скелетных мышц; 5) регуляции внутриклеточной концентрации ионов кальция и уровня возбудимости их клеток.

Литература

1. Судаков, К.В. Новые акценты классической концепции стресса / К.В. Судаков // Бюл. эксперим. биол. мед. - 1997.- Т. 123, № 2. - С. 124 - 130.
2. Shomon, M. Muscle and joint pain with thyroid disease. Information on a common symptom [Электронный ресурс]. - Режим доступа <http://www.thyroid-info.com/articles/muscle-joint-pain.htm>. - Дата доступа 03.10.2012.
3. Pakarinen, A. Serum thyroid hormones, thyrotropin and thyroxine binding globulin in elite athletes during very intense strength training of one week / A. Pakarinen, K. Hakkinen, M. Alen // J. Sports. Med. Phys. Fitness. - 1991. - Vol. 31, N 2. - P. 142 - 146.
4. Влияние тиреоидных гормонов на стресс-индуцированное и адаптационное накопление белков теплового шока в миокарде и печени / И.В. Городецкая [и др.] // Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы: Тез. докл. II Российского конгр. по патофизиологии.- Москва, 2000.- С. 210.
5. Samelman, T.R. Heat shock protein expression is increased in cardiac and skeletal muscles of Fischer rats after endurance training / T.R. Samelman // Exp. Physiol.- 2000.- Vol. 85, N 1.- P. 92 - 102.
6. Гемодинамические механизмы снижения физической выносливости при гипотиреозе и тиреотоксикозе / Е.И. Соколов [и др.] // Кардиология. - 1988. - № 8. - С. 63 - 67.
7. Clanton, T.L. Oxidants and skeletal muscle function: physiologic and pathophysiologic implications / T.L. Clanton, L. Zuo, P. Klawitter // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1999. - Vol. 222, N 3. - P. 253 - 262.
8. Powers, S.K. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review / S.K. Powers, L.L. Ji, C. Leeuwenburgh // Med. Sci. Sports. Exerc. - 1999. - Vol. 31, N 7. - P. 987 - 997.
9. Brazaluk, A.Z. Possible mechanism of metabolic disturbance in gastrocnemius muscle after denervation / A.Z. Brazaluk // Ukr. Biokhim. Zh.- 1997.- Vol. 69, N 3.- P. 91 - 103.
10. Influence of hyper and hypothyroidism on lipid peroxidation, unsaturation of phospholipids, glutathione system and oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mice skeletal muscle / R. Gredilla [et al.] // Mol. Cel. Biochem. - 2001. - Vol. 221, N 1 - 2. - P. 41 - 48.
11. Phosphorylase A formation in protein-glycogen particles isolated from fast-twitch muscle of euthyroid and hypothyroid rats / W.J. Leijendekker [et al.] // Arch. Biochem. Biophys. - 1989. - Vol. 274, Iss. 1. - P. 120 - 129.
12. Effect of thyroid hormones on oxidative and nonoxidative glucose metabolism in humans / M. Manfred [et al.] // Amer. J. Physiol. - 1988. - Vol. 255, N 2, Pt. 1. - P. 146 - 152.
13. Hardeveld, C. Influence of experimental hyperthyroidism on skeletal muscle metabolism in the rat / C. Hardeveld, A.A. Kassenaar // Acta Endocrinologica. - 1977. - Vol. 85, N 1. - P. 71 - 83.
14. Weinstein, S.P. Multiple mechanisms of regulation of glucose transport by thyroid hormone in skeletal muscle / S.P. Weinstein, E. O'Boyle, R.S. Haber // Mount. Sinai J. Med. - 1993. - Vol. 60, N 5. - P. 423 - 424.
15. Changes of insulin binding in rat tissues after exposure to stress / L. Macho [et al.] // Physiol. Res. - 1999. - Vol. 48, N 1. - P. 51 - 58.
16. Sensitivity of the soleus muscle to insulin in resting and exercising rats with experimental hypo- and hyperthyroidism / A. Dubaniewicz [et al.] // Biochem. J. - 1989. - Vol. 263, N 1. - P. 243 - 247.
17. Effects of hyperthyroidism on the sensitivity of glycolysis and glycogen synthesis to insulin in the soleus muscle of the rat / G.D. Dimitriadis [et al.] // Biochem. J. - 1988. - Vol. 253, N 1. - P. 87 - 92.
18. The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hyperthyroid and hypothyroid rats / G.D. Dimitriadis [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. - 1997. - Vol. 27, N 6. - P. 475 - 483.
19. Beta-adrenoceptor-agonist and insulin actions on glucose metabolism in rat skeletal muscle in different thyroid states / Dimitriadis G.D. [et al.] // Biochem J. - 1991. - Vol. 278, Pt. 2. - P. 587 - 593.
20. T3 increases transport and the expression of MCT4, but not MCT1, in rat skeletal muscle / Y. Wang [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. - 2003. - Vol. 285, N 3. - P. E622 - E628.
21. Muscle blood flow during exercise in sedentary and trained hypothyroid rats / R.M. Allister [et al.] // Amer. J. Physiol. - 1995. - Vol. 269, N 6, Pt 2. - P. 1949 - 1954.
22. Букаев, Ю.Н. Влияние психоэмоционального стресса на функцию почек / Ю.Н. Букаев, В.Б. Румянцев, Р.Н. Куренков // Урол. и нефрол.- 1991.- № 1.- С. 3 - 5.
23. Takahiro, N. Influence of androgens and/or thyroid hormones on house chicken skeletal muscles growth and weight / N. Takahiro, N. Kihachiro // Proc. Fac. Agr. Kyuslue Tokai Univ. - 1989. - N 8. - P. 47 - 53.
24. Thyroid hormone regulation of MHC isoform composition and myofibrillar ATPase activity in rat skeletal muscles / M. Canepari [et al.] // Arch. Physiol. Biochem. - 1998. -Vol. 106, N 4. - P. 308

- 315.
25. Katoch, S.S. Changes in myosin ATPase activity in skeletal muscles of rat during cold stress / S.S. Katoch, A. Soni // Indian. J. Biochem. Biophys. - 1999. - Vol. 36, N 3. - P. 204 - 206.
26. Акьябеков, К.М. Аденогипофиз и щитовидная железа при физической нагрузке в условиях высокогорной гипоксии / К.М. Акьябеков, Ж. Соорбеков. - Кирг. гос. мед. ин-т, 1988. - С. 64 - 68.
27. The relationship between the structure and activity of rat skeletal muscle mitochondria after thyroidectomy and thyroid hormone treatment / I. Justaffson [et al.] // J. Cell. Biol. - 1965. - Vol. 6. - P. 555 - 578.
28. Thyroid hormone effects on intracellular calcium and inotropic responses of rat ventricular myocardium / O.H. Bing [et al.] // Amer. J. Physiol. - 1994. - Vol. 267, N 3, Pt 2. - P. H1112 - H1121.
29. Сазонтова, Т.Г. Тканеспецифичность протекторного действия цитоплазматических факторов на мембранно-связанную систему транспорта Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулеуме сердца и скелетных мышц / Т.Г. Сазонтова, А.А. Мацкевич // Патол. физиол. и эксперим. терапия. - 2000. - № 2. - С. 3 - 6.
30. Mechanism of thyroid-hormone regulated expression of the SERCA genes in skeletal muscle: implications for thermogenesis / W.S. Simonides [et al.] // Biosci. Rep. - 2001. - Vol. 21, N 2. - P. 139 - 154.
31. Simonides, W.S. Thyroid hormone as a determinant of metabolic and contractile phenotype of skeletal muscle / W.S. Simonides, C. Hardeveld // Thyroid: official journal of the American Thyroid Association. - 2008. - Vol. 18, N 2. - P. 205 - 216.
32. Clausen, T. $\text{Na}^{+}\text{K}^{+}$ -pump regulation and skeletal muscle contractility / T. Clausen // Physiol. Rev. - 2003. - Vol. 83, N 4. - P. 1269 - 1324.

Поступила 14.10.2012 г.
Принята в печать 03.12.2012 г.

© ЛАЗУКО С.С., СОЛОДКОВ А.П., 2012

ПОВЫШЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ АОРТАЛЬНЫХ КОЛЕЦ К НИТРОГЛИЦЕРИНУ ПОСЛЕ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ СТРЕССА И ГИПЕРГЛИКЕМИИ

ЛАЗУКО С.С.*, СОЛОДКОВ А.П.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», *

УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова» **

Резюме. Цель исследования – изучить сочетанное влияние иммобилизационного стресса и гипергликемии на чувствительность гладкомышечных клеток аортальных сосудов крыс к нитроглицерину как донатору NO.

Опыты были проведены на препаратах изолированного кольца аорты крыс с удаленным эндотелием. Сочетанное воздействие гипергликемии и иммобилизационного стресса сопровождается более значительным увеличением чувствительности гладкомышечных клеток аортальных сосудов к экзогенному активатору NO нитроглицерину, чем влияние только гипергликемии или иммобилизационного стресса. Этот факт может указывать на суммирование негативного эффекта гиперпродукции NO характерного для гипергликемии и иммобилизационного стресса в отношении активности растворимой-гуанилатциклазы (p-ГЦ) гладкомышечных клеток аортальных сосудов крыс.

Ключевые слова: иммобилизационный стресс, гипергликемия, тонус сосудов.

Abstract. The aim of the research is to study the combined impact of immobilization stress and hyperglycemia on sensitivity of smooth muscle cells of aortal vessels of rats to nitroglycerine as NO donator.

The experiments were conducted on preparations of isolated ring of rat aorta with removed endothelium. The combined impact of hyperglycemia and immobilization stress is accompanied by a more considerable increase in sensitivity of smooth muscle cells of aortal vessels to exogenous NO activator nitroglycerine compared to the impact of hyperglycemia or immobilization stress only. This fact can indicate the summation of negative effect of NO hyper-production which is typical of hyperglycemia and immobilization stress with respect to the activity of soluble guanylate cyclase (s-GC) of smooth muscle cells of rat aortal vessels.

Стресс и сахарный диабет представляют собой наиболее часто встречающееся сочетание факторов риска развития сосудистых катастроф. Одной из

основных причин нарушения сосудистого тонуса при развитии этих состояний является дисфункция эндотелия [2].

Среди патогенетических механизмов развития дисфункции эндотелия при сахарном диабете особое значение принадлежит гипергликемии, продуктам гликозилирования, окислительного стресса, нарушению реологических свойств крови и липидного обмена, гиперинсулинемии,

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра нормальной физиологии. Тел.: 8 (0212) 37-07-54 – Лазуко С.С.

инсулинорезистентности. В конечном итоге это приводит к нарушению сбалансированного высвобождения эндотелием факторов, регулирующих тонус сосудов, систему гемостаза, процессы межклеточного взаимодействия [2]. В результате клетки эндотелия сами становятся источником патогенных факторов, ускоряющих развитие атерогенеза.

Одним из механизмов нарушения тонуса артериальных сосудов при гипергликемии и стрессе является дисфункция системы синтеза монооксида азота, сочетающаяся со значительным образованием продуктов свободнорадикального окисления. На ранних этапах развития данная дисфункция проявляется в гиперпродукции монооксида азота, переходящая затем в снижение его биодоступности и, наконец, завершающаяся нарушением его образования.

Учитывая тот факт, что нитроглицерин, действующим началом которого является NO, остается в арсенале лекарственных средств и числится в ряду наиболее эффективных препаратов для лечения ишемической болезни сердца, а также применяется при стенокардии, представляет интерес изучить чувствительность сосудов к нитроглицерину, особенно после сочетанного воздействия гипергликемии и стресса.

В связи с этим целью исследования было изучить сочетанное влияние иммобилизационного стресса и гипергликемии на чувствительность гладкомышечных клеток аортальных сосудов крыс к нитроглицерину, как донатору NO.

Методы

Влияние возрастающих концентраций донатора NO нитроглицерина изучали на 24 денудированных изолированных сегментах аорты крыс. Все животные были подразделены на группы: 1-ая - контрольная (n=6); 2-ая - группа животных, перенесших стресс (n=6); в 3-ю группу вошли сегменты аорты животных с гипергликемией (n=6); 4-ую составили изолирован-

ные кольца животных, перенесших стресс на фоне предварительной гипергликемии (n=6).

В опытах на изолированном кольце аорты определяли его исходное напряжение и напряжение после сокращения стандартной дозой фенилэфрина (10^{-6} М). Кольцо аорты изолировали по следующей методике. Каждому животному внутрибрюшинно вводили гепарин (500 ед/кг) и затем под уретановым наркозом (1 г/100 г веса тела) вскрывали грудную клетку, удаляли сердце, легкие, отпрепаровывали грудную аорту, иссекали ее фрагмент длиной 5-10 мм и помещали его в охлажденный до 4°C раствор Кребса-Хензеляйта. В охлажденном растворе фрагмент аорты тщательно очищали от жировой и соединительной ткани и лезвием вырезали кольцевой сегмент шириной 3 мм. Эксперимент проводили на приборе Schuler Organ bath Type 809 (Hugo Sachs Elektronik, ФРГ). Один конец кольцевого сегмента аорты жестко фиксировали, а другой прикрепляли к рычажку датчика силы F30 Type372 (Hugo Sachs Elektronik, ФРГ). Препарат функционировал в изометрическом режиме. Приготовленный таким образом кольцевой сегмент аорты помещали в термостатируемую ванночку, заполненную раствором Кребса-Хензеляйта следующего состава (мм/л): NaCl – 118; KCl – 4,8; MgSO₄ 1,18; KH₂PO₄ -1,2; CaCl₂ – 2,5; NaHCO₃ – 25,0; глюкоза - 11; pH-7,4 при температуре 37°C. Раствор насыщали карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂). В течение периода стабилизации, который составлял 2 часа, каждые 15 минут обновляли, омывающий препарат аорты, раствор Кребса-Хензеляйта. Регистрацию напряжения препарата, сокращающегося в изометрическом режиме, осуществляли при помощи модульного усилителя ТАМ-А Type 705/1 HSE. Данные заносили в компьютер, где обрабатывались при помощи программы HSE ACAD (ФРГ).

Длительный иммобилизационный стресс воспроизводили путем фиксации крыс в положении на спине в течение 6 часов. Исследование животных проводили

через 90 минут после окончания иммобилизации. Контролем служили крысы, содержащиеся в тех же условиях, что и опытные, и получавшие одинаковый рацион.

Для моделирования гипергликемии животным однократно внутрибрюшинно вводили стрептозоцин (Sigma, USA), разведенный в цитратном буфере pH 4,5 в дозе 60 мг/кг. Через 14 дней у животных оценивали следующие показатели: гипергликемию, глюкозурию. В эксперимент брали животных с уровнем глюкозы в крови выше 20 ммоль/л. Глюкозу крови определяли при помощи глюкометра Accu-Chek Aktiv (Германия), мочи – Глюко-Альбу-рН-Уротестом УП «Унитехпром БГУ». Для исключения влияния на изучаемые параметры растворителя (цитратного буфера) стрептозоцина крысам однократно внутрибрюшинно вводили равное количество цитратного буфера. Определение стабильных продуктов деградации монооксида азота проводилось в плазме крови крыс. Метод основан на восстановлении нитратов до нитритов цинковой пылью в щелочной среде в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди с последующим фотометрическим определением нитрит-ионов с помощью реакции Грисса [3].

Обработка полученных результатов проводилась с применением пакета статистических программ Microsoft Excel 2000, STATISTICA 6.0. Для сравнения двух количественных признаков применялся t-критерий Стьюдента, а также программного обеспечения GraphPad Prism (San Diego, California, USA). Использовались методы сравнения двух независимых выборок (контроль/стресс, контроль/гипергликемия и т.п.). Результаты эксперимента выражали как среднее арифметическое плюс - минус ошибка средней величины $\bar{x} \pm S_x$. Различия принимали достоверными при значении вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

В группе животных, обработанных стрептозоцином, уровень глюкозы в крови составил $26,1 \pm 1,7$ ммоль/л, то есть в 5

раз выше, чем у intactных крыс ($5,2 \pm 0,9$ ммоль/л, $p < 0,05$). 6-часовой иммобилизационный стресс приводил к снижению уровня глюкозы в крови по сравнению с intactными животными на 36% ($3,3 \pm 0,6$ ммоль/л, $p < 0,05$). Стресс не оказывал влияние на уровень глюкозы в крови животных на фоне предварительной гипергликемии и значения были сопоставимы с группой «гипергликемия» ($25,9 \pm 1,5$ ммоль/л). В группах «гипергликемия» и «гипергликемия+стресс» в моче обнаруживались кетоновые тела и глюкоза. В крови крыс, которым однократно вводили растворитель стрептозоцина (цитратный буфер), концентрация глюкозы ($5,7 \pm 1,1$ ммоль/л) не отличалась от данного показателя intactных животных. В связи с этим в дальнейшем сравнение результатов проводили с группой животных, которые за 14 дней до эксперимента получали однократную инъекцию цитратного буфера, обозначая ее как контрольную («контроль»).

В группе животных, перенесших стресс, а также в группах животных с гипергликемией до и после перенесенного стресса в условиях удаленного эндотелия исходное напряжение кольца аорты было одинаковым и составляло в среднем 1830 ± 40 мН. Под влиянием фенилэфрина (10^{-6} М) прирост напряжения сегмента аорты крыс между группами не различался и составил в среднем 1400 ± 149 мН. Добавление в ванночку нитроглицерина (10^{-12} – 10^{-6} М) приводило к дозозависимому расслаблению кольца аорты, предварительно сокращенного фенилэфрином. В контрольных изолированных кольцах аорты максимальная дилатация возникала при концентрации нитроглицерина в ванночке 10^{-6} М, и составила 95% от предварительного сокращения фенилэфрином (рис. 1). В группе животных, перенесших стресс, максимальное расслабление сегмента аорты с удаленным эндотелием наблюдалось уже при концентрации нитроглицерина в ванночке 10^{-7} М (91%, рис. 1). Концентрация нитроглицерина, вызывающая полумаксимальное расслабление изолированно-

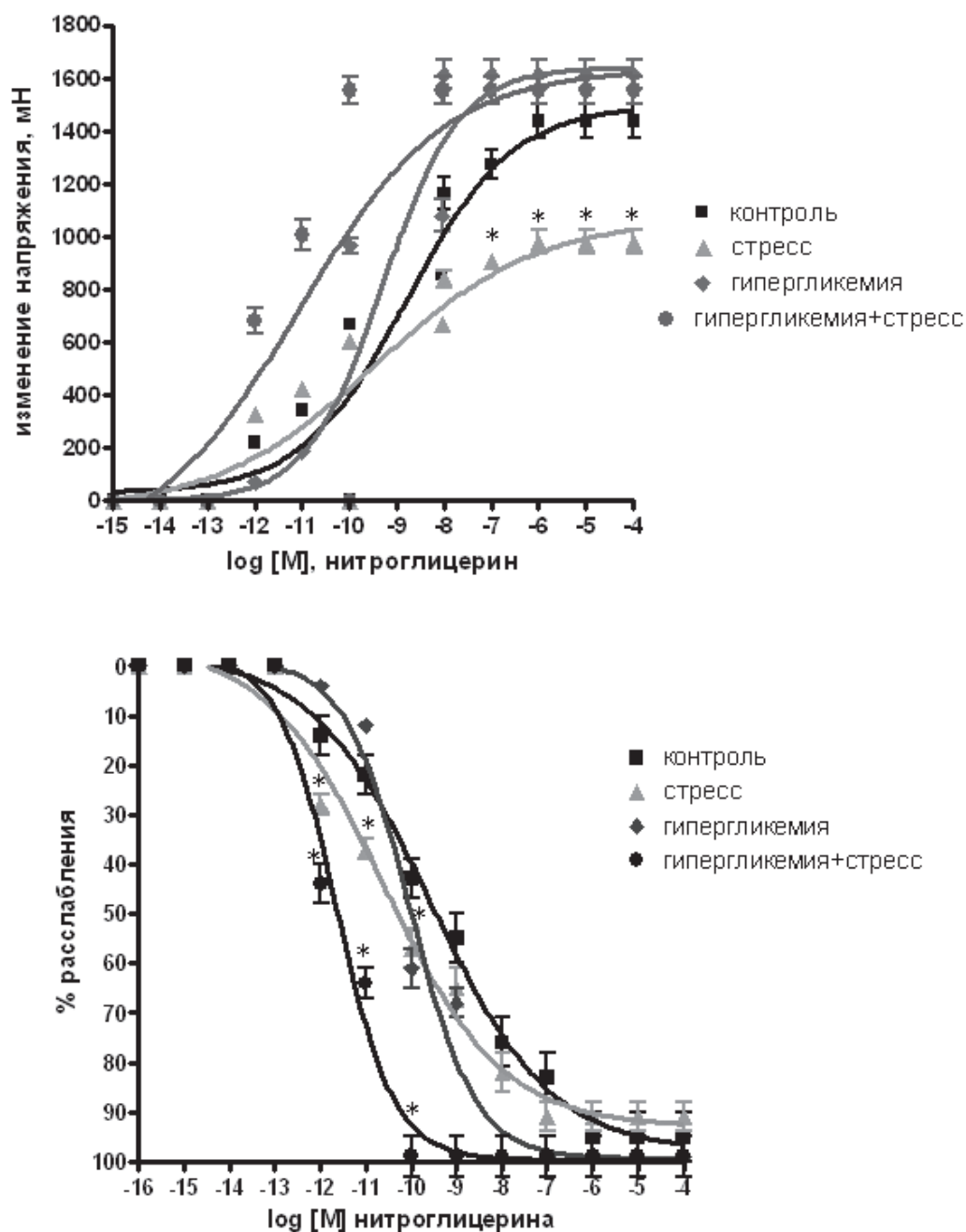


Рис. 1. Влияние удаления эндотелия на чувствительность к нитроглицерину изолированного кольца аорты крыс, перенесших иммобилизационный стресс, гипергликемию и их сочетание.

Примечание: по оси абсцисс – log концентрации нитроглицерина (М);
по оси ординат – процент расслабления, развившегося в ответ на введение в перфузионный раствор нитроглицерина, * - $p < 0,05$, по сравнению с контролем.

го кольца аорты крыс стрессовой группы (EC_{50}), составила $2,45 \times 10^{-11}$ М, в то время как в контроле EC_{50} – $2,65 \times 10^{-10}$ М (табл. 1). Данный факт указывает на повышение чувствительности аортальных сосудов животных, перенесших стресс, к нитрогли-

церину. И, по-видимому, свидетельствует о сенситизации гладкомышечных клеток изолированного кольца аорты к NO.

В изолированных денудированных сегментах аорты животных с 14-дневной гипергликемией максимальная релакса-

Таблица 1

Влияние удаления эндотелия на концентрацию нитроглицерина, вызывающую 50% ответную реакцию изолированного кольца аорты на нитроглицерин и концентрацию нитратов и нитритов в плазме крови крыс, перенесших иммобилизационный стресс, гипергликемию и их сочетание

Группа	EC ₅₀ , (10 ⁻¹¹ М)	95% доверительный интервал, (10 ⁻¹¹ М)	NO ₂ /NO ₃ , мкМ/л
Контроль (n=6)	26,5×10 ⁻¹¹	13,47×10 ⁻¹¹ -52,18×10 ⁻¹¹	24,8±0,10
Стресс (n=6)	2,45×10 ⁻¹¹ *	0,79×10 ⁻¹¹ -0,76×10 ⁻¹¹ *	34,03±2,88*
Гипергликемия (n=6)	9,46×10 ⁻¹¹	4,17×10 ⁻¹¹ -21,48×10 ⁻¹¹	47,40±2,54*
Гипергликемия+стресс (n=6)	0,22×10 ⁻¹¹ *	0,12×10 ⁻¹¹ -0,44×10 ⁻¹¹ *	36,18±2,89*

ция наблюдалась при концентрации донатора NO в перфузионном растворе 10⁻⁸ М, что составило 99% от предварительного сокращения фенилэфрином (рис. 1). EC₅₀ данной группы составило 9,46×10⁻¹¹ М (табл. 1), также указывая на увеличение чувствительности гладкомышечных клеток артериального сосуда. В группе животных «гипергликемия+стресс» с удаленным эндотелием введение в дозозависимой манере в перфузионный раствор нитроглицерина приводило к расслаблению кольца аорты на 96% при концентрации препарата 10⁻⁹ М. Концентрация нитроглицерина, вызывающая полумаксимальное расслабление изолированного кольца аорты крыс группы «гипергликемия+стресс» (EC₅₀), составила 2,23×10⁻¹² М (табл. 1).

Под влиянием иммобилизационного стресса, гипергликемии и их сочетании концентрация NO₂/NO₃ в плазме крови увеличилась на 37, 91 и 46% соответственно (табл. 1).

Таким образом, в группах животных, перенесших стресс и 14-дневную стрептозоциновую гипергликемию в сочетании с иммобилизационным стрессом, наблюдалось повышение чувствительности изолированных денудированных аортальных колец к нитроглицерину по сравнению с

контролем. Это сочеталось с выраженным увеличением образования монооксида азота.

Обсуждение

В результате полученных нами данных было установлено, что, во-первых, при стрессе или 14-дневной гипергликемии, а также при их сочетании происходит увеличение образования NO. Приведенные факты согласуются с данными литературы о том, что в развитии гемодинамических изменений наблюдаемых на ранних стадиях стресса и диабета большое значение имеет увеличение продукции NO [5, 7]. Во-вторых, в денудированных изолированных сегментах аорты крыс, перенесших иммобилизацию или гипергликемию по отдельности, выявлялось равное повышение чувствительности гладкомышечных клеток аортальных сосудов к экзогенному NO, по сравнению с контролем. Сочетание гипергликемии и иммобилизационного стресса еще в большей степени повысило чувствительность гладкомышечных клеток изолированных аортальных сосудов к экзогенному донатору NO нитроглицерину, указывая на их суммарный эффект.

Известно, что чувствительность здоровых изолированных кровеносных сосудов к экзогенному NO (введение нитроглицерина как донатора NO) *in vitro* и *in vivo* после удаления эндотелия (денудация) возрастает [6, 9, 11]. Кроме того, пролонгированная экспозиция *in vitro* и *in vivo* сосудистой гладкой мышцы с донорами NO приводит к уменьшению ответной реакции на его последующее добавление [9, 15]. В данной работе мы впервые предположили, что степень, в которой под влиянием денудации возрастает чувствительность артериального сосуда, зависит от интенсивности исходной базальной продукции эндогенного NO, а именно то, что при его гиперпродукции она увеличивается в большей степени, чем при гипопродукции.

Deel E.D с соавторами в 2007 показали, что гиперэкспрессия конституциональной NO-синтазы снижает сосудорасширяющий эффект и чувствительность гладкомышечных клеток сосудов к монооксиду азота, вероятно, в результате изменения активности гуанилатциклазы [14]. Данные факты позволяют предположить, что в присутствии интактного эндотелия, избыточно образующего NO, как это было выявлено нами при иммобилизации, гипергликемии и их сочетании, наблюдается десенситизация растворимой гуанилатциклазы (р-ГЦ). Взятые вместе эти факты привели нас к предположению о том, что чувствительность системы растворимой гуанилатциклазы и накопление ц-ГМФ в гладкомышечных клетках, по-видимому, регулируется количеством воздействующего на нее NO. В случае гиперпродукции она значительно снижается и наоборот, тем самым предупреждая избыточность или компенсируя недостаточность его вазодилаторного эффекта.

Одним из возможных механизмов, лежащих в основе этого явления, может быть то, что при стрессе, гипергликемии или их сочетании происходит длительное усиление свободнорадикального окисления и гиперпродукции NO, которые сопровождаются уменьшением количества сульфгидрильных групп (-SH), основным

источником которых в гладкомышечных клетках является восстановленный глутатион, а также снижением содержания в них НАДФН (окислительный стресс и нитрозилирующий стресс) [4]. Причем наибольшее их снижение наблюдалось при сочетанном воздействии стресса и гипергликемии. В гладкомышечной клетке экзогенные нитраты превращаются в диоксид азота (NO_2) и затем в нитрозотиол (R-SNO), а при участии супероксиданиона в пероксинитрит, который также приводит к нитрозилированию сульфгидрильных групп белковых молекул, в том числе и гуанилатциклазы. Все эти процессы, в конечном итоге, сопровождаются снижением ее активности. Кроме того, растворимая гуанилатциклаза в артериальных гладкомышечных клетках находится под контролем НАДФН, который необходим, во-первых, для восстановления тиолов и сайтов гемма молекулы р-ГЦ для того, чтобы она могла быть активирована NO [12] и, во-вторых, для поддержания на достаточном уровне образующегося в реакции L-аргинин-NOS супероксиданиона и пероксида водорода, которые также оказывают выраженное влияние на активность р-ГЦ [12]. Также известно, что длительное воздействие доноров NO на гладкомышечные клетки приводит даже к подавлению экспрессии генов, ответственных за синтез р-ГЦ [16].

Активирующийся при иммобилизации, гипергликемии и их сочетании окислительный и нитрозилирующий стресс [4] в той или иной степени приводит к различному выраженному подавлению чувствительности и/или активности р-ГЦ и других белков, содержащих в своем составе сульфгидрильные группы и ответственных за дилаторный ответ NO (активность ц-ГМФ-зависимых протеинкиназ, фосфодиэстеразы 5 типа и ц-ГМФ-зависимых ионных каналов) [8, 13]. В результате этого развивается состояние дисфункции эндотелия, одним из проявлений которой является снижение биодоступности NO. Устранение же эндотелия в изолированном кольце аорты как источника избы-

точного образования NO восстанавливает чувствительность р-ГЦ к нитроглицерину. Данное предположение о неоправданном снижении активности р-ГЦ при стрессе, гипергликемии и особенно при их сочетании подтверждает и тот факт, что количество mРНК eNOS при этих состояниях в гладкомышечных клетках оказывается увеличенной [10]. Следовательно, увеличение активности р-ГЦ после удаления эндотелия вполне можно считать зависимой от предшествующего уровня избытка NO. Усиление эффекта нитроглицерина в исследуемых изолированных кольцах аорты крыс после удаления эндотелия может быть также частично связано с активацией калиевых каналов, расположенных в мембранах гладкомышечных клеток, которые уменьшают свою активность в условиях гиперпродукции монооксида азота (постстрессорная [1] и диабетическая каналопатия). Однако это предположение требует дальнейшей экспериментальной проверки.

Таким образом, характерная для стресса, кратковременной гипергликемии гиперпродукция NO сохраняется и при их сочетании. Во всех случаях в отсутствии эндотелия наблюдается повышенная чувствительность гладкомышечных клеток артериального сосуда к нитроглицерину. Причем степень чувствительности возрастает в следующей последовательности: контроль → стресс → гипергликемия → сочетание гипергликемии и стресса. В результате полученных фактов можно заключить, что при 14-дневной гипергликемии и ее сочетании со стрессом наблюдается дисфункция эндотелия, характеризующаяся снижением биодоступности NO, обусловленной снижением чувствительности к нему сигнального пути NO → р-ГЦ → цГМФ.

Заключение

При сочетании гипергликемии и иммобилизационного стресса в большей степени, чем при их раздельном влиянии удаление эндотелия в изолированном кольце аорты сопровождается повыше-

нием чувствительности гладкомышечных клеток к экзогенному донатору NO – нитроглицерину. Этот факт может указывать на суммирование негативного эффекта гиперпродукции NO, характерного для гипергликемии и иммобилизационного стресса в отношении активности р-ГЦ гладкомышечных клеток аортальных сосудов крыс. Однако точный молекулярный механизм, лежащий в основе этих изменений, остается не ясным и требует дальнейшего изучения. Полное понимание этой ауторегуляторной петли может иметь важное терапевтическое значение в условиях, при которых наблюдается несоответствие в продукции NO и/или активации р-ГЦ (септический шок, атеросклероз, эректильная дисфункция, толерантность к нитратам и, возможно, при стрессе и гипергликемии).

Литература

1. Лазуко, С.С. Сравнительная характеристика постстрессорных изменений функциональной активности K_{ATP} - и VC_{Ca} -каналов коронарных сосудов / С.С. Лазуко, С.С. Майорова, А.П. Солодков // Вестн. ВГМУ. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 39-47.
2. Лобанок, Л. М. Функциональная роль эндотелия сосудов: патофизиологические и клинические аспекты / Л. М. Лобанок, Л. С. Лукша // Мед. новости. – 1999. – Т.48, №4. – С. 21-29.
3. Солодков А. П., Веремей И.С. Восстановление NO_3 в NO_2 цинковой пылью в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди // Сборник научных трудов. – Витебск, 1999. - С.274-277.
4. Bonnefont-Rousselot, D. Diabetes mellitus, oxidative stress and endothelial dysfunction / D. Bonnefont-Rousselot, J.L. Beaudoux, P. Therond, J. Peynet, A. Legrand, Delattre // Ann Pharm Fr. - 2004. - Vol. 62, № 3. – P. 147-157.
5. Brownlee, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. // Nature. – 2001. - Vol. 414. – P. 813-20.
6. Dowell, F.J., Henrion, D., Duriez, M., Michel, J-B. Vascular reactivity in mesenteric arteries following chronic nitric oxide synthase inhibition in Wistar rats. // Br. J. Pharmacol. – 1996. - Vol. 117. – P. 341-346.
7. Gabbaï, F.B., Effekt NOS blockers on renalfunction // Nepnrol Dial Transplant. – 2001. – Vol. 16. – Suppl 3. – P. 10-13.
8. Holzmann, A., Bloch, K.D., Sanchez, L.S.,

- Filippov, G. Zapol, W.A. Hyporesponsiveness to inhaled nitric oxide in isolated perfused lungs from endotoxin challenged rats. // Am. J.Physiol. – 1996. - Vol. 271. – P. L981-L986.
9. Ljusegren, M.E., Ahlner, J., Axelsson, K.L. Studies on vascular smooth muscle tolerance to different cGMP-mediated vasodilators and cross-tolerance to glyceryl trinitate. // Pharmacol. Toxicol. – 1988. - Vol. 62. – P. 302-307.
10. Mechanisms of reduced nitric oxide/cGMP-mediated vasorelaxation in transgenic mice overexpressing endothelial nitric oxide synthase / T.Yamashita [et al] // Hypertension. – 2000. – Vol. 36. - Suppl 36. – P. 97-102.
11. Moncada, S., Rees, D.D., Schultz, R., Palmer, R.M.J. Development and mechanism of a specific supersensitivity to nitrovasodilators after inhibition of vascular nitric oxide synthesis in vivo. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 1991. - Vol. 88. – P. 2166- 2170.
12. Neo, B.H, Kandhi, S., Ahmad, M., Wolin, M.S. Redox regulation of guanylate cyclase and protein kinase G in vascular responses to hypoxia // Respir Physiol Neurobiol. – 2010. – Vol. 174, № 3. – P. 259-264.
13. Papapetropoulos, A., G.O, C.Y., Murad, F., Catravas, J.D. Mechanism of tolerance to sodium nitroprusside in rat cultured aortic smooth muscle cells. // Br. J. Pharmacol. – 1996. - Vol. 117. – P. 147-155.
14. Vasomotor control in mice overexpressing human endothelial nitric oxide synthase / van Deel E.D. et al. // Am J Physiol Heart CircPhysiol. – 2007. - Vol. 293. – P. H1144–H1153.
15. Waldman, S.A., Murad, F. Cyclic GMP synthesis and function. // Pharmacol. Rev. – 1987. - Vol. 39. – P. 163-196.
16. Waldman, S.A., Rapoport, R.M., Ginsburg, R., Murad, F. Desensitization to nitroglycerin in vascular smooth muscle from rat and human // Biochem. Pharmacol. – 1986. – Vol. 35. – P. 3525-3531.
- Данное исследование выполнено при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований*

Поступила 30.11.2012 г.
Принята в печать 03.12.2012 г.

© МЯДЕЛЕЦ В.О., МЯДЕЛЕЦ О.Д., 2012

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПСОРИАЗА В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ, ЛОКАЛИЗОВАННЫЕ В ДЕРМЕ (МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

МЯДЕЛЕЦ В.О.*, МЯДЕЛЕЦ О.Д.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
кафедра дерматовенерологии,*
кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии**

Резюме. Исследована кожа больных псориазом в стадии обострения (6 случаев). Для гистологического исследования использовали биопсийный материал, полученный от больных-добровольцев путем трепанобиопсии. В качестве контроля использовали кожу здоровых людей-добровольцев. Гистологический материал обрабатывали общепринятым способом. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Харту, Гейденгайну, Риттеру-Олессону, методом серебрения по Гримелиусу. Исследована степень выраженности патоморфологических признаков псориаза в дерме с использованием морфометрических методов. В результате исследования получены количественные данные о выраженности следующих морфологических признаков псориаза в стадии обострения: отек сосочкового, отек сетчатого слоев дермы; изменения в сосудистом русле дермы и гиподермы; плотность инфильтратов в сосочковом слое дермы; плотность инфильтратов в сетчатом слое дермы в области подсосочкового сосудистого сплетения; разнообразие клеточного состава инфильтратов дермы; плотность коллагеновых волокон; плотность зрелых эластических волокон; изменения тинкториальных свойств основного вещества дермы; степень выраженности папилломатоза.

Ключевые слова: псориаз, обострение, морфологические маркеры, морфометрия, дерма.

Abstract. The skin of the patients with psoriasis in the exacerbation stage (6 cases) was investigated. Biopsy material obtained from volunteer patients by means of trepanobiopsy was used for histological study. Histological material was treated by the conventional method. Paraffin sections were stained with hematoxylin and eosin by Hart's, by Heidenhain's, by Ritter-Olesson's and by silver methods. The severity degree was investigated with the use of 10 pathological signs of psoriasis in the dermis by means of morphometric methods. As a result of the study the quantitative data about the severity of the following morphological features of psoriasis in the exacerbation stage were received: edema of papillary and reticular dermal layers; changes in the dermal and hypodermal vessels; the density of infiltrates in the papillary dermal layer; the density of infiltrates in the reticular dermal layer in the region of the subpapillary plexus; the variety of cellular infiltration of the dermis; the distribution of the infiltrates in the deep layers of the reticular dermis; the density of collagen and elastic fibers in the dermis; changes of tinctorial properties of the ground substance of the dermis and hypodermis; the degree of papillomatosis severity.

Псориаз является тяжелым хроническим дерматозом неустановленной этиологии, проявляющийся шелушащимися воспалительными папулами и бляшками и имеющий тенденцию к рас-

пространению и утяжелению поражения кожного покрова [1]. При этом заболевании нередко наблюдаются патологические изменения в других органах (суставы, позвоночник, почки), а также имеют место психическая и социальная дезадаптация, а иногда и инвалидизация. В связи с этим правильная постановка диагноза псориаза, определение степени тяжести его тече-

Адрес для корреспонденции: 210009, г. Витебск, ул. Терешковой, д. 26, корп. 4, кв. 52. Тел.: 8 (0212) 52-95-43 – Мяделец О.Д.

ния имеют большое значение для правильного лечения и профилактики осложнений. Морфологическими признаками псориаза, локализованными в дерме и гиподерме, являются папилломатоз, отек, расширение и полнокровие капилляров сосочкового слоя и подсосочковых отделов сетчатого слоя дермы; формирование многослойности эндотелиальной выстилки капилляров, наличие воспалительного инфильтрата, изменения со стороны межклеточного вещества соединительной ткани. Однако хорошо известно, что морфология псориаза в стадии покоя и стадии обострения различная [2-8]. Кроме того, в клинической практике иногда возникают затруднения в дифференциальной диагностике псориаза и других хронических дерматозов, в том числе и при использовании морфологических методов исследования [5, 7]. Особенно это касается осложнений псориаза, таких, как эритродермия [8]. Гистопатология псориаза часто характеризуется неспецифической морфологической картиной, включающей ортокератоз, гиперкератоз, паракератоз, акантоз и хронический периваскулярный воспалительный инфильтрат с или без эозинофилов. При псориазической эритродермии клиничко-патологическая корреляция сложна, потому что специфические признаки вызвавшего ее дерматоза замаскированы неспецифическими признаками эритродермии. Предполагается, что существует прямая зависимость между многократной биопсией пораженной кожи и увеличением случаев установления правильного гистопатологического диагноза, а причина эритродермии при этом может быть определена более чем в половине случаев. В предыдущей работе нами была предпринята попытка с помощью морфометрических методов определить наиболее выраженные и наиболее часто встречающиеся морфологические маркеры псориаза в стадии обострения и псориазической эритродермии, локализующиеся в эпидермисе [9]. В доступной научной литературе мы не встретили сведений о морфометрическом изучении патоморфологических маркеров псориаза в дерме.

Цель настоящего исследования – изучить качественные и количественные характеристики дермальных маркеров псориаза в стадии обострения.

Методы

Исследована кожа 6 больных псориазом в стадии обострения и кожа 6 здоровых людей-добровольцев, всего 12 объектов. Для гистологического исследования использовали биопсийный материал, который забирали цилиндрическим трепаном фирмы STIEFEL. После стерилизации поверхности кожи в области поражения настойкой йода и новокаиновой анестезии трепаном по окружности надрезали участок кожи, который оттягивали пинцетом и отсекали скальпелем. Больному накладывали стерильную повязку. Площадь забираемой кожи составляла 0,5 см². Полученный участок кожи фиксировали в 10% нейтральном формалине. После заливки в парафин из материала готовили парафиновые срезы толщиной 7 мкм. В срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, с помощью морфометрической сетки Автандилова подсчитывали плотность клеточных инфильтратов на 1 мкм² отдельно в сосочковом слое и в сетчатом слое на уровне подсосочкового сосудистого сплетения [10]. Для каждого случая выполняли по 25 подсчетов и определяли среднеарифметическое значение. Тучные клетки в инфильтратах выявляли серебрением по методу Гримелиуса, подсчет их количества осуществляли по описанному выше принципу. Для выявления коллагеновых волокон срезы окрашивали азаном по Гейденгайну. С помощью сетки Автандилова методом точечного счета в сосочковом и сетчатом слоях дермы на уровне подсосочкового сосудистого сплетения определяли плотность коллагеновых волокон путем случайного наложения сетки на срез и подсчета количества ее точек (общее их количество в сетке 100), наложившихся на волокна. Полученное значение составляло процентное содержание (относительный объем) коллагеновых волокон в дерме, вы-

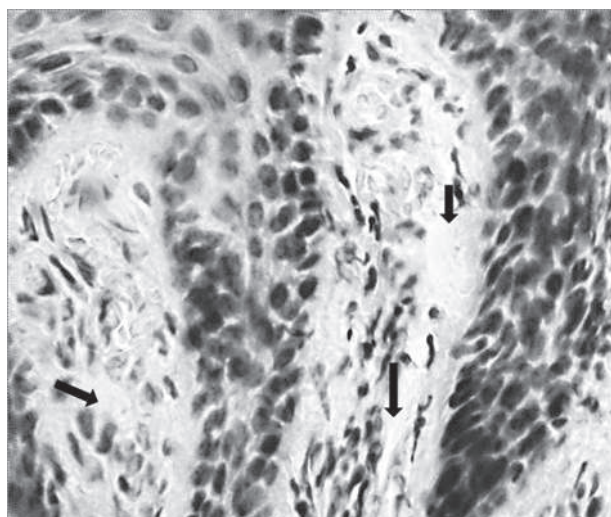
раженное в %. На каждый случай выполняли 25 измерений, а затем высчитывали среднеарифметическую величину. Эластические волокна выявляли путем окрашивания фукселином по методу Харта. Для выявления компонентов эластической системы препараты, окрашенные по Харту, изучали с использованием желтого светофильтра для улучшения контраста [11]. Поскольку эти волокна значительно тоньше коллагеновых, то при наложении сетки Автандилова на срез лишь единичные точки накладываются на эти волокна. Поэтому плотность зрелых эластических волокон определяли путем подсчета их количества в 1 мм². По показателям плотности коллагеновых и эластических волокон судили о двух важных компонентах патологических изменений в дерме: 1) степени деградации коллагеновых и эластических волокон; 2) степени выраженности отека в дерме, исходя из того, что отежная жидкость раздвигает волокна соединительной ткани, уменьшая их плотность. Длину и ширину сосочков дермы определяли путем измерения их с помощью морфометрической линейки (окуляр-микрометра). Для количественного определения комплекса других значимых патоморфологических изменений в коже полуколичественно оценивали степень их выраженности по 5-балльной системе. В целом оценены следующие патоморфологические признаки: отек сосочкового, отек сетчатого слоев; изменения в сосудистом русле дермы и гиподермы; плотность инфильтратов в сосочковом слое дермы; плотность коллагеновых волокон; плотность зрелых эластических волокон; плотность инфильтратов в сетчатом слое дермы в области подсосочкового сосудистого сплетения; разнообразие клеточного состава инфильтратов дермы; изменения тинкториальных свойств основного вещества дермы; степень выраженности папилломатоза. Принцип трансформации качественных изменений в полуколичественные показатели части из указанных показателей (не имеющих числовых выражений) был следующим: по 5-балльной системе оценивали степень из-

менений того или иного признака: - - отсутствие изменений; + - незначительные изменения; ++ - умеренно выраженные изменения; +++ - выраженные изменения; ++++ - максимальные изменения. В качестве статистического метода исследования был выбран непараметрический метод Вилкоксона-Манна-Уитни [10].

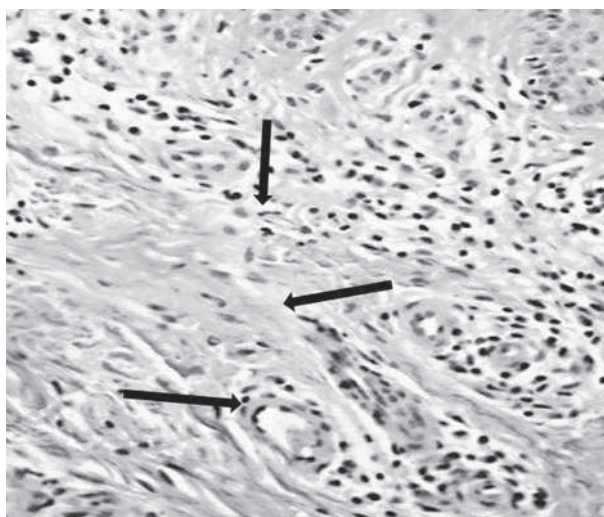
Результаты и обсуждение

Результаты исследования отражены в таблице и на рисунках 1-4.

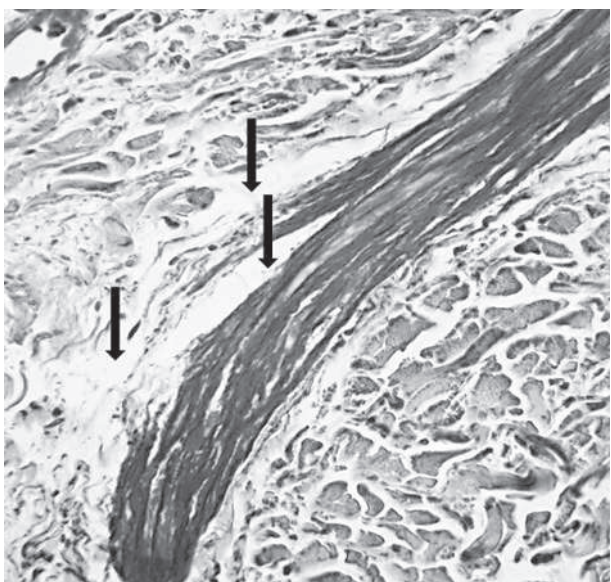
Отек. При исследовании кожи больных псориазом в стадии прогрессирования обнаружен отек как сосочкового, сетчатого слоев дермы, так и гиподермы разной степени выраженности (рис. 1, а-г). На гистологических препаратах локализация отека определяется в виде бесструктурных неокрашенных зон. В среднем степень экспрессии показателя составляла 2,5 балла. Наиболее выраженным был периваскулярный отек в сосочковом слое. Очаги отека располагались также вокруг сосудов подсосочковой сосудистой сети (артериол и венул), в меньшей степени вокруг сосудов сетчатого слоя дермы и гиподермы, концевых отделов сальных и потовых желез, мышц, поднимающих волосы и волосяных фолликулов. Наши данные совпадают с данными других авторов. Как указывают С.И. Довжанский и соавт. [2], отек дермы наиболее отчетливо выражен вокруг сосудов, где имеются мелкие скопления лимфоидных элементов. Эти же авторы отмечают отек волосяных сумок. Многие авторы отмечают отек сосочкового слоя преимущественно в области вершин сосочков [2-7]. В нашем исследовании не выявлено преимущественного расположения отека в области вершин сосочка: он распределялся практически по всей высоте сосочкового слоя. Преимущественное же расположение отежной жидкости в сосочковом слое можно объяснить тем, что, во-первых, здесь находится рыхлая соединительная ткань с меньшим содержанием волокнистого каркаса и, соответственно, большим присутствием основного вещества, во-вторых,



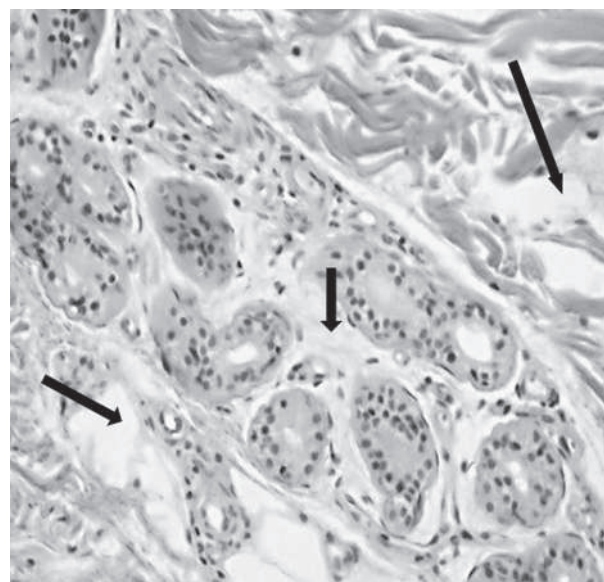
а



б



в



г

Рис. 1.

нахождением здесь капилляров с высокой проницаемостью их стенок.

Изменения сосудистого русла. Изменения в сосудистом русле определяли наличием и степень выраженности отека. В сосочковом слое дермы наблюдались расширение и полнокровие капилляров и увеличение их длины. Капилляры в отдельных случаях изгибались, причем встречались участки, в которых соседние сосочки содержали как прямые, так и

изогнутые по длине капилляры. Наблюдалось утолщение базальной мембраны капилляров, артериол и венул, пролиферация сосудистого эндотелия с формированием его многослойности (рис. 2, а). Одновременно выявлялись отек основного вещества стенки сосудов, огрубение и набухание коллагеновых и эластических волокон, прерывистость базальной мембраны с потерей ею на отдельных участках ШИК-позитивности, накопление кислых

гликозаминогликанов. В отдельных случаях в просвете капилляров отмечались лейкосты, диапедез нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов через сосудистую стенку в соединительную ткань (рис. 2, б). Эндотелий во всех случаях был набухшим. Отмечалось огрубение и набухание эластических волокон в базальной мембране микрососудов, потеря ими непрерывности, отсутствие в некоторых участках молодых форм волокон эластической системы. Похожие изменения отмечались в артериолах и венах. Эти изменения оценены нами в 2,5 балла (++ - +++, см. таблицу).

Как указывает ряд авторов [2-9], капилляры сосочкового слоя при псориазе имеют извитый ход, расширены, полнокровны. Эндотелий при этом резко набухший. По данным Б.С. Ябленика [4], в результате пролиферации эндотелия стенки капилляров сосочкового слоя дермы существенно утолщены, состоят из 2-3 слоев эндотелиоцитов и на отдельных участках существенно суживают просвет.

При электронномикроскопическом исследовании установлено, что в верхней части дермы сосуды микроциркуляторного русла расширены, клетки сосудистой стенки отечны, усилен пиноцитоз, имеются щели и фенестры в эндотелии, что указывает на повышение проницаемости сосудов, особенно выраженной в венозных сегментах микроциркуляторного русла. При этом существенно расширяется базальный слой сосудов, преимущественно за счет аморфного вещества. Признаки повышенной проницаемости сосудов и изменения базального слоя сохраняются во всех стадиях псориаза, их находят и в видимо здоровой коже больных в прогрессирующей стадии болезни [7]. Эти данные указывают на то, что в основе отека лежит увеличение проницаемости микрососудов.

В.Н. Мордовцев и В.И. Альбанова [7] отмечают, что при псориазе имеются два основных признака поражения микрососудов, которые редко встречаются при других заболеваниях. Таковыми являются извилистость сосудов сосочкового слоя дермы и расширение их базального слоя.

Как указывают авторы, извилистость или скрученность капилляров обусловлена рядом факторов, среди которых основными являются: пролиферация эндотелиоцитов, стимулируемая выделяемым кератиноцитами ангиогенным фактором, что вызывает рост микрососудов; механическое растяжение сосочков дермы; воспалительные явления, включающие повышение проницаемости микрососудов, концентрирование крови, агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, выпадение фибрина, гипоксию, которая стимулирует выработку ангиогенных факторов. Обструкция венозных отделов капилляров ведет к развитию тканевой гипоксии. На гистологических препаратах извилистость капилляров выглядит как увеличение количества их сечений на единицу площади сосочка, однако при объемной реконструкции капилляров сосочков дермы установлено, что их количество остается неизменным, а увеличивается протяженность и извилистость венозного отдела капиллярного русла.

Вторым постоянным признаком патологических изменений микрососудов при псориазе является расширение базального слоя, на котором располагается эндотелий. Термин «базальный слой» был предложен В.А. Шахламовым [12] взамен более часто употребляемого термина «базальная мембрана». По мнению В.Н. Мордовцева и В.И. Альбановой [7], этот слой состоит из трех компонентов: базальной мембраны, аморфного материала средней электронной плотности и располагающихся снаружи коллагеновых фибрилл, вплетающихся в аморфный материал. В.А. Шахламов несколько иначе трактует выдвинутое им понятие: «...базальный слой - это совершенно конкретное образование, представленное клеточным (перициты) и неклеточным (фибрилярно-сетчатым, погруженным в гомогенное вещество) компонентами, которое как по своему строению, так и по выполняемым им функциям не имеет ничего общего с мембраной в современном понимании этого слова» (автор имеет здесь в виду плазматическую клеточную мембрану). Далее автор при-

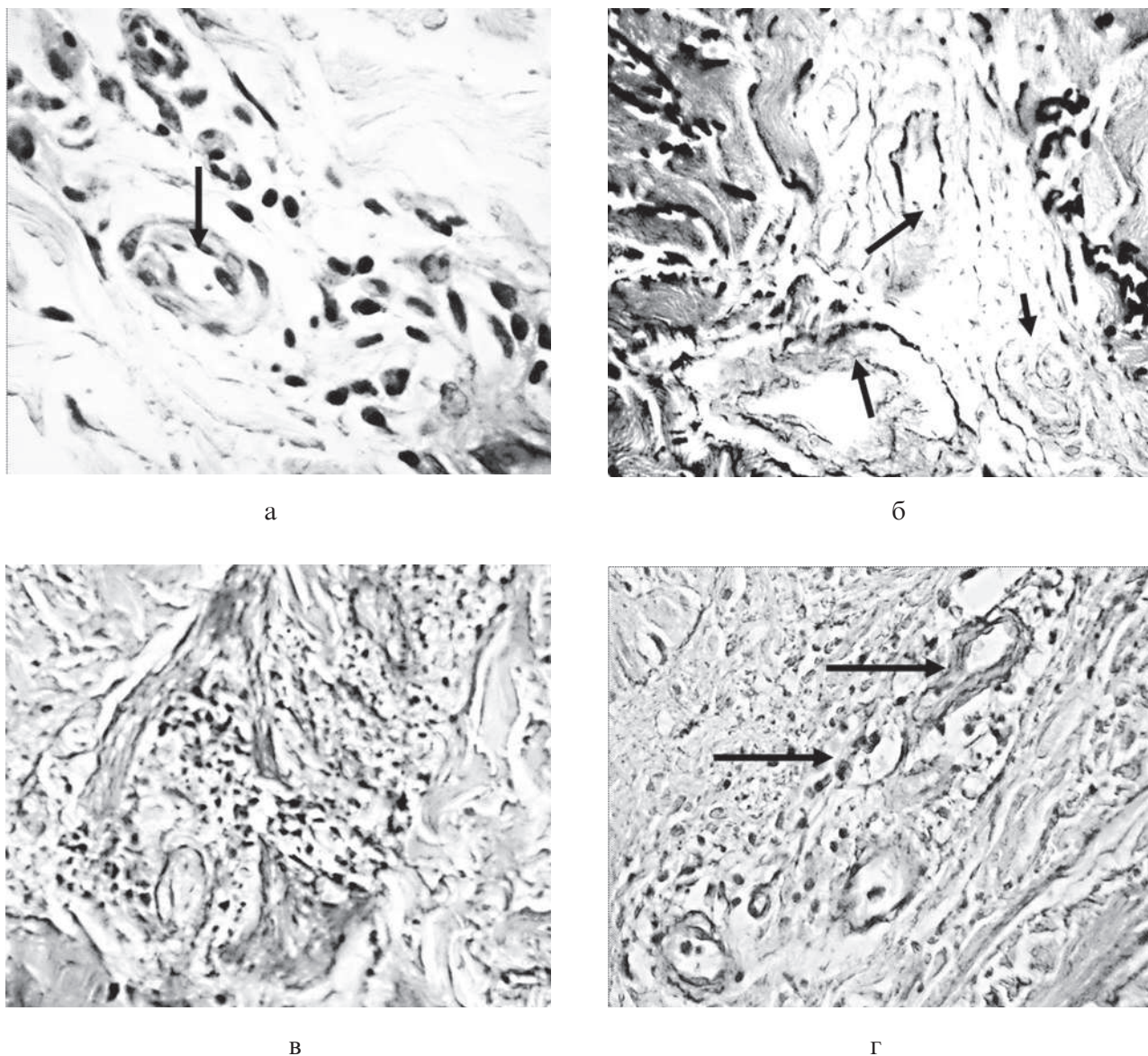


Рис. 2.

водит строение неклочного компонента базального слоя, который состоит из центральной уплотненной полосы (*lamina densa*) и лежащих по обе стороны от нее менее электронноплотных полос: внутренней (*lamina rara interna*) и наружной (*lamina rara externa*). Таким образом, неклочный компонент базального слоя капилляров по строению аналогичен дермо-эпидермальному соединению. Он синтезируется двумя видами клеток: эндотелиоцитами и фибробластами, расположенными в адвентиции капилляров. При псориазе оба вида клеток обладают повышенной митотической

и синтетической активностью и, по всей видимости, участвуют в патогенезе этого дерматоза [12].

Таким образом, изменения сосудистого русла при псориазе затрагивают, прежде всего, микрососуды, т.е. ту его часть, которая играет важную роль в процессах трофики тканей. Что касается более крупных сосудов, то изменения в них менее выражены и связаны с изменениями соединительной ткани, входящей в состав этих сосудов [5, 7]. Поэтому в литературе изменения в этих сосудах отражены в меньшей степени.

Таблица

**Качественно-количественные изменения в коже
при псориазе в стадии обострения**

№№ п/п	Изученные показатели	Величина экспрессии показателя	
		Интактный контроль	Псориаз в стадии обострения
1	Отек сосочкового слоя	-	++ - +++
2	Папилломатоз	-	++++
3	Отек сетчатого слоя	-	++ - +++
4.	Плотность инфильтратов в сосочковом слое, кл/мм ²	Типичные для нормальной рыхлой соединительной ткани клетки. Их плотность - 341,2	2182,0 (++)
5.	Плотность в сетчатом слое, кл/мм ²	401,9	2561,9 (++)
6.	Клеточное разнообразие инфильтратов	Фибробласты, немногочисленные макрофаги, единичные нейтрофилы, лимфоциты, тучные клетки	Лимфоциты, макрофаги, фибробласты, немногочисленные нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки (+++)
7.	Тучные клетки, кл./мм ²	Сосочков слой 92,8, сетчатый – 128,3	
8.	Изменения в сосудистом русле	-	++
9.	Удельная плотность коллагеновых волокон, %		++++ 68,8
10.	Плотность эластических волокон, вол/мм ²		++++ 453,9
11.	Изменения основного вещества соединительной ткани дермы и гиподермы		++

Примечание: + – полуколичественные показатели, цифры – качественные показатели.

Воспалительный инфильтрат. Согласно данным, полученным в ходе настоящего исследования, в норме основными клетками периваскулярной соединительной ткани являлись функционально активные фибробласты, немногочисленные макрофаги, единичные лимфоциты и единичные тучные клетки. Клетки располагались разрозненно. Гранулоциты встречались в единичных случаях. Плотность клеток в сосочках составляла 341,2 кл/мм², а вокруг подсосочкового сосудистого сплетения – 401,9 кл/мм² (табл., рис. 3).

Характеристика инфильтратов при псориазе отражена в таблице и на рисунке 3. Плотность инфильтратов составляла 2182,0 кл/мм² в сосочковом слое и 2561,9 кл/мм² – в сетчатом слое вокруг подсосочкового сосудистого сплетения. Эти показатели были существенно выше таковых в условиях нормы (различия достоверные, в обоих случаях $P < 0,001$). Как видно из рисунка 3, в состав инфильтрата в сосочковом слое и в сетчатом слое вокруг подсосочкового сосудистого сплетения входили лимфоциты, макрофаги, фибробласты (рис. 3, а-в). В ряде случаев наблюдалась

тесная связь инфильтратов в сосочковом слое и вокруг подсосочкового сосудистого сплетения (рис. 3, г). В глубоких участках сетчатого слоя дермы помимо лимфоцитов и макрофагов в состав инфильтратов в значительном количестве включались нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты и тучные клетки (рис. 3, в). При серебрении препаратов по Гримелиусу численность тучных клеток в контроле составляла в сосочковом слое 92,8, в сетчатом слое - 128,3 клетки на 1 мм² среза. При псориазе в стадии обострения число этих клеток составляло соответственно 1210,3 и 1778,5 (изменения в обоих случаях достоверные, $P \leq 0,05$). Большинство клеток находилось в состоянии дегрануляции.

По мнению ряда авторов, гримелиус-положительные тучные клетки относятся к клеткам диффузной эндокринной системы (APUD-системы) и содержат полипептидные гормоны, а также в больших количествах биогенные амины, которые в зрелых клетках маскируются гепарином [13-15].

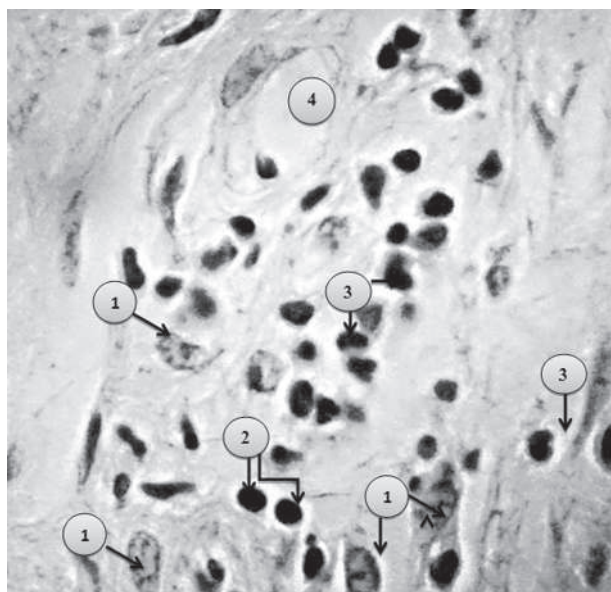
Как указывают Г.М. Цветкова и В.Н. Мордовцев [5], воспалительные инфильтраты при псориазе имеют небольшие размеры и состоят из лимфоцитов, макрофагов и примеси нейтрофильных лейкоцитов. По мнению С.И. Довжанского и соавт. [3], в состав инфильтратов помимо указанных клеток входят фибробласты. Б.А. Задорожный [4] отмечает, что в состав инфильтратов входят также плазмочиты и единичные тучные клетки. По данным Б.С. Ябленика [5], инфильтраты в сосочках и подсосочковых отделах дермы имеют различную степень выраженности и состоят преимущественно из лимфоцитов и гистиоцитов, а в свежих случаях наряду с упомянутыми клетками обнаруживаются нейтрофильные лейкоциты. Согласно собственным данным, полученным ранее, количество тучных клеток в коже при псориазе может существенно увеличиваться [16].

Тучные клетки могут входить в состав инфильтратов в небольшом количестве, а плазмочиты и эозинофильные лейкоциты встречаются редко. А.М. Волнухин и соавт. [17] придерживаются приоритетной,

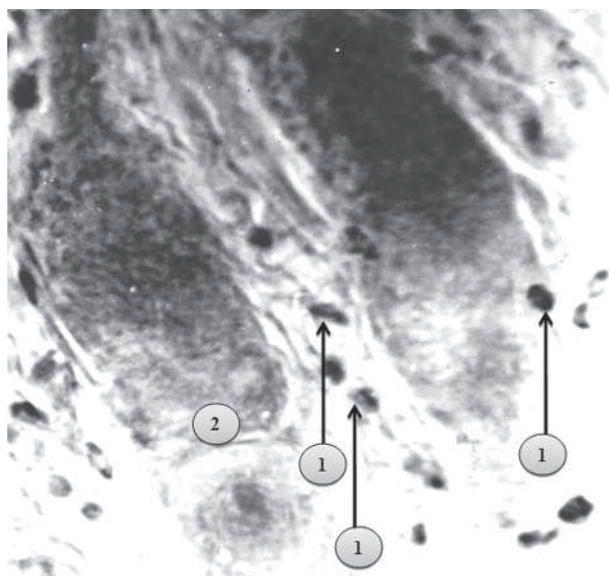
на их взгляд, точки зрения, что псориаз является аутоиммунным заболеванием с первичным вовлечением в процесс системы Т-лимфоцитов и вторичной активацией и пролиферацией кератиноцитов. Они изучили состав клеточного инфильтрата дермы у 16 больных распространенным псориазом, причем у 10 больных отмечалась прогрессирующая, у 6 – стационарная стадия. Авторы выделяют три основных зоны локализации инфильтратов в коже больных: вокруг сосудов поверхностного сплетения, в перикапиллярных пространствах сосочков и внутриэпидермально. В стадии обострения клеточная инфильтрация была заметно повышена во всех трех зонах, тогда как в стационарной стадии ее интенсивность снижалась вокруг сосудов поверхностного сосудистого сплетения, но оставалась все еще достаточно высокой в соединительной ткани сосочков. При иммуногистохимическом исследовании популяций Т-лимфоцитов авторами установлено, что в клеточном инфильтрате при псориазе большую часть клеток составляли CD4+ Т-лимфоциты (т.е. хелперные клетки). В меньшем количестве обнаруживались CD8+ Т-лимфоциты (соотношение CD4/CD8+ Т-лимфоциты составляло 3-4/1). Авторы считают, что полученные ими данные подтверждают иммунный характер воспалительной реакции при псориазе.

Эти же авторы исследовали клеточный состав инфильтратов дермы у больных псориазом до и после лечения ПУВА-ваннами. В дерме больных до лечения авторы обнаружили многочисленные инфильтраты, состоящие из фибробластов, лимфоцитов и гистиоцитов, а также тканевые базофилы (тучные клетки) в состоянии дегрануляции. После курса лечения ПУВА-ваннами отмечали уменьшение инфильтратов, а тканевые базофилы были единичными и без признаков дегрануляции.

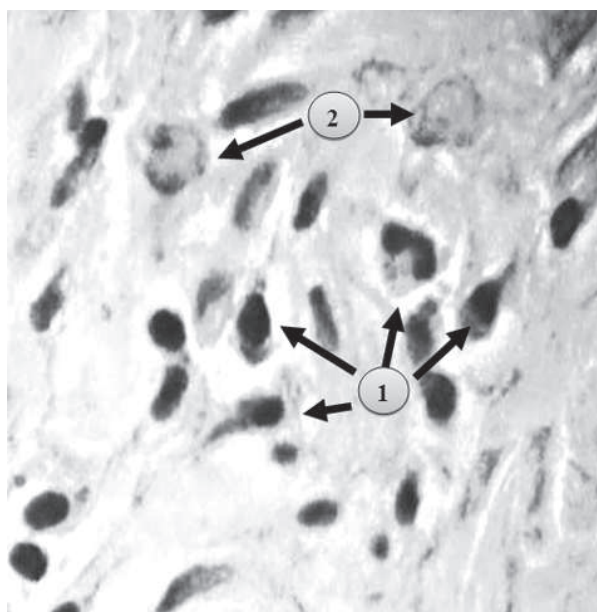
Изменения со стороны межклеточного вещества дермы. В дерме кожи здоровых людей-добровольцев коллагеновые волокна интенсивно окрашивались анилиновым синим по методу Гейденгайна,



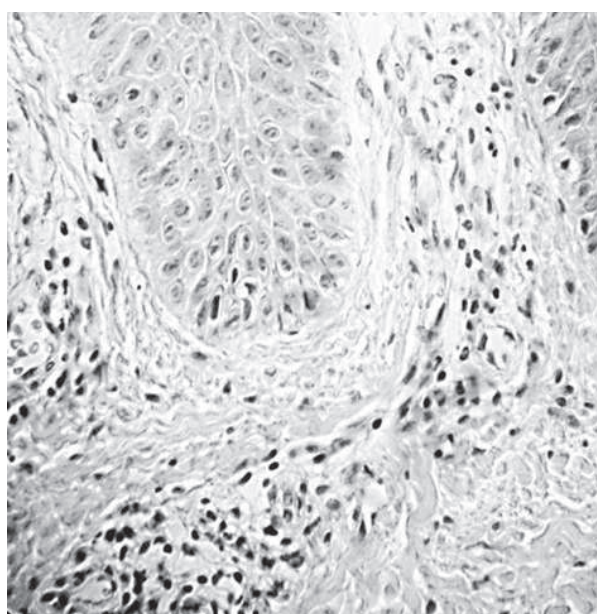
а



б



в



г

Рис. 3.

в сетчатом слое имели большую толщину и лежали в разных направлениях, формируя отчетливо выраженную сеть (рис. 4,а). В сосочковом слое коллагеновые волокна имели значительно меньшую толщину и формировали нежную сеточку. В некоторых участках они истончались до такой степени, что постепенно терялись в основном веществе.

При псориазе наблюдались отек, гомогенизация, в некоторых участках резкое снижение интенсивности окраски коллагеновых волокон, их разрежение. В участках локализации инфильтратов волокна исчезали или были практически не видны. Те из них, которые окружали инфильтраты, набухали, становились неотчетливыми и менее окрашенными (рис. 4, б). Изменя-

лась удельная плотность коллагеновых волокон. Она была достоверно ниже контрольных значений (82,5%) и составляла 68,8% ($P < 0,001$).

Эластические волокна входят в состав эластической системы и в коже здоровых людей-добровольцев интенсивно окрашивались в коричневый цвет по Харту, ветвились и формировали сеть, располагающуюся между сетью коллагеновых волокон, имеющих бледно-сиреневую окраску, и тесно взаимодействовали с этой сетью. Указанная сеть в сетчатом слое располагалась также вокруг желез, волосяных фолликулов и сосудов (рис. 4, в). При изучении препаратов в желтом свете отчетливо выявлялись три компонента эластической системы кожи в сосочковом и сетчатом слоях дермы кожи. При этом окситалановые волокна обнаруживались в виде сеточки тончайших волоконцев, слабоокрашенных, иногда сливающихся с темно-серым фоном. Элауниновые волокна имели более значительную толщину, выглядели несколько бледными, разволокненными, кое-где прерывались, а зрелые эластические волокна были наиболее толстыми и давали сплошную интенсивно-черную окраску. Степень зрелости эластической системы (от окситалановых волокон к зрелым эластическим волокнам) и количество зрелых эластических волокон нарастали от базальной мембраны эпидермиса к глубоким слоям дермы, однако и в последних встречались все три компонента системы. Это свидетельствует об обновлении эластического каркаса дермы.

При псориазе в стадии обострения почти исчезали окситалановые волокна и существенно уменьшались в количестве элауниновые волокна. Зрелые эластические волокна на ряде участков становились размытыми, неотчетливыми, набухали (рис. 4, г). Уменьшалась их плотность, отдельные волокна были в состоянии распада. В ряде случаев в кровеносных сосудах терялись базальная мембрана эндотелия и эластические мембраны, располагающиеся в средней и наружной оболочках. По сравнению с контролем достоверно ($P < 0,001$) снижалась

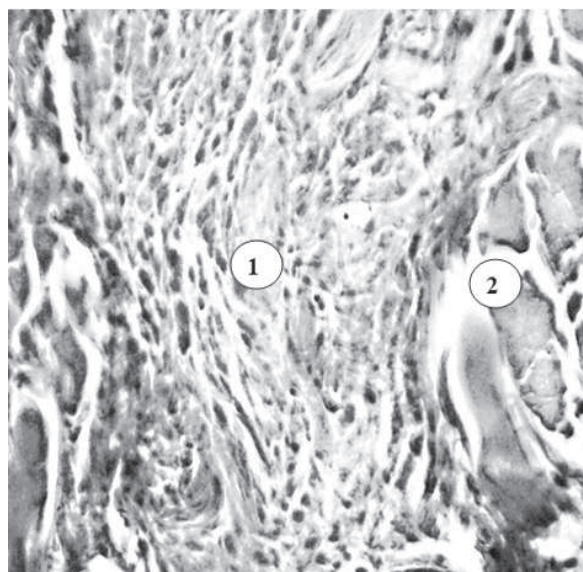
плотность зрелых эластических волокон. Ее значения составили $453,9 / \text{мм}^2$ (в контроле показатель был равен $555,9 / \text{мм}^2$). Изменения со стороны эластической системы были выражены как в сосочковом, так и в сетчатом слоях дермы. Уменьшение количества незрелых эластических волокон может свидетельствовать о нарушении процессов воспроизводства эластической системы дермы наряду с деструктивными процессами в предсуществующих зрелых эластических волокнах.

Изменения со стороны волоконного аппарата соединительнотканной основы дермы при псориазе описаны в литературе наиболее хорошо. Как указывают С.И. Довжанский и соавт. [2], исследовавшие межклеточное вещество дермы в стадии прогрессирования, стабилизации и регресса псориаза, коллагеновые волокна в стадию прогрессирования разрежены и набухшие, а в участках клеточных инфильтратов полностью разрушены. В результате вследствие отека дермы и разволокнения коллагеновых волокон дерма выглядит гомогенной. Сеть эластических волокон в сосочковом слое в области скопления клеток разрезается, местами отсутствует или встречается в виде единичных тонких слабоокрашенных скоплений. Аргентофильная сеть обычно утолщена, а у основания эпидермальных отростков разрыхлена и утолщена. В стадию стабилизации процесса коллагеновые волокна набухшие и разволокнены. Эластические волокна в местах инфильтрата атрофированы и слабоокрашены. В стадию регресса коллагеновые волокна дермы остаются разволокненными, тонкими и нежными. Эластические волокна разрежены, атрофичны и слабоокрашены.

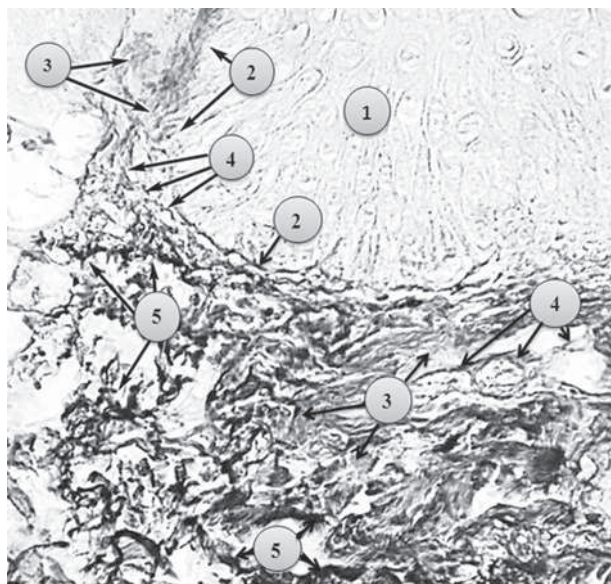
Б.С. Ябленик [4] указывал на разрежение коллагеновых и разрушение эластических волокон в участках расположения инфильтратов, гомогенизацию коллагеновых волокон в глубоких слоях дермы. Такие же изменения затрагивали и аргентофильные волокна. На основании глубоких изменений межклеточного вещества дермы кожи при псориазе автор считал,



а



б



в



г

Рис. 4.

что при данном дерматозе вначале поражается дерма, и лишь позднее эпидермис. По данным Б.А. Задорожного [3], независимо от стадии заболевания коллагеновые волокна дермы были грубыми, интенсивно фуксинофильными при окраске шифф-йодной кислотой. После обработки срезов амилазой окраска коллагеновых волокон не изменялась, тогда как в эпителиаль-

ных структурах (эпидермис, производные кожи) окраска исчезала практически полностью. Б.С. Ябленик [4] указывает на гомогенизацию и гиалинизацию коллагеновых волокон в глубоких отделах сетчатого слоя дермы.

По данным В.Н. Мордовцева и соавт. [7], эластический каркас при псориазе в стадии обострения отличался неравно-

мерностью выраженности: в одних участках был огрубевшим, в других - резко истончен, в третьих - разрушен. Изменения эластических волокон различались в сосочковом и сетчатом слое. Если в глубоких слоях сетчатого слоя они практически отсутствовали, то в поверхностных отделах дермы истончались либо имели неравномерную толщину и были выпрямлены, иногда разрежены и видны неотчетливо. В участках локализации инфильтратов волокна разрушались. Указанные изменения со стороны волоконного каркаса дермы при псориазе сочетаются с повышенной функциональной активностью фибробластов.

Нами выявлены выраженные изменения со стороны основного вещества соединительной ткани дермы при псориазе в стадии обострения. Они выражались в существенном уменьшении ШИК-положительного материала, характерного для нейтральных гликозаминогликанов, гликопротеинов и протеогликанов и, наоборот, накоплении кислых гликозаминогликанов, окрашивающихся в синий цвет.

Изменения основного вещества дермы при псориазе изучали С.И. Довжанский и соавт. [2]. Ими установлено, что в стадии прогрессирования кислые гликозаминогликаны, выявленные методом Хейла, в значительном количестве выявляются в сосочковом и сетчатом слоях дермы, в стенках сосудов. При окраске толуидиновым синим обнаруживается слабая гамма-метахромазия в сосочковом слое дермы, а также в сетчатом ее слое вокруг сальных, потовых желез и волосяных фолликулов, что свидетельствует о присутствии кислых гликозаминогликанов. В стадии стабилизации кислые гликозаминогликаны выявлялись в виде очагов в сосочковом и сетчатом слоях дермы, а также в стенках сосудов. Стадия регресса, по данным авторов, характеризуется уменьшением количества кислых гликозаминогликанов в дерме, в том числе в коллагеновых волокнах и перифолликулярных зонах. Окрашивание толуидиновым синим выявляло слабую метахромазию в сосочковом слое.

В видимо здоровой коже она была еле заметной.

Папилломатоз. Выявлено увеличение длины и изменения формы сосочков сосочкового слоя дермы. Они резко и пропорционально эпидермальным клиньям увеличивались в длину и в ширину. Встречались сосочки самой разнообразной формы: вытянутые тонкие прямые, вытянутые тонкие изогнутые, расширенные изогнутые, расширенные прямые, в виде пламени свечи, в виде булавы, неразветвленные, разветвленные и другие (рис. 5). Их средние размеры составляли 220,4 мкм в длину и 54,3 мкм в ширину. Изменения со стороны сосочков оценены как максимальные (++++).

Папилломатоз (лат. *papilla* – сосок, сосочек + греч. *-oma*, *-omata* – опухоль) представляет собой увеличение длины сосочков дермы. При псориазе это увеличение может быть в несколько раз по сравнению с нормой и сопровождается изменением их формы. При этом сосочки могут извиваться, истончаться, разветвляться. Часто наблюдается колбообразное расширение сосочков в том участке, который прилежит к эпидермису, их отек, полнокровие и извитость капилляров [7]. Как указывают С.И. Довжанский и соавт. [2], при псориазе сосочки дермы могут иметь причудливую форму, многие из них выглядят сдавленными гипертрофированными эпидермальными отростками и истончены.

Заключение

1. При псориазе в стадии обострения изменения в дерме характеризуются папилломатозом с резкой вариабельностью сосочков, отеком, расширением и дистрофическими изменениями сосудистого русла, наличием инфильтратов, дистрофически-деструктивными изменениями межклеточного вещества.

2. Инфильтраты состоят из лимфоцитов, макрофагов, фибробластов с примесью нейтрофилов и эозинофилов. При серебрении по Гримелиусу в составе ин-

фильтратов выявлено большое количество тучных клеток.

3. Установлено, что в эластической системе дермы происходят выраженные деструктивно-дегенеративные изменения: нарушается формирование или полностью подавляется производство новых зрелых эластических волокон наряду с разрушением предсуществующих волокон.

4. Впервые установлены цифровые морфометрические характеристики степени выраженности наиболее постоянных признаков псориаза в стадии обострения.

Литература

1. Адашкевич, В.П. Кожные и венерические болезни / В.П. Адашкевич, В.М. Козин. – М.: Медицинская литература, 2006. – 660 с.
2. Псориаз / Под ред. С.И. Довжанского. – Саратов: Изд-во Саратовск. Ун-та. – 285 с.
3. Задорожный, Б.А. Псориаз / Б.А. Задорожный. – Киев: Здоровья, 1973. – 178 с.
4. Ябленик, Б.С. Чешуйчатый лишай / Б.С. Ябленик. – М.: Медицина, 1964. – 180 с.
5. Цветкова, Г.М. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи / Г.М. Цветкова, В.Н. Мордовцев. – М.: Медицина, 1986. – 301 с.
6. Псориаз (патогенез, клиника, лечение) / Под ред. В.Н. Мордовцева. – Кишинев: Штиинца, 1991. – 185 с.
7. Мордовцев, В.Н. Генодерматозы и болезни с наследственным предрасположением / В.Н. Мордовцев, В.И. Альбанова // Патология кожи. – 1993. – Т. 2. – С. 26-36.
8. Мяделец, В.О. Качественные и количественные показатели состояния эпидермиса при псориазической эритродермии / В.О. Мяделец, О.Д. Мяделец, Ю.В. Крылов // Вестник ВГМУ. – 2009. – № 3. – С. 113-117.
9. Мяделец, В.О. Клинические и патоморфологические критерии псориазической эритродермии / В.О. Мяделец, В.П. Адашкевич, О.Д. Мяделец. – Витебск: ВГМУ, 2010. – 225 с.
10. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. – 1990. – 381 с.
11. Жункейра, Л.К. Гистология / Л.К. Жункейра, Ж. Карнейро. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 572 с.
12. Шахламов, В.А. Капилляры / В.А. Шахламов. – М.: Медицина, 1971. – 200 с.
13. Мяделец, О.Д. Клеточные механизмы барьерно-защитных свойств кожи и их нарушения при кожных заболеваниях / О.Д. Мяделец. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 2000. – 282 с.
14. Кветной, И.М. Апудоциты и тучные клетки желудочно-кишечного тракта: иммуногистохимическая и ультраструктурная идентификация / И.М. Кветной, В.В. Южаков // Арх. патол. – 1987. – Т.49, № 7. – С. 77-80.
15. Кветной, И.М. АПУД-система (структурно-функциональная организация, биологическое значение в норме и патологии) / И.М. Кветной // Успехи физиол. Наук. – 1987. – Т. 18, № 1. – С. 84-103.
16. Зверьков, Н.В. Тучные клетки и клетки, вырабатывающие эндорфины / Н.В. Зверьков, В.А. Виноградов, Л.И. Аруин. – Бюлл. эксперим. Биол. И мед. – 1985. Т. 98, № 11. – С 621-624.
17. Волнухин, В.А. Гистологические и иммуногистохимические изменения кожи больных псориазом при лечении ПУВА-ваннами / В.А. Волнухин, А.М. Вавилов, И.В. Кравцова, О.Р. Катунина // Вестник дерматол. и венерол. – 2007. – № 2. – С.3-7.

Поступила 06.11.2012 г.
Принята в печать 03.12.2012 г.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НАНОЧАСТИЦ МЕТАЛЛОВ

ФРОЛОВА А.В., ГЕНЕРАЛОВ И.И.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра клинической микробиологии

Резюме. Образцы синтетических и натуральных тканей с различным металлическим нанопокрывом исследованы в качестве перспективного сырья при разработке перевязочных материалов для местного лечения раневой инфекции. In vitro проведен сравнительный анализ антимикробной и антимикотической активности вискозы, органзы, полиэфира, хлопка с напылением наночастиц меди, серебра, цинка. Установлено, что вискозная ткань с напылением серебра в отличие от всех остальных образцов проявила достоверно более выраженный антимикробный эффект в отношении исследованной грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, а также дрожжеподобного гриба *C. albicans*. Наиболее чувствительным ко всем исследованным образцам оказался грамположительный возбудитель *Bacillus subtilis*.

Ключевые слова: наночастица, антимикробная активность, антимикотический эффект, раневая инфекция.

Abstract. Samples of synthetic and natural fabrics with different metallic nanoparticles were investigated as promising materials for the development of dressings to be used for local treatment of wound infections. The comparative analysis of antimicrobial and antimycotic activity of viscose, organza, polyester, cotton coated with nanoparticles of copper, silver and zinc was made in vitro. The viscose fabric with silver plating was found to possess unlike all other samples a significantly greater antimicrobial effect against the studied gram-positive and gram-negative microflora as well as yeast-like fungus *C. albicans*. The most sensitive to all the samples studied turned out to be gram-positive pathogen *Bacillus subtilis*.

Разработка и внедрение в медицинскую практику текстильных материалов и изделий из них является новым научно-практическим направлением работ в борьбе с гнойной инфекцией [1]. Использование нанотехнологий в этом направлении позволяет создавать такие перевязочные средства, введенный препарат из которых непрерывно в микродозах, безопасных для макроорганизма, но достаточных для подавления роста патогена,

поступает в рану, оказывая пролонгированный антимикробный эффект.

В настоящее время благодаря достижениям науки появились новые возможности целенаправленного и дифференцированного использования современных перевязочных средств на различных этапах процесса раневого заживления. Актуальность создания и изучения наноматериалов, обладающих антимикробными свойствами, приобретает особое значение в связи с ростом резистентности бактерий к большинству антибиотиков и антисептиков [2-4].

В поисках новых антибактериальных агентов представляют интерес научные исследования, посвященные изучению ак-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра клинической микробиологии. Тел.: 8 (0212) 37-24-52 – Фролова А.В.

тивности металлов, в частности серебра, его ионов, наночастиц [5-8], которые по размеру близки большинству биологических макромолекул. Их высокая химическая активность, обусловленная большой удельной площадью поверхности и особенной структурой, превосходит активность ионов.

Эффективными носителями антимикробных агентов при создании раневых покрытий являются искусственные и синтетические волокна. В виде шовных материалов и в качестве сосудистых протезов широко применяются синтетические нити. Нанесение на них антимикробного компонента в виде нанопокрывтия позволяет избежать развития послеоперационного осложнения по ходу шва.

Широко используются хлопчатобумажные (ткань, марля), целлюлоза, модифицированная акриловой кислотой, окисленные целлюлозные и вискозные волокна, фторолоновые соединения, нетканые материалы из поливинилспиртовых волокон, активированные дихлоризоциануратом натрия или перекисью водорода, гидрогелевые материалы на основе полигидрооксиэтиметакрилата, различные губки и пленки.

Отечественная промышленность выпускает широкий арсенал тканевых полотен, которые могли бы выступить сырьем для разработки перевязочных средств.

Целью данной работы явилось установить наличие и выраженность антимикробной активности у металлизированных образцов тканей в отношении возбудителей хирургической инфекции.

Методы

Для сравнительного анализа взяты 11 образцов (вискоза с напылением серебра, меди, цинка, ткань «Эллис», органза ($n=2$), ткань хлопчатобумажная, ткань хлопчато-полиэфирная ($n=2$), ткань полиэфирная, полотно сетчатое полиэфирное с напылением меди).

Все материалы были выпущены отечественными производителями и предо-

ставлены сотрудниками УО «ВГТУ». Различные наноразмерные покрытия меди, серебра, цинка были нанесены на ткани методами вакуумного ионно-плазменного магнетронного и вакуумно-дугового напыления.

Определение антимикробной активности образцов в эксперименте *in vitro* проводилось методом диффузии в агар. С этой целью на чашку Петри с мясопептонным агаром вносили взвесь суточной культуры исследуемого стандартного штамма микроорганизма (*S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *A. baumannii* ATCC 12759, *K. pneumoniae* ATCC 13883, *C. albicans* ATCC 10231) или его клинического изолята в концентрации 0,5 ЕД по McFarland при измерении на денсометре. Клинические штаммы были изолированы из патологического материала пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями, находившихся на лечении в Республиканском научно-практическом центре «Инфекция в хирургии», отделении оториноларингологии УЗ «Витебская областная клиническая больница» и отделении проктологии УЗ «Вторая Витебская областная клиническая больница».

Сверху на засеянный агар накладывали диски из фрагментов металлизированных материалов (диаметром 6 мм) и после суточной инкубации в термостате при $t=37^{\circ}\text{C}$ или через 48 часов при $t=28^{\circ}\text{C}$ (для *C. albicans*) измеряли диаметры зон ингибирования роста микроорганизмов. О выраженности антимикробной активности судили по размеру зоны. При отсутствии зоны задержки роста считали, что антимикробная активность отсутствует.

Полученные данные статистически обрабатывали с помощью программы Statistica 7.0, MS Excel 2002 с использованием методов описательной статистики, теста Mann-Whitney (Wilcoxon).

Результаты и обсуждение

Как показали исследования, штаммы *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*

проявили 100% резистентность к изучаемым образцам. Антимикробная и антимикотическая активность в отношении всех возбудителей отсутствовала у хлопчатобумажной ткани – марли медицинской с медным напылением.

Образцы тканей (за исключением трех) с медным и серебряным нанопокрыванием проявили высокую антимикробную активность в отношении грамположительной микрофлоры, при этом против *B. subtilis* эффект был достоверно более выражен. Самыми эффективными оказались образцы № 1 и 4, диаметры зоны ингибирования роста возбудителя ими составили $21,60 \pm 0,55$ мм и $19,80 \pm 0,45$ мм соответственно. Менее выраженный антимикробный эффект был присущ образцам № 5, 9, 10, 11, диаметры зоны ингибирования роста возбудителя которыми составили $18,80 \pm 0,45$ мм, $18,20 \pm 0,45$ мм, $19,00 \pm 0,71$ мм, $18,00 \pm 0,00$ мм соответственно. Слабым эффектом обладал образец № 2 (диаметр зоны ингибирования составил $10,80 \pm 0,84$ мм), вискоза с цинковым напылением (образцы № 3 и 6), марля с нанесенной медью не проявили антимикробного эффекта в отношении данного возбудителя.

Зоны ингибирования роста *S. aureus* изученными образцами полотен с нанопокрыванием были следующими: № 1 – $18,60 \pm 0,55$ мм, № 4 – $17,20 \pm 0,45$ мм, № 5 – $17,40 \pm 0,55$ мм, № 9 – $17,20 \pm 0,45$ мм, № 10 – $19,40 \pm 0,55$ мм, № 11 – $17,00 \pm 0,00$ мм. При этом у образцов № 3, 6, 8 в отношении всех штаммов стафилококков антимикробный эффект отсутствовал.

В отношении *E. coli* оказались неэффективными образцы № 6, 8, 9, 10. Однако полотну из вискозы с напылением серебра присуща выраженная антимикробная активность в отношении данного возбудителя, зона ингибирования роста составила $15,20 \pm 0,45$ мм, что достоверно отличалось от всех остальных изучаемых видов полотен. Так, зона ингибирования роста *E. coli* органзой с медным напылением составила $12,60 \pm 0,55$ мм, хлопчато-полиэфирной тканью также с медным покрытием – $12,40$

$\pm 0,55$ мм, что достоверно превосходило значения у образцов № 5, 7, 11 – $7,60 \pm 0,55$ мм, $8,00 \pm 0,00$ мм, $7,20 \pm 0,45$ мм соответственно.

Дрожжеподобный гриб *C. albicans* в различной степени проявил чувствительность к образцам № 1, 4, 5, 10, 11 с серебряным и медным напылением, зоны ингибирования роста при этом составили: $10,00 \pm 0,00$ мм, $7,00 \pm 0,00$ мм, $7,00 \pm 0,00$ мм, $9,40 \pm 0,55$ мм, $7,20 \pm 0,45$ мм соответственно.

Сравнительная оценка антимикробного эффекта каждого из исследуемых образцов материалов с различным напылением в отношении представителя грамположительной микрофлоры (на примере *B. subtilis*) приведена на рисунке 1. С помощью инвертированного микроскопа удалось получить изображение, подтверждающее, что, например, образец №11 (полотно сетчатое полиэфирное с медным напылением) проявляет выраженный антимикробный эффект в отношении этого грамположительного возбудителя раневой инфекции, десорбируя металл не только локально, на место наложения на засеянный агар, но и в окружающее пространство, что приводит к образованию прозрачной зоны ингибирования роста микроорганизма (рис. 2).

Рисунок 3 отражает выраженность антимикробной активности каждого из образцов полотен с нанопокрыванием в отношении всех исследованных штаммов возбудителей.

Степень чувствительности исследованных штаммов к изучаемым образцам полотен с нанопокрыванием показана на рисунке 4.

На рисунке 5 отражена степень выраженности антимикробного эффекта материала с напыленным серебром – достоверно самого эффективного образца в отношении исследуемой грамположительной и грамотрицательной микрофлоры и дрожжеподобного гриба *C. albicans*.

Заключение

Полученные данные позволяют сформулировать следующие выводы.

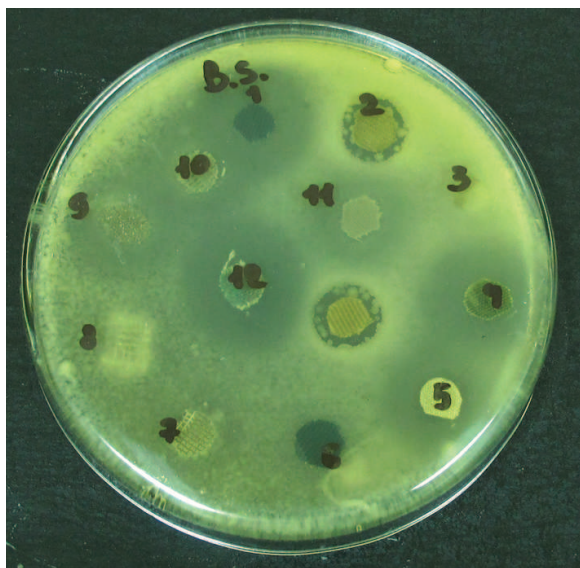


Рис. 1. Диаметры зон ингибирования роста *B. subtilis*: образцы 1, 2, 3, 6 – вискоза с различным напылением, 4 – ткань хлопчатополэфирная, 5 – ткань «Эллис», 7, 10 – органза с различным напылением, 8 – ткань хлопчатобумажная с медным напылением, 9 – ткань полиэфирная с медным напылением, 11 – полотно сетчатое полиэфирное с медным напылением.

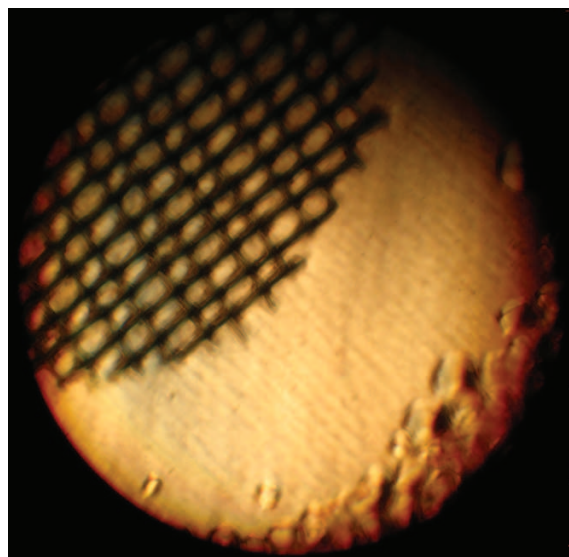


Рис. 2. Зона ингибирования роста *B. subtilis* образцом № 11 (изображение под инвертированным микроскопом).

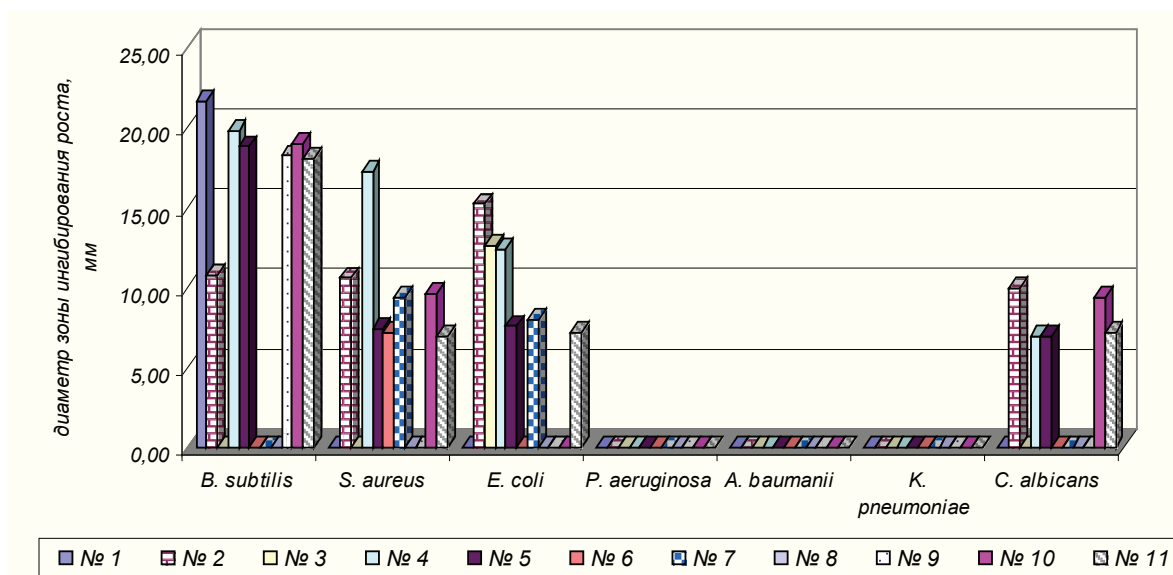


Рис. 3. Диаметры зон ингибирования всех исследованных возбудителей различными образцами тканей.

Проведенные бактериологические исследования *in vitro* явно продемонстрировали, что антимикробная активность металлизированных тканей находится в

прямой зависимости от использованного металла для нанопокрyтия, от химического состава материала и его структуры.

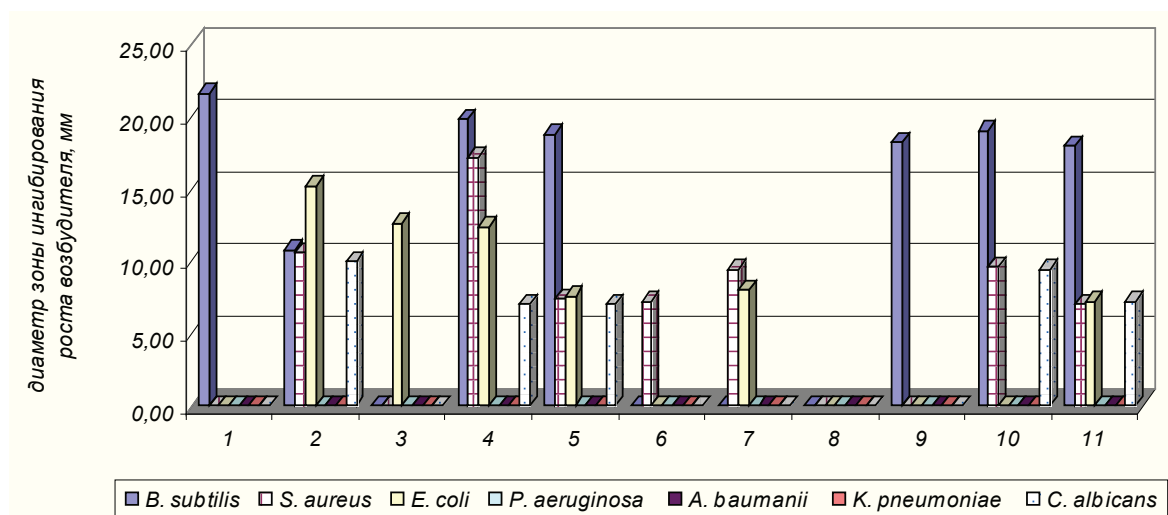


Рис. 4. Степень чувствительности возбудителей к изучаемым образцам полотен с нанопокрывтием.

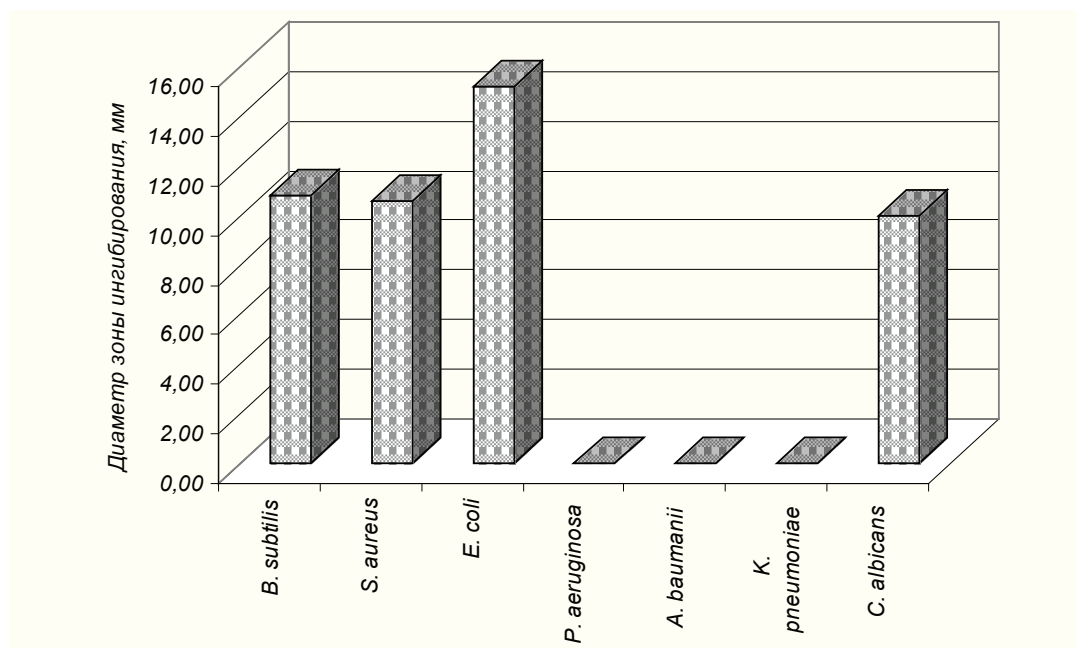


Рис. 5. Диаметр зоны ингибирования роста возбудителей образцом материала с напыленным серебром.

Достоверно более выраженный антимикробный и антимикотический эффект в отношении изученных штаммов возбудителей раневой инфекции – грамположительных (*S. aureus*, *B. subtilis*), грамотрицательного (*E. coli*) и

дрожжеподобного гриба – *C. albicans*, присущ образцу с напыленным серебром.

Достоверно наиболее чувствительным к исследованным образцам оказался грамположительный возбудитель *Bacillus*

subtilis, проявивший резистентность лишь в трех случаях.

Литература

1. Ерюхин, И.А., Гельфанд, Б.Р., Шляпников, С.А. Хирургические инфекции: руководство / И.А. Ерюхин, Б.Р. Гельфанд, С.А. Шляпников. – СПб.: Питер, 2003. – 864 с.
2. Косинец, А.Н., Стручков, Ю.В. Инфекция в хирургии: руководство / А.Н. Косинец, Ю.В. Стручков. – Витебск: ВГМУ, 2004. – 510 с.
3. Абаев, Ю.К. Современные особенности хирургической инфекции / Ю.К. Абаев // Вестн. хирургии. – 2005. – Т. 164, № 3. – С. 107–111.
4. Блатун, Л.А. Некоторые аспекты госпитальной инфекции / Л.А. Блатун // Врач. – 2005. – №1. – С. 3 – 5.
5. Бухарин, О.В. Механизмы персистенции бактериальных патогенов / О.В. Бухарин // Вестн. РАМН. – 2000. – № 2. – С. 44–49.
6. Даценко, Б.М. Теория и тактика местного лечения гнойных ран / Б.М. Даценко. – Киев: Здоров'я, 1995. – 380 с.
7. Абаев, Ю.К. Раневые повязки в хирургии / Ю.К. Абаев // Мед. новости. – 2003. – № 12. – С. 66–69.
8. Абаев, Ю.К. Хирургическая повязка / Ю.К. Абаев. – Минск: Беларусь, 2005. – 150 с.

*Поступила 22.11.2012 г.
Принята в печать 03.12.2012 г.*



ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ЭРОЗИЙ ПРИ НАЛИЧИИ ЖЕЛУДОЧНОЙ МЕТАПЛАЗИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА У ДЕТЕЙ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ И ВЗРОСЛЫХ

МАСТЫКОВА Е.К.*, КОНОРЕВ М.Р.*, ЗАБЛОДСКИЙ А.Н.***, МАТВЕЕНКО М.Е.*

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»*

УЗ «Витебская областная детская клиническая больница»**

Резюме. Определена частота встречаемости желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода и эрозивного эзофагита у детей и взрослых с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), а также проведено сравнение частоты встречаемости эрозий пищевода при наличии желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода у данных категорий пациентов.

Проведенное исследование выявило, что частота встречаемости эрозий у детей с ГЭРБ (15-17 лет) составила 64,7%, желудочной метаплазии - 41,2%, у взрослых 52% и 50% соответственно. Также было установлено, что эрозии достоверно чаще встречаются при наличии желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода у взрослых (84%) по сравнению с пациентами детской группы (17,6%).

Кроме того, у детей старшей возрастной группы достоверно чаще встречается эрозивный эзофагит без сопутствующего выявления желудочной метаплазии (47%) по сравнению с группой взрослых пациентов (20%).

Достоверных различий по частоте встречаемости эрозий и желудочной метаплазии между детьми старшей возрастной группы и взрослыми выявлено не было.

Ключевые слова: пищевод, ГЭРБ, желудочная метаплазия, эрозивный эзофагит.

Abstract. The incidence of erosive esophagitis and gastric metaplasia of the mucous membrane of the esophagus in adolescents and adults with gastroesophageal reflux disease (GERD) was determined. Besides the occurrence frequency of erosive esophagitis and gastric metaplasia combination was compared in these groups of patients.

The conducted study revealed that the occurrence frequency of erosions in adolescents with GERD was 64,7% and that of gastric metaplasia made up 41,2%, in adults 52% and 50%, respectively. It was also determined that erosions with gastric metaplasia of the esophagus mucosa were more frequent in adults (84%) in comparison with adolescents (17,6%). And erosive esophagitis was more frequent in adolescents without gastric metaplasia (47%) in comparison with adults (20%).

There were no reliable differences in the incidence of erosions and gastric metaplasia among adolescents and adults.

Согласно Монреальскому соглашению (2006 г.) гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) - это

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей и клинической фармакологии. Тел.: 8 (0212) 22-40-83 – Мاستыкова Е.К.

состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений. ГЭРБ оказывает значительное влияние на здоровье и качество жизни большей части мировой популяции. На сегодняшний день ГЭРБ является одним из наиболее распространенных

гастроэнтерологических заболеваний. Основные симптомы ГЭРБ (изжога и/или регургитация) еженедельно встречаются у 10-20% взрослого населения индустриально развитых стран [1, 2]. ГЭРБ является также распространенным заболеванием среди детей и подростков (заболеваемость варьирует от 8% до 74% в зависимости от возраста) [3].

Эндоскопические находки при ГЭРБ включают: эзофагит, эрозии, язвы, стриктуры, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, участки возможной метаплазии [4]. Рефлюкс эзофагит определяют по наличию видимых повреждений в области кардиоэзофагеального перехода (КЭП) или сразу выше КЭП [2, 5]. По данным разных авторов, частота встречаемости неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) у взрослых составляет 50-70% [6, 7]. У детей эрозивный эзофагит встречается в 12,4 – 34,6% случаев ГЭРБ [8, 9]. Для стандартизации критериев описания эрозивного эзофагита у детей и взрослых была предложена Лос-Анджелесская классификация эзофагитов [10].

Одним из осложнений ГЭРБ является пищевод Барретта (ПБ). ПБ представляет собой циркулярное замещение многослойного плоского эпителия дистальной части пищевода однослойным цилиндрическим эпителием желудочного или/и кишечного типа [11]. Частота встречаемости пищевода Барретта среди взрослых пациентов с ГЭРБ составляет 10-15% [12, 13]. У детей ПБ встречается в 14% случаев эрозивного эзофагита и в 2,3% случаев неэрозивного эзофагита [14]. В большинстве случаев у детей имеет место желудочная метаплазия слизистой оболочки пищевода.

Гистохимические и генетические исследования желудочного эпителия кардиального типа обнаружили молекулярные дефекты, похожие на те, которые встречаются при специализированной кишечной метаплазии и могут predispose к развитию рака пищевода [15].

Некоторые авторы указывают, что среди пациентов с эрозивным эзофагитом риск развития аденокарциномы пищевода

(АКП) возрастает в 5 раз, а большинство аденокарцином возникли на фоне ПБ. Также в некоторых исследованиях отмечается связь степени тяжести эрозивного эзофагита и частоты возникновения АКП [16, 17].

P. Sharma в своем исследовании указывает на то, что ПБ может оказывать негативное влияние на заживление эрозивного эзофагита при наличии ГЭРБ [18]. Это исследование подчеркивает также необходимость изучения клинического значения сосуществования эрозивного эзофагита и ПБ.

Так как большинство гастроэнтерологических заболеваний, встречающихся у взрослых, берут свое начало в детском возрасте, необходимо вовремя диагностировать данные состояния и проводить эффективную фармакотерапию. Предполагается, что длительное существование хронического воспаления в пищеводе (эрозивного эзофагита) может приводить к развитию метаплазии, а в дальнейшем и рака пищевода. Следовательно, изучение частоты встречаемости эрозивного эзофагита и метаплазии слизистой оболочки пищевода у детей и взрослых является актуальным вопросом современной гастроэнтерологии.

Цель исследования заключалась в сравнении частоты встречаемости метаплазии слизистой оболочки пищевода и эрозивного эзофагита у детей и взрослых с ГЭРБ, а также в сравнении частоты встречаемости эрозий пищевода при наличии желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода у данных категорий пациентов.

Методы

Отбор пациентов взрослой группы проводился рандомизированным методом из 574 пациентов с ГЭРБ. Пациенты детской группы отбирались методом сплошной выборки. Диагноз ГЭРБ устанавливался согласно рекомендациям Монреальского консенсуса (2006 г.) – легкие симптомы изжоги и/или регургитации

«беспокоящие» пациента 2 и более дня в неделю, а также симптомы средней тяжести и тяжелые, возникающие чаще 1 дня в неделю [19].

Появление эрозий устанавливалось на основе данных эндоскопического исследования пищевода. Эндоскопическое исследование выполнялось видеоэзофагогастродуоденоскопом фирмы «Олимпус». Эрозивный рефлюкс-эзофагит определялся при наличии видимых дефектов слизистой оболочки дистального отдела пищевода. Степень эрозивного эзофагита устанавливалась согласно Лос-Анджелесской классификации эзофагитов (1994 г.) [4].

Во время эндоскопического исследования всем пациентам проводилась прицельная биопсия слизистой оболочки нижней трети пищевода. Пациентам, у которых эндоскопически предполагалось наличие метаплазии слизистой оболочки пищевода, проводилась 4-х квадрантная биопсия с взятием образцов каждые 2 см сегмента метаплазии. При нормально выглядящей слизистой оболочке пищевода проводился забор не менее 2-х биоптатов проксимальнее КЭП. Также дополнительно проводилась биопсия из мест макроскопических изменений (полиповидные образования и складки, треугольные выступы, утолщение Z-линии и т.п.)

Полученные биоптаты после проводки материала окрашивали: гематоксилином – эозином, азур-эозином, для выявления главных клеток фундальных желёз; реактивом Шиффа, для выявления слизеобразующих клеток; альциановым синим при pH 2,5 выявляли сиаломуцины и при pH 1,0 – сульфомуцины для дифференцировки полной и неполной (с явлениями дисплазии) кишечной метаплазии. Неинформативные биоптаты не учитывались.

Таким образом, в исследование было включено 134 пациента в возрасте 47 (17; 61) лет. Мужчин было 80 (59,7%), женщин 54 (40,3%).

Первую группу составили 34 пациента в возрасте 16 (15; 17) лет. Мужчин было 25 (73,5%), женщин – 9 (26,5%).

Во вторую группу было включено 100 пациентов в возрасте 56 (44;63). Мужчин было 57(57%), женщин – 43 (43%).

Нормальность распределения данных проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Данные, имеющие распределение, отличное от нормального, представляли в виде медианы и перцентилей. Качественные характеристики сравнивали с использованием χ^2 (при необходимости с поправкой Йетса). За уровень статистической значимости принимали $P < 0,05$. Для относительных частот определялся 95% доверительный интервал.

Статистический анализ выполняли с помощью программы STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

В первой группе (n=34) эрозивный эзофагит был диагностирован у 22 пациентов (64,7%, 95% ДИ: 46,1 – 83,3%). Желудочная метаплазия была выявлена у 14 пациентов (41,2%, 95% ДИ: 24,4 – 58%). У 6 пациентов (17,6%, 95% ДИ: 4,6 – 30,6%) эрозии пищевода встречались при наличии желудочной метаплазии слизистой оболочки. Соответственно у 16 пациентов (47%, 95% ДИ: 30 – 64%) эрозивный эзофагит не сопровождался наличием желудочной метаплазии. У 4 пациентов (11,8%, 95% ДИ: 1,8-21,8%) был выявлен неэрозивный эзофагит при отсутствии желудочной метаплазии, а у 8 человек (23,5%, 95% ДИ: 9,5 - 37,5%) была диагностирована желудочная метаплазия слизистой оболочки при отсутствии эрозий пищевода.

Во второй группе эрозии пищевода были выявлены у 52 пациентов (52%, 95% ДИ: 42 – 62%). Желудочная метаплазия встречалась у 50 пациентов данной группы (50%, 95% ДИ: 40 – 60%). Сочетание эрозий пищевода и желудочной метаплазии было выявлено у 42 пациентов (84%; 95% ДИ: 74-94%). При отсутствии желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода эрозии были диагностированы у 10 пациентов (20%; 95% ДИ: 8,6-31,4%). Соответственно неэрозивный эзофагит при отсутствии желудочной метаплазии был выявлен у 40 па-

циентов (40%, 95% ДИ: 36,2 – 43,8%), а у 8 пациентов (8%, 95% ДИ: 2,6 – 10,7%) имела желудочная метаплазия без эрозий слизистой оболочки пищевода.

Данные о частоте встречаемости эрозий и желудочной метаплазии слизистой оболочки приведены в таблице.

Достоверных различий по частоте встречаемости эрозий между группами выявлено не было ($\chi^2=1,66$, $P=0,19$). Также не было выявлено различий по частоте встречаемости желудочной метаплазии ($\chi^2=0,79$, $P=0,37$).

Однако были выявлены достоверные различия между первой и второй группой по частоте встречаемости эрозий пищевода у пациентов, имеющих желудочную метаплазию ($\chi^2=7,8$, $P=0,0052$). Также были выявлены достоверные различия по частоте встречаемости эрозий при отсутствии желудочной метаплазии ($\chi^2=19,53$, $P<0,001$).

Таким образом, эрозии пищевода достоверно чаще встречаются у взрослых при наличии желудочной метаплазии пищевода, а у детей старшей возрастной группы эрозивный эзофагит достоверно чаще возникает без связи с желудочной метаплазией.

Заключение

1. Частота встречаемости эрозий у детей с ГЭРБ (15-17 лет) составила 64,7%, желудочной метаплазии - 41,2%, у взрослых 52% и 50% соответственно.

2. Достоверно чаще встречаются эрозии при наличии желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода у взрослых (84%) по сравнению с пациентами детской группы (17,6%).

3. У детей старшей возрастной группы достоверно чаще встречается эрозивный эзофагит без сопутствующего выявления желудочной метаплазии (47%) по сравнению с группой взрослых пациентов (20%).

4. Достоверных различий по частоте встречаемости эрозий и желудочной метаплазии между группами выявлено не было.

Литература

1. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review / J. Dent [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54, № 5. – P. 710–717
2. Vakil, N. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus / N. Vakil, S.V. van Zanden, P. Kahrilas et al. // American Journal of

Таблица

Частота встречаемости эрозий и желудочной метаплазии

Частота встречаемости изменений в пищеводе	Группы пациентов	
	Дети старшей возрастной группы (группа 1; n=34; %, 95% ДИ)	Взрослые пациенты (группа 2; n=100; %, 95% ДИ)
Эрозии	64,7 (46,1–83,3)	52,0 (42,0–62,0)
Желудочная метаплазия	41,2 (24,4–58,0)	50,0 (40,0–60,0)
Эрозии совместно с желудочной метаплазией	17,6 (4,6–30,6)	84,0 (74,0–94,0)
Эрозии при отсутствии желудочной метаплазии	47,0 (30,0–64,0)	20,0 (8,6–31,4)
Неэрозивный эзофагит без желудочной метаплазии	11,8 (1,8–21,8)	40,0 (36,2–43,8)
Желудочная метаплазия без эрозий	23,5 (9,5–37,5)	8,0 (2,6–10,7)

- Gastroenterology. - 2006. - № 101. - P. 1900-1920
3. Лярская, Н.В. Современные аспекты этиологии, патогенеза и клиники гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / Н.В. Лярская // Вестн. ВГМУ. – 2008. – Т.7, №2. – С. 1–11.
 4. Goldani, Helena A. Managing gastroesophageal reflux disease in children: The role of endoscopy / H. A. Goldani, Daltro L. Nunes, Cristina T. Ferreira // World J. Gastrointest. Endoscop. – 2012. – Vol. 16, №4. – P. 339-346.
 5. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population / P.M. Sherman [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104. – P. 1278-1295.
 6. Robinson, M. Heartburn requiring frequent antacid use may indicate significant illness / M. Robinson [et al.] // Arch. Intern. Med. – 1998. – Vol. 158. – P. 2373-2376.
 7. Fass, R. Nonerosive reflux disease current concepts and dilemmas / R. Fass, M.B. Fennerty, N. Vakil // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 303-314.
 8. Gilger, M.A. Prevalence of endoscopic findings of erosive esophagitis in children: a population-based study / M.A. Gilger [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2008. – Vol. 47. – P. 141-146.
 9. El-Serag, H.B. Extra-esophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects / H.B. El-Serag [et al.] // Gastroenterology – 2001. – Vol. 121. – P. 1294-1299.
 10. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / Под ред. В. Т. Ивашкина. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 208 с.
 11. Патология: Руководство / Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова — Москва: ГЭОТАР-МЕД, - 2002. - 960 с.
 12. Modiano, N. Barrett's esophagus: Incidence, etiology, pathophysiology, prevention and treatment. / N. Modiano, L.B. Gerson // Therapeutics and Clinical Risk Management. – 2007. – Vol. 3, № 6. – P. 1035–1045
 13. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus for the Endoscopist / S. Sagar [et al.] // Therapeutic Advances in Gastroenterology. – 2010. – Vol. 3, № 4. – P. 227-238.
 14. Клинико-эндоскопические критерии неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. Методические рекомендации / А.Н. Заблудский, Н.В. Лярская, А.Л. Товсташев. – Витебск: ВГМУ, 2010. – 19 с. Metaplastic esophageal columnar epithelium without goblet cells shows DNA content abnormalities similar to goblet cell-containing epithelium / W. Liu [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2009. – Vol. 104. – P. 816-824.
 15. Metaplastic esophageal columnar epithelium without goblet cells shows DNA content abnormalities similar to goblet cell-containing epithelium / W. Liu [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2009. – Vol. 104. – P. 816-824.
 16. Lassen, A. Esophagitis: incidence and risk of esophageal adenocarcinoma—a population-based cohort study / A. Lassen, J. Hallas, de Muckadell O.B. // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 1193-1199.
 17. Ye W. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery / Ye W. [et al.] // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 121. – P. 1286-1293.
 18. Sharma, P. Gastro-oesophageal reflux disease: symptoms, erosions, and Barrett's - what is the interplay? / P. Sharma // Gut. – 2005. – Vol. 54, № 6. – P. 739–740.

Поступила 23.11.2012 г.

Принята в печать 03.12.2012 г.

© КУНДЕР Е.В., 2012

ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

КУНДЕР Е.В.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
кафедра кардиологии и ревматологии

Резюме. Псориатический артрит относится к группе спондилоартропатий и представляет собой хроническое, прогрессирующее, деструктивное, воспалительное поражение суставов, ассоциированное с псориазом. Существует ряд объективных трудностей своевременной верификации псориатического артрита. Псориатическому артриту посвящено большое количество исследований. Изучаются этиология и патогенез заболевания, клиническая картина, принципы дифференциальной диагностики, классификация, разрабатываются критерии диагностики заболевания. Огромное внимание уделяется лечению псориатического артрита, исследуются возможности применения новых лекарственных препаратов, в частности биологических агентов.

В обзоре систематизированы данные современной литературы, посвященные эпидемиологии, социально-экономической значимости и этиопатогенезу псориатического артрита.

Ключевые слова: псориатический артрит, эпидемиология, этиопатогенез.

Abstract. Psoriatic arthritis belongs to the group of spondyloarthropathies and is a chronic, progressive, destructive, inflammatory joint disease associated with psoriasis. There are a number of objective difficulties of timely verification of psoriatic arthritis. Psoriatic arthritis is the subject of lots of studies. The etiology and pathogenesis of the disease, the clinical picture, the principles of differential diagnosis, classification, diagnostic criteria of the disease are investigated nowadays. Great attention is paid to the treatment of psoriatic arthritis, the use of new drugs, biological agents in particular. This review of modern literature data is devoted to epidemiology, socio-economic importance and etiopathogenesis of psoriatic arthritis.

Псориатический («psora» - по-гречески чесотка, парша) артрит (ПА) представляет собой хроническое, прогрессирующее, деструктивное, воспалительное поражение суставов, сопровождающееся костной резорбцией, по-

ражением осевого скелета и энтезопатиями, ассоциированное с псориазом. ПА является, по сути, компонентом псориатической болезни – прогрессирующим системным заболеванием, включающим в себя следующие синдромы: кожный, суставной, синдром ониходистрофии и висцеральный.

ПА имеет древнюю историю. В средневековье псориаз называли «императорской» болезнью или «розой дьявола». Во времена Гиппократы псориаз обозначали

Адрес для корреспонденции: 220013, г. Минск, пр-т Независимости, 64, 1-я городская клиническая больница, кафедра кардиологии и ревматологии ГУО «БЕЛМАПО». Тел.моб.: +375 (29) 677-82-20, e-mail: elsid7@mail.ru – Кундер Е.В.

как «lepra» или «psora» (чесотка, парша). Пионером в описании псориаза считается римский философ и врач Авл Корнелий Цельс (Aulus Cornelius Celsus). В пятом томе его труда «De medicina» имеются сведения о болезни кожи, соответствующие описанию псориаза. Впервые как самостоятельное заболевание псориаз охарактеризовал английский дерматолог Robert Willan (1757-1812), получивший в 1780 году в Эдинбурге звание доктора медицины за диссертацию «De inflammation jecinoris».

Большую роль в развитии учения о псориазе сыграли русские дерматологи А.Г. Полотебнов, А.И. Поспелов, которые рассматривали заболевание как системное заболевание - «псориатическую болезнь» и указывали на связь кожных проявлений с патологией внутренних органов, обменом веществ, состоянием нервной системы.

Долгие годы отсутствовала концепция артрита при псориазе как самостоятельного заболевания, а ПА зачастую идентифицировали с ревматоидным артритом (РА). В 1973 году J.M. Moll и V. Wright охарактеризовали ПА как воспалительный периферический артрит и/или спондилит, ассоциированный с псориазом и негативный по наличию ревматоидного фактора [26]. Фактически с этого времени ПА окончательно сформировался как самостоятельное заболевание [16].

На результаты эпидемиологических исследований, касающихся ПА, оказывают влияние такие факторы, как отсутствие однозначных диагностических критериев ПА до 2006, когда были разработаны критерии CASPAR [10], различия в частоте псориаза в различных географических зонах, прогресс в понимании сути заболевания, сопровождающийся улучшением качества диагностики ПА и др. [6].

Псориаз является довольно распространенным кожным заболеванием, частота в популяции составляет 1-3% [32]. Частота встречаемости артропатий при псориазе варьирует в пределах 0,9-25%, а в среднем составляет 5-10%, по некоторым данным эта цифра может достигать 40% [32].

Средняя заболеваемость ПА в мире на 100 тыс. населения составляет 7,2 (95%ДИ: 6,0-8,4), у мужчин этот показатель равен 9,1 (95%ДИ: 7,1-11,0), у женщин – 5,4 (95%ДИ: 4,0-6,9). Наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости ПА в последнее десятилетие (9,8 (95%ДИ: 7,7-11,9)) по сравнению с предшествующим (3,6 (95%ДИ: 2,0-5,2)) [41]. Наряду с частотой развития самого заболевания генетические особенности определяют и характер течения болезни. Например, у жителей Китая, Индии, Ирана, арабских стран и Малайзии чаще развивается ПА как полиартрит в 4 декаде жизни. В странах Азии часто возникает мутилирующий артрит, сопровождающийся поражением глаз. Жители Китая, страдающие ПА и имеющие поражение дистальных межфаланговых суставов и ногтей (ониходистрофию), имеют высокий риск развития деформаций суставов [39].

Первый пик заболеваемости ПА приходится на возраст 15-20 лет. Возникая в молодом возрасте, ПА создает неблагоприятные последствия в виде временной и стойкой нетрудоспособности, приводит к развитию физического и психологического дискомфорта [25]. Вторая волна наблюдается в возрасте 55-60 лет [31]. Поражение суставов в пожилом возрасте создает трудности постановки диагноза вследствие наличия коморбидности и возрастных изменений, а также требует корректного медикаментозного лечения.

ПА одинаково часто встречается у мужчин и женщин [32,41].

У большинства пациентов (примерно у 70%) псориаз предшествует суставному синдрому, у 15% пациентов артрит появляется более чем за 1 год до возникновения кожного синдрома, а у 15% пациентов артрит и псориаз развиваются практически одновременно [33].

Несмотря на актуальность проблемы, существуют определенные сложности с ранней диагностикой ПА у пациентов, страдающих псориазом. Исследование, проведенное в Германии, основывается на результатах обследования 2009 паци-

ентов с псориазом на наличие суставной патологии. Артрит был выявлен у 19% пациентов, причем у 4,2% из них диагноз был установлен впервые, несмотря на то, что пациенты неоднократно предъявляли жалобы, указывающие на наличие артрита, а 7,7% пациентов имели непостоянный (интермитирующий) или неспецифический суставной синдром, не полностью соответствующий критериям ПА [40].

На сегодняшний день огромную проблему во всем мире представляет собой несвоевременная верификация ПА у пациентов с псориазом, наблюдающихся в дерматологических клиниках [14]. Многие авторитетные исследователи ПА указывают на недостаточную выявляемость дерматологами артрита у пациентов, страдающих псориазом, связывая данный факт с недостаточной информированностью врачей о диагностических критериях ПА [23]. Зачастую периферический суставной синдром у пациентов рассматривается дерматологами как проявление остеоартроза и РА, а боли в позвоночнике рассматриваются как симптомы остеохондроза. Особенно опасна данная ситуация для пациентов молодого возраста, когда упускается время назначения базисной терапии, которая на более поздних стадиях болезни оказывается менее эффективной. У некоторых дерматологов существует также предубеждение в отношении метотрексата. Препарат, безусловно, имеет побочные действия и противопоказания, однако неназначение своевременной и адекватной базисной терапии приводит к тяжелым инвалидизирующим последствиям ПА и значительно ухудшает прогноз заболевания. В настоящее время дерматологи должны не только своевременно распознавать ПА и лечить суставной синдром вместе с ревматологами, но и вовремя модифицировать у наблюдаемых пациентов факторы риска сердечно-сосудистой патологии [34].

Социально-экономическая значимость

Социально-экономическая значимость ПА определяется, прежде всего, распростра-

ненностью в популяции и стоимостью, а также клинко-патогенетическими свойствами заболевания, степенью влияния на трудоспособность, продолжительность и качество жизни. Стоимость ПА складывается из прямых, не прямых и дополнительных (нематериальных) затрат.

Прямые затраты включают оплату диагностических мероприятий, стоимость пребывания в стационаре, стоимость лечения, зарплату медицинского персонала, а также оплату ряда немедицинских услуг (транспорта, питания и др.). Средний уровень затрат на лечение одного пациента с ПА в 2002 году в Германии был равен 3156 €, причем стоимость лекарственных препаратов составила 27-42% [19]. В Венгрии проведены исследования по сравнению стоимости ведения пациентов с ПА и РА. Оказалось, что в среднем прямые медицинские расходы, прямые немедицинские, не прямые и общие расходы составили 1876, 794, 2904 и 5574 € на пациента в год соответственно. Сумма расходов коррелировала с показателями шкалы НАQ и площадью поражения кожи. Стоимость ведения пациента с РА, однако, оказалась выше, чем стоимость ведения пациента с ПА. Авторы указывают, что расходы на лечение пациентов с ПА в Венгрии гораздо ниже, чем в высокоразвитых странах Европы [11].

Непрямые затраты связаны с непродизведанной продукцией вследствие снижения или утраты трудоспособности, а нередко – и преждевременной смерти больных. Непрямые расходы на пациентов с ПА в Германии в 2002 году составили 11075 €. В случае утраты более 50% функциональных возможностей не прямые расходы составили 37 440 € [19].

Хроническое течение ПА является основной причиной нетрудоспособности пациентов. Наиболее значимыми факторами риска нетрудоспособности являются пожилой возраст, женский пол, длительное течение болезни, низкий уровень образования, ограничение физической активности, выраженный болевой синдром, работа, требующая значительных физических

усилий, ручной труд, проживание в сельской местности, переохлаждения, большое количество рабочих дней в неделю, отсутствие помощи коллег [44].

Установлено, что основными причинами смерти пациентов с ПА являются кардиоваскулярные заболевания, патология органов дыхания, опухоли, травмы и отравления, причем данные причины смерти встречаются у пациентов с ПА чаще, в общей популяции [15]. Прогностическими факторами высокой смертности при ПА являются высокая активность заболевания, высокий уровень СОЭ и быстрая рентгенологическая прогрессия [15].

Увеличение смертности пациентов в большей степени связано с коморбидностью, высоким риском развития при данной патологии кардиоваскулярных осложнений, а именно раннего атеросклероза, приводящего к ишемической болезни сердца, инфаркту миокарда, инсультам и тромбозам [44]. Большое значение при ПА имеют традиционные факторы риска кардиоваскулярной патологии (курение, повышенный индекс массы тела, высокие уровни ИЛ-6, С-реактивного белка, фибриногена, фактора Виллебранда и т.д.). Псориаз является независимым фактором риска кардиоваскулярной патологии [29]. Установлено, что хронический системный воспалительный процесс непосредственно участвует в развитии поражения миокарда, клапанного аппарата и сосудов [35]. Провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18 и др.) способны активировать эндотелиальные клетки, стимулировать продукцию молекул адгезии, селектинов, факторов тканевого роста, снижать продукцию NO. Это состояние называется дисфункцией эндотелия и является начальным этапом атеросклеротического процесса.

Нематериальные затраты включают в себя снижение качества жизни пациента, которое при ПА страдает даже в большей степени, чем при РА. Существенное влияние на качество жизни пациентов оказывает необходимость постоянной медикаментозной терапии, которая нередко

сопровождается побочными явлениями. Дополнительный вклад в снижение качества жизни вносят длительный болевой синдром, ограничение подвижности, потеря трудоспособности, проблемы в семейных отношениях, потеря социального статуса, ограничение материальных возможностей, необходимость постоянного лечения и т.д.

На сегодняшний день ПА продолжает оставаться недостаточно изученной патологией. Окончательно не ясны этиология и патогенез ПА, много спорных вопросов связано с иммунопатогенезом. Активно обсуждаются патоморфологические изменения при ПА, вопросы инициации и прогрессирования артрита, спондилита, сакроилеита, энтезопатий. На сегодняшний день не существует лабораторных и инструментальных критериев, являющихся специфичными для ПА, что при большом спектре клинических проявлений, подвергающихся изменениям с течением болезни, затрудняет своевременную и точную верификацию заболевания.

Этиопатогенез

ПА является полигенным аутоиммунным заболеванием с неизвестной этиологией. Предполагают участие средовых, генетических, а также иммунологических и сосудистых факторов. Общеизвестным фактом является генетическая предрасположенность к развитию заболеваний из группы СпА [28]. Маркером генетической предрасположенности к заболеваниям из группы СпА является носительство HLA-B27 антигена. Частота носительства HLA-B27 при ПА составляет 20-40%, при ПА с поражением позвоночника – 50-70% по сравнению с 6-8% в общей популяции [24]. Отмечена значительная ассоциация псориаза и ПА и антигена HLA-Cw6 [9], HLA-Cw0602, а также генами, регулирующими ИЛ-23 - IL23R, IL-23A, IL12B [1], генами, регулирующими ядерный фактор транскрипции (nuclear factor-kappaB) - TNIP1, TNFAIP3 и генами, модулирующими иммунный ответ посредством

Т-хелперов 2 типа – IL-4, IL-13 [7]. Существует семейная предрасположенность к псориазу и ПА. Если риск ПА у родственников первой линии выше в 40 раз по сравнению с популяционным, то риск кожного псориаза оказывается существенно ниже. В частности, если псориазом болен один из родителей, риск заболеть у ребенка составляет 8%, если псориазом страдают и мать и отец – 41% [13].

При ПА определенные аллели антигенов гистосовместимости ответственны также за характер течения и степень тяжести поражения суставов. Так, тяжелое течение ПА чаще бывает у пациентов – носителей HLA-B-17 и HLA-B-38,39 и/или DQw3, благоприятное течение заболевания отмечается у пациентов с HLA DR7, у пациентов – носителей HLA-B-27 чаще развивается аксиальное поражение, при наличии HLA-B-38, B-39 и DR-7 высока вероятность периферического артрита, наличие DR-4 и DR-3 свидетельствует о возможном раннем эрозивном процессе в суставах, носительство HLA-B-17 и Cw-6 предполагает развитие олигоартрита, а B-5 и B-7 – полиартрита [17].

Существуют три основные гипотезы патогенетической роли HLA-B27, основанные на важнейших свойствах этой молекулы, а именно: специфичности презентации пептидов в комплексе с HLA-B27, неустойчивости конформационной структуры молекулы («мисфолдинг»), а также ее способности образовывать внутри молекулы ковалентные гомодимеры, ответственные за распознавание рецепторов различных клеток лейкоцитарного ряда [24]. Однако ни одна из гипотез в отдельности не может удовлетворительно объяснить патогенез заболевания. Патогенетическая роль HLA-B27 может быть охарактеризована, исходя из общего понимания биологии этой молекулы, причем различные свойства молекулы HLA-B27, по-видимому, являются взаимозависимые по отношению к развитию заболевания.

Большое значение в патогенезе ПА имеют внешнесредовые факторы, среди которых ведущую роль играют инфекци-

онные агенты. Однако некоторые исследователи подвергают сомнению причинную роль инфекционных агентов при ПА. Доказано, что иммуновоспалительный ответ при ПА может быть результатом молекулярной мимикрии между стрептококковыми и эпидермальными антигенами [9].

Использование различных лекарственных препаратов играет немаловажную роль не только в развитии псориаза (psoriasis de novo), но в обострении патологического процесса при данном заболевании [9]. Psoriasis de novo может быть вызван применением Д-пенициллина, препаратов из группы бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, солей лития и др. Обострение кожного псориаза может возникнуть у пациентов, использующих НПВП, глюкокортикоиды, интерфероны, производные гидроксихлорохина, которые назначаются, в том числе и для лечения суставного синдрома. Данный факт необходимо учитывать при назначении лекарственной терапии пациентам с ПА и при развитии обострения кожного синдрома на фоне лечения.

Среди внешнесредовых этиологических факторов в развитии ПА имеют значение травматические воздействия [9]. Установлено, что травма примерно в 10% случаев является триггерным фактором ПА. Значительную роль играет нейроваскулярный механизм, связанный с экспрессией провоспалительных нейропептидов, определенный как Koebner феномен, заключающийся в развитии псориаза в коже, раздражаемой механическими, физическими и химическими агентами [27].

В развитии хронического воспалительного процесса при ПА доминируют нарушения клеточного иммунитета. Наибольшее значение при ПА имеют Т-лимфоциты. Активированные Т-лимфоциты вместе с тканевыми макрофагами и дендритными клетками составляют основу воспалительного инфильтрата кожи при псориазе и синовиальной оболочки при ПА. Основная роль в патогенезе ПА принадлежит CD8⁺ Т-лимфоцитам, возникает их независимая от CD4⁺ лим-

фоцитов клональная экспансия [29]. Присутствие CD8⁺ лимфоцитов раньше всего выявляется в пораженной коже при псориазе, а уменьшение их количества под воздействием лечения коррелирует с клиническим улучшением. Доминирование CD8⁺ лимфоцитов в общей популяции клеток в синовиальной жидкости при ПА позволяет считать их наиболее важными в развитии иммунного ответа в суставах. Косвенно это подтверждается наличием тесной связи между развитием ПА и определенными HLA-антигенами I класса, а также селективным дефицитом CD4⁺ [18]. В настоящее время идентифицирован репертуар Т-клеточных рецепторов, наиболее часто экспрессируемый на CD8⁺ лимфоцитах в эпидермальных клетках, синовиальной оболочке и синовиальной жидкости [8].

При ПА изучается патогенетическая роль системы Toll-like рецепторов (TLR), которые служат для распознавания моноцитами, нейтрофилами, дендритными клетками, естественными киллерами и В-лимфоцитами бактериальных компонентов, вирусов, грибов, а также собственного антигенного материала, например, белков теплового шока, фибриногена и др. [42]. При связывании с антигенами TLR способствуют активации в клетках ядерного фактора транскрипции NF-κB, и индуцируют синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов [42]. Наиболее важными являются TLR4, активация которых может индуцировать высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-α и ИЛ-12, участвующих в развитии иммунного воспаления.

Изучается роль CD4⁺ CD28^{null} Т-лимфоцитов, которые являются особой провоспалительной субпопуляцией CD4⁺ Т-лимфоцитов, испытывают дефицит коstimуляторных молекул CD28 и экспрессируют TLR, распознающие бактериальные липополисахариды. В ходе стимуляции липополисахаридами CD4⁺ CD28^{null} Т-лимфоциты продуцируют перфорин, синтез которого усиливается под влиянием аутологичной сыворотки или рекомбинантного растворимого CD1 и

блокируется антителами, направленными против CD14 или TLR4. Инкубация мононуклеарных клеток периферической крови с ФНО-α *in vitro* приводит к нарушению регуляции TLR4 и TLR2 на CD4⁺ CD28^{null} Т-лимфоцитах, а лечение пациентов блокаторами ФНО-α приводит к уменьшению экспрессии TLR4 и TLR2 на CD4⁺ CD28^{null} Т-лимфоцитах *in vivo* [4].

В периферической крови пациентов с ПА обнаружено повышенное содержание циркулирующих Th17-лимфоцитов, имеющих высокую степень дифференцировки и являющихся полифункциональными в отношении синтеза цитокинов [4]. Обнаружено высокое содержание ИЛ-17 позитивных CD4⁺ Т-лимфоцитов среди мононуклеарных клеток периферической крови пациентов с ПА, установлена связь между количеством Th17-лимфоцитов и содержанием ИЛ-23R позитивных CD4⁺ Т-лимфоцитов, а также ИЛ-22 позитивных CD4⁺ Т-клеток [36]. Установлено, что Th17-лимфоциты не только активируют воспаления посредством продукции провоспалительных хемокинов, но также при кожном псориазе ингибируют дифференцировку клеток эпителия, вызывают эпидермальный акантоз и паракератоз [5].

Большое значение в иммунопатогенезе ПА имеют также CD4⁺ Т-лимфоциты, в частности, CD4⁺ CD28^{null} Т-лимфоциты, которые экспрессируют Toll-like рецепторы, распознающие внешний и собственный антигенный материал. Th17-лимфоциты, изучению которых посвящены многочисленные исследования последних лет, не только участвуют в патогенезе заболевания, но и рассматриваются как объект воздействия медикаментозной терапии.

Наблюдаемый дисбаланс популяций Т-лимфоцитов при ПА является причиной и одновременно следствием нарушения цитокинового баланса.

Дисбаланс Th1/Th2 цитокиновой продукции при ПА является объектом многочисленных научных исследований, результаты которых достаточно противоречивы. Провоспалительные цитокины, такие как ФНО-α, ИФН-γ и ИЛ-6 связаны

с дифференцировкой Т- и В-лимфоцитов, хемотаксисом лимфоцитов и моноцитов, индукцией реактантов острой фазы воспаления. Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4 и ИЛ-10) блокируют продукцию моноцитами ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 [22]. Несмотря на то, что многие лейкоциты продуцируют данные цитокины, было доказано, что наибольшее значение в отношении цитокиновой продукции имеет активность разных субтипов CD4 $^{+}$ Т-лимфоцитов. Большинство результатов убедительно доказывают преобладание при ПА Th1 цитокинов (ФНО- α , ИФН- γ и др.) [30, 43].

Однако многие авторы высказывают мнение о том, что при ПА имеет место относительная противовоспалительная поляризация цитокинового спектра с преобладанием ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10. При этом исследователи утверждают, что уровень Th1 (ИФН- γ и ИЛ-1 β) цитокинов равен или ниже, чем у здоровых лиц [30].

При изучении содержания цитокинов в синовиальной ткани при СПА выявлено повышение ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-10 и ИФН- γ , однако не обнаружено увеличение содержания ИЛ-4 и ИЛ-5 [30]. Продукция ИЛ-1 β в синовиальной жидкости при СПА оказалась ниже, чем при РА, а уровни ФНО- α и ИЛ-6 при РА и СПА были практически одинаковыми. Указанные разногласия можно объяснить значительными сложностями в оценке цитокинового статуса при различных заболеваниях [22]. Флюктуации уровней цитокинов в сыворотке крови могут быть связаны с коротким периодом их жизни, с гетерогенным распределением в организме, варьированием в зависимости от стадии заболевания, а также индивидуальных особенностей пациента. Регуляция продукции цитокинов является сложной и комплексной, существуют вариации локальной тканевой экспрессии цитокинов у пациентов с различной активностью воспаления. Известно, что высокие концентрации провоспалительных цитокинов в очагах воспаления (синовиальной ткани, в энтезах, пораженной коже) не всегда сопровождаются их повышенным содержанием в сыворотке крови.

Основными биомаркерами ПА являются разнообразные матриксные металлопротеиназы, их тканевые ингибиторы, цитокины и продукты катаболизма хряща. Матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases - MMP) представляют собой внеклеточные цинк-зависимые эндопептидазы, участвующие в пролиферации, миграции и дифференцировке клеток, ремоделировании тканей, апоптозе, ангиогенезе, активации хемокинов. MMP, особенно MMP-3 (стромелизин 1) активно экспрессируются в синовиальной жидкости и в сыворотке крови [45]. При ПА в синовиальной оболочке обнаружены в большом количестве матриксные металлопротеиназы, а уровень сывороточной MMP-3 является надежным биомаркером степени тяжести патологического процесса, в то время как MMP-1 тесно коррелирует с маркерами деградации коллагена [12].

Поскольку гиперваскулярность является специфической особенностью синовиальной оболочки при ПА, ведется поиск биомаркеров неоангиогенеза, на роль которых претендуют, прежде всего, сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor (VEGF)) и молекулы адгезии. При связывании с рецепторами VEGF стимулирует рост и пролиферацию эндотелиальных клеток сосуда. VEGF способствует ангиогенезу и выживанию незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка), стимулирует проницаемость мелких кровеносных сосудов. Помимо ангиогенеза, VEGF способствует формированию лимфатических сосудов, стимулирует хемотаксис

Большое значение в иммунопатогенезе ПА имеют и механизмы гуморального иммунитета, в частности продукция иммуноглобулинов и антител. Изучается содержание антител к широкому спектру антигенов. В роли аутоантигенов выступают некоторые компоненты протеогликанов, входящих в матрикс соединительной ткани. При ПА обнаружено повышенное содержание антител к декорину [12] и корреляция между уровнями указанных

антител и клинико-лабораторными признаками заболевания. Перспективными являются исследования возможности использования в качестве биомаркеров не-оэпитопа коллагена II типа (C2C и C1-2C), C-пропептида коллагена II типа (СРП), эпитопа 846 агрекана и макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF). Примерно у 14% пациентов с ПА выявлены антинуклеарные аутоантитела, у 3% - антитела к двухспиральной ДНК, у 1% - антитела к рибонуклеопротеинам [21].

В настоящее время проводится большое количество исследований, направленных на изучение роли антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в патогенезе ревматических заболеваний и возможностей использования данных антител в качестве их диагностического критерия. Антитела, направленные против белков, содержащих цитруллин, являются особо специфичными для РА. По данным разных исследователей, чувствительность метода составляет 68-82%, а специфичность для РА равна 96%, что превышает аналогичные показатели в отношении ревматоидного фактора (как IgM, так и IgA). Проводятся исследования уровней АЦЦП и при ПА. Диагностически значимые уровни АЦЦП выявлялись у 0,7% пациентов с кожным псориазом, в группе пациентов с ПА уровень АЦЦП был повышен в 6,9% случаев, а у здоровых лиц – в 2%. Данный показатель не коррелировал с рентгенологическими изменениями и недостаточностью функции суставов. Несмотря на достаточно низкие уровни АЦЦП при ПА он оказался выше ожидаемого, учитывая высокую специфичность данного показателя для РА. Необходимо отметить, однако, что у большинства пациентов с ПА, продемонстрировавших высокие величины АЦЦП в течение динамического наблюдения, диагноз был изменен на РА, поскольку все они продемонстрировали ACR-критерии данного заболевания. Также исследователи не исключают сосуществование у ряда пациентов РА и ПА [3].

В результате дальнейшего изучения был сделан вывод о том, что уровень опре-

деляемых АЦЦП позволяет разграничить такие заболевания, как РА и ПА, что особенно актуально в связи с гетерогенностью клинического течения ПА, а также развитием в ряде случаев тяжелого деструктивного артрита с прогрессирующим течением заболевания [2].

При ПА обнаружение АЦЦП может предвосхитить начало РА. Эти антитела могут появиться за несколько лет до развития заболевания [2]. Проводимая базисная терапия по поводу ПА может препятствовать реализации клинической картины РА. Следовательно, пациенты с ПА, имеющие высокие уровни АЦЦП, должны подвергаться динамическому наблюдению с периодическим рентгенографическим и клиническим обследованием [38].

В ходе дальнейших исследований было установлено, что 13% пациентов с ПА имеют повышенное содержание АЦЦП. Однако у этих пациентов не были выявлены ACR критерии РА. Авторы высказали предположение, что существует разновидность ПА, при которой имеются повышенные уровни АЦЦП, однако за подобными пациентами необходимо устанавливать динамическое наблюдение [37].

Заключение

Таким образом, псориатический артрит представляет собой значимую проблему современной ревматологии. Суставной синдром при данном заболевании ассоциирован с псориазом и является компонентом псориатической болезни. Актуальность проблемы обусловлена растущей заболеваемостью псориатическим артритом, прогрессирующим характером течения болезни, высокими показателями нетрудоспособности, значительной стоймостью. Несмотря на достигнутые успехи в изучении этиопатогенеза псориатического артрита продолжают поиски маркеров воспалительного ответа, являющихся высокоспецифичными для данной патологии и позволяющих усовершенствовать диагностику и дифференциальную диагностику заболевания, а также проводить

адекватное динамическое наблюдение за пациентами и контролировать эффективность проводимого лечения.

Литература

1. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci / Y. Liu [et al.] // *PLoS Genet.* – 2008. – Vol. 4. – P. 1000-1041.
2. Alenius, G.M. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without manifestation of joint inflammation / G.M. Alenius, E. Berglin, S. Rantapaa Dahlqvist // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 32. – P. 1136–1139.
3. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis / B. Vander Cruyssen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64, № 8. – P. 1145–1149.
4. Between adaptive and innate immunity: TLR4-mediated perforin production by CD28 null T-helper cells in ankylosing spondylitis / B. Raffener [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2005. – Vol. 7, № 6. – P. 1412–1420.
5. Boniface K. Et al. IL-22 inhibits epidermal differentiation and induced proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 3695-370.
6. Cantini, F. Psoriatic arthritis: a systematic review / F. Cantini // *International Journal of rheumatic diseases.* – 2010. – Vol. 13. – P. 300-317.
7. Castelino, M. Genetic susceptibility factors for psoriatic arthritis / M. Castelino, A. Barton // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 22. – P. 152-156.
8. CD8+ T cells in psoriatic lesions preferentially use T-cell receptor V beta 3 and/or V beta 13.1 genes / J.C. Chang [et al.]. – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – Vol. 91. – P. 9282–9286.
9. Chandran, V. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis / V. Chandran, S.P. Raychaudhuri // *J. Autoimmun.* – 2010. – Vol. 34. – P. 314-321.
10. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study / W.J. Taylor [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 2665-2673.
11. Disease burden of psoriatic arthritis compared to rheumatoid arthritis, Hungarian experiment / V. Brodsky [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2009. – Vol. 54. – P. 1210-1216.
12. Elevated levels of synovial fluid antibodies reactive with the small proteoglycans biglycan and decorin in patients with rheumatoid arthritis or other joint diseases / A. Polgar [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2003. – Vol. 42, № 4. – P. 522–527.
13. Familial aggregation of psoriatic arthritis / V. Chandran [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 664-667.
14. Gard, A. Recognizing psoriatic arthritis in the dermatology clinic / A. Gard, D.D. Gladman // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2010. – Vol. 63. – P. 749-750.
15. Gladman, D.D. Mortality in psoriatic arthritis / D.D. Gladman // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 662–665.
16. Gladman, D.D. Psoriatic arthritis / D.D. Gladman // *Baillieres Clin. Rheumatol.* – 1995. – Vol. 9. – P. 319-329.
17. HLA antigens in patients with psoriatic arthritis / A. Salem [et al.] // *Ann. Dermatol. Venerol.* – 2002. – Vol. 129. – P. 157–167.
18. HLA-B27-restricted antigen presentation by human chondrocytes to CD8+ T cells: Potential contribution to local immunopathologic processes in ankylosing spondylitis / M. Kuhne [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60(6). – P. 1635-1646.
19. Huscher, D. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and systemic lupus erythematosus in Germany / D. Huscher // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 1175–1183.
20. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies / L. Laloux [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 62. – P. 423-429.
21. Johnson, S.R. Autoantibodies in biological agents naïve patients with psoriatic arthritis / S.R. Johnson, C.T. Schentag, D.D. Gladman // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64, № 5. – P. 770–772.
22. Keller, C. Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review / C. Keller, A. Webb, J. Davis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62. – P. 1128–1132.
23. Laws, P. Psoriatic arthritis – what the dermatologist needs to know / P. Laws, A. Barton, R.B. Warren // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2010. – Vol. 24. – P. 1270-1277.
24. Lopez de Castro, J.A. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies / J.A. Lopez de Castro // *Immunol. Lett.* – 2007. – Vol. 108, № 1. – P. 27–33.
25. Mease, P. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis / P. Mease, B.S. Goffe // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2005. – Vol. 52. – P. 1-19.
26. Moll, J.M. Psoriatic arthritis / J.M. Moll, V. Wright // *Semin. Arthritis. Rheum.* – 1973. – Vol. 3. – P. 55-78.
27. Neuropeptides in psoriasis: an immunocytochemical and radioimmunoassay study / D.J. Eady [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 1991. – Vol. 96. – P. 434–438.
28. On the heritability of psoriatic arthritis. Disease concordance among monozygotic and dizygotic twins / O.B. Pederson [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 1417-1421.
29. Papo, D. Psoriasis as an independent risk factor

- for development of coronary artery disease / D. Papo, R. Hein, J. Ring // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2010. – Vol. 135. – P. 1749-1754.
30. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium / C. Ritchlin [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25. – P. 1544-1562.
31. Psoriasis in early and late onset: a clinical and epidemiology study in Spain / C. Ferrandiz [et al.] // *J. M. Acad. Dermatol.* – 2002. – Vol. 46. – P. 867-873.
32. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome / D.D. Gladman [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 1114-1117.
33. Psoriatic arthritis: outcome of disease subset and relationship of joint disease to nail and skin disease / S.M. Jones [et al.] // *Br. J. Rheumatol.* – 1994. – Vol. 33. – P. 834-839.
34. Puig-Sanz, L. Psoriasis, a systemic disease? / L. Puig-Sanz // *Actas Dermosifilogr.* – 2007. – Vol. 98. – P. 396-402.
35. Sattar, N. Inflammation and endothelial dysfunction: intimate comparisons in the pathogenesis of vascular disease? / N. Sattar // *Clin. Sci.* – 2004. – Vol. 106. – P. 443-445.
36. Shen, H. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis / H. Shen, J.C. Goodall, J.S. Hill Gaston // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60, № 6. – P. 1647-1656.
37. Shibata, S. Et al Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and IL-23p19 in psoriatic arthritis / S. Shibata // *J. Dermatol. Sci.* – 2009. – Vol. 53. – P. 34-39.
38. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors / M.M. Nielen [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 380-386.
39. Tam, S. Psoriatic arthritis in Asia / S. Tam, Y.Y. Leung, E.K. Li // *Rheumatology (Oxford)*. – 2009. – Vol. 48. – P. 1473-1477.
40. The Swedish early psoriatic arthritis register – 2 year followup: a comparison with early rheumatoid arthritis / U.R.C. Lindqvist [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 35. – P. 668-673.
41. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study / F.C. Wilson [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 36. – P. 361-367.
42. Toward antibody-catalyzed hydrolysis of organophosphorus poisons / P. Vayron [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97, № 13. – P. 7058-7063.
43. Tumor necrosis factor- α polymorphism and the HLA-Cw*602 allele in psoriatic arthritis / A.M. Al-Haresh [et al.] // *Rheumatology*. – 2002. – Vol. 41. – P. 525-530.
44. Wasko, M.C. Comorbid conditions in patients with rheumatoid diseases: an update / M.C. Wasko // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 16, № 2. – P. 109-113.
45. Zhu, J. Matrix metalloproteinase expression in the spondyloarthropathies / J. Zhu, D.T. Yu // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 18, № 4. – P. 364-368.

Поступила 28.11.2012 г.
Принята в печать 03.12.2012 г.

© СОКОЛОВСКИЙ О.А., 2012

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРОЙНОЙ ОСТЕОТОМИИ ТАЗА ПРИ ДИСПЛАЗИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У ПОДРОСТКОВ

СОКОЛОВСКИЙ О.А.

ГУ «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии»

Резюме. Тройная остеотомия таза при дисплазии тазобедренного сустава у подростков является высокоэффективным вмешательством, способным восстановить стабильность сустава, улучшить конгруэнтность суставных поверхностей и центрацию головки бедра, предотвратить или замедлить развитие коксартроза.

В результате вмешательства угол Шарпа стал равен 33° против 50°, угол Виберга - 43° против 7°, угол передней опоры - в среднем 36° против 12° (от -10 до 23°), угол вертикального соответствия в среднем составил 91° против 71° до операции.

В силу высоких разрешающих возможностей предложенной методики ТОТ необходимость в проведении остеотомии бедра возникает лишь в случаях, когда шеечно-диафизарный угол превышает 150-155°, а угол антеторсии - 50°.

Клиническим результатом вмешательства явилось исчезновение или уменьшение болевого синдрома и улучшение возможности передвижения в большинстве случаев на протяжении от 8 до 17 лет (в среднем - 10 лет и 3 месяца). Отличные клинические результаты получены в 44%, хорошие в 44%, удовлетворительные в 10% и неудовлетворительные в 2% случаев.

Ключевые слова: тройная остеотомия таза, дисплазия тазобедренного сустава, подростки.

Abstract. Triple pelvic osteotomy (TPO) in hip joint dysplasia in adolescents is a highly efficient intervention enabling restoration of joint stability, improvement of joint surfaces congruence and centricity of hip head, prevention or slowing down of coxarthrosis development.

As a result of this intervention the Sharp's angle amounted to 33° versus 50°, the Wiberg's angle amounted to 43° versus 7°, the angle of the anterior support averaged 36° versus 12° (from 10° to 23°), the angle of the vertical congruence made up on the average 91° versus 71° before the operation.

Owing to high resolution of the suggested TPO technique the necessity to perform hip osteotomy arises only in those cases when the collodiaphyseal angle exceeds 150-155°, and the angle of antetorsion - 50°.

Clinically the intervention resulted in disappearance or reduction of pain syndrome and improvement of the ability to move in the majority of cases during the period from 8 to 17 years (on the average - 10 years and 3 months). Excellent clinical results were obtained in 44%, good - in 44%, satisfactory - in 10% and unsatisfactory - in 2% of cases.

Остаточная дисплазия тазобедренного сустава в подростковом возрасте представляет сложный комплекс биомеханических проблем, причем в боль-

шинстве наблюдений тазовый компонент дисплазии является ведущим (58% случаев). По мнению P.Dungl [1], его коррекция является основной проблемой при лечении дисплазии у детей старше 10 лет.

Хотя о пространственном нарушении ориентации вертлужной впадины при дисплазии тазобедренного сустава известно с начала XX века [2], длительное время

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Минск, ул.Кижеватова, 60/4, РНПЦ травматологии и ортопедии. E-mail: sakalouski@yandex.ru, тел. раб.: 8 (017) 277-42-86 – Соколовский О.А.

эта информация не была востребована. Лишь современные технологии хирургических вмешательств позволили реализовать концепцию ее реориентации в трех плоскостях. Предложен ряд операций, направленных на восстановление нормального покрытия головки бедренной кости, однако на сегодняшний день тройная остеотомия таза (ТОТ), по мнению многих авторов [3, 4, 5, 6], является оптимальным вмешательством.

К.Р. Schulitz, G. Roggenland [7] указывают, что ТОТ может быть операцией выбора при дисплазии тазобедренного сустава начиная с 7-летнего возраста, Р. Dungal [1] рекомендует ее у детей старше 10 лет, а D. Levin [8] считает наилучшей операцией при дисплазии у подростков и лиц молодого возраста.

Все существующие методики ТОТ, наряду с низкой управляемостью ацетабулярным фрагментом, предполагают для выполнения остеотомий лонной, седалищной и подвздошной кости использование 2-3 разрезов, отличаются значительной интраоперационной травмой и технической сложностью.

Мы используем собственную методику операции, преимуществами которой являются: ее выполнение из одного переднего доступа типа Смит-Петерсона; отказ от отслойки надкостницы, что снижает травматичность и уменьшает кровопотерю; использование остеотомии-остеоклазии седалищной кости, что снижает риск повреждения седалищного нерва; применение остеотомии лонной кости с сохранением в целости лонно-бедренной связки, что препятствует латерализации сустава; использование углообразного сечения подвздошной кости, что позволяет отказаться от применения алло- или аутотрансплантатов.

Цель исследования – оценить эффективность тройной остеотомии таза у подростков, установить особенности течения диспластического коксартроза в условиях нормализации условий биомеханической функции тазобедренного сустава.

Методы

Показанием к ТОТ служила ацетабулярная дисплазия со снижением стабильности тазобедренного сустава и уменьшением угла Виберга до 20° и ниже. Исходы ТОТ прослежены у подростков в 82 случаях в сроки от 8 до 17 лет (в среднем - 10 лет и 3 месяца). ТОТ составила 59,8% от всех вмешательств, выполненных по поводу дисплазии в подростковом возрасте в нашей клинике.

Рентгенологически были оценены наиболее демонстративные показатели тазобедренного сустава: угол Виберга (УВ), угол передней опоры (УПО) по Lude, угол вертикального соответствия (УВС), угол Шарпа, состояние линии Шентона.

Для оценки клинических результатов лечения использовали систему Tschauner (1992) [9], которая учитывает три наиболее важных параметра: боль, возможность передвижения и мнение пациента. Каждый из параметров оценивается в баллах, которые затем суммируются. Полученный цифровой результат соответствует одному из следующих значений клинической оценки: отлично - 1 балл, хорошо - 2-4 балла, удовлетворительно - 5-6 баллов, неудовлетворительно - 7-9 баллов.

Результаты и обсуждение

Оценка исходов оперативного вмешательства является наилучшим критерием, позволяющим составить объективное суждение об обоснованности и перспективности его использования. Существует большое количество исследований, посвященных результатам лечения дисплазии тазобедренного сустава у подростков, однако только отдельные авторы располагают опытом использования тройной остеотомии таза [1, 3, 10].

Нами установлено, что ТОТ позволяет восстановить нормальные или близкие к норме условия биомеханической функции диспластического тазобедренного сустава. Подтверждением высоких разрешающих возможностей нашей технологии ТОТ ста-

ла нормализация или значительное улучшение рентгенологических показателей. Угол Шарпа приобрел нормальное значение и стал равен 33° против 50° до операции. Угол Виберга до вмешательства колебался от -25 до 21° при среднем значении 7° , был нормализован во всех случаях и стал равен $30-60^\circ$ при среднем значении 43° . Степень костного покрытия только в 3 случаях (4,8%) после операции оказалась несколько ниже нормы и находилась на уровне 0,85-0,88.

Особенно ценным результатом ТОТ является достижение во всех случаях нормального значения УПО. На его важность указывали многие исследователи, однако большинство авторов в случаях тяжелой дисплазии впадины не смогли достичь его нормализации [1, 10]. Некоторые ортопеды были вынуждены дополнительно во время выполнения ТОТ производить формирование переднего навеса над головкой бедра [11]. В норме УПО составляет не менее 25° , его значение после вмешательства стало равным от 27 до 52° (в среднем 36°) против $-10 - 23^\circ$ (в среднем 12°) до операции.

Доказательством восстановления правильных биомеханических условий функции сустава явилось изменение УВС, который после операции более чем в 50% случаев приобрел наилучшее для сустава значение, равное 90° . Средняя его величина стала равной 91° против 71° до вмешательства. Восстановление непрерывности линии Шентона достигнуто во всех случаях и свидетельствует о центрации головки бедра.

Для иллюстрации исходов ТОТ приводим следующее наблюдение. Пациентка К., 13 лет, поступила в клинику по поводу маргинального вывиха правого бедра, диспластического коксартроза I ст. Предъявляла жалобы на постоянные боли, которые беспокоят около 4 лет. Клинически: симптом Тренделенбурга нейтральный, «минутный» тест положительный. Походка раскачивающаяся. Укорочение ноги - 2 см. Объем движений: разгибание/сгибание 10/0/130, отведение/приведение 30/0/40,

ротация наружная/внутренняя 20/0/10. Рентгенологически: впадина резко гипоплазирована, выражен ее неравномерный субхондральный склероз. Угол Шарпа составляет 59° , разрыв линии Шентона - 2,3 см. Бедренный компонент дисплазии не выражен, шейечно-диафизарный угол (ШДУ) равен 140° , антеторсия - 37° (рис. 1 а).

Выполнена тройная остеотомия таза (рис. 1 б), нормальные взаимоотношения в суставе реставрированы. Угол Виберга равен 38° , угол вертикального соответствия - 90° , угол Шарпа - 28° , степень костного покрытия - 1. Непрерывность линии Шентона восстановлена. УПО равен 45° против 2° до вмешательства (рис. 2).

При контрольном осмотре через 11 лет пациентка ходит без средств дополнительной опоры, хромоты нет. Длина ног одинакова, объем движений соответствует дооперационному. Рентгенологически: головка бедра центрирована в вертлужной впадине, покрытие ее достаточное, признаков прогрессирования коксартроза нет (рис. 1 в).

О возможности обратного развития коксартроза при его начальных проявлениях в случае нормализации биомеханических условий функции тазобедренного сустава уже сообщалось [10, 12]. Мы так же выявили его обратное развитие в большинстве случаев. Рентгенологически при I стадии коксартроза это проявилось уменьшением интенсивности участка субхондрального склероза треугольной формы, расположенного в области латерального отдела свода вертлужной впадины, и увеличением протяженности зоны физиологического склероза до нормальных значений. Интенсивность «треугольника» склероза становилась меньше уже в первые 2-3 месяца после операции, затем он терял свои контуры и постепенно приобретал структуру, свойственную нормальной кости. После начала нагрузки в новых условиях происходило формирование субхондральной физиологической зоны склероза, которая по протяженности значительно превышала дооперационную. Таким образом,

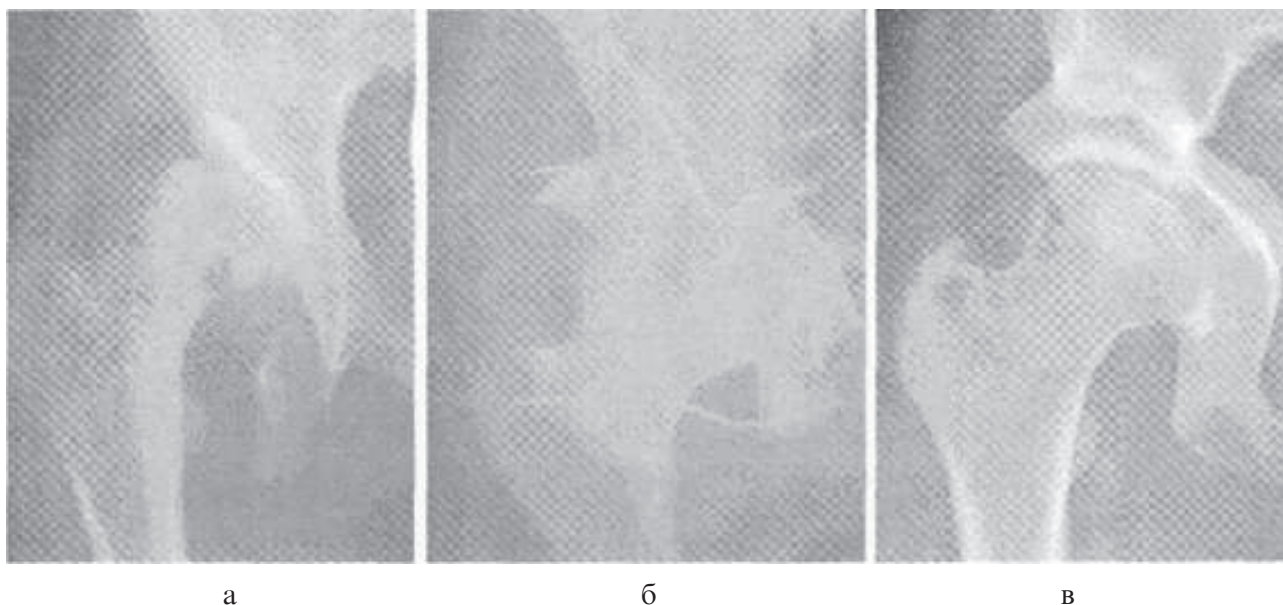


Рис. 1. Рентгенограмма правого тазобедренного сустава больной К., 13 лет:
а - до операции – фас; б - непосредственный результат;
в - результат через 11 лет с момента операции.

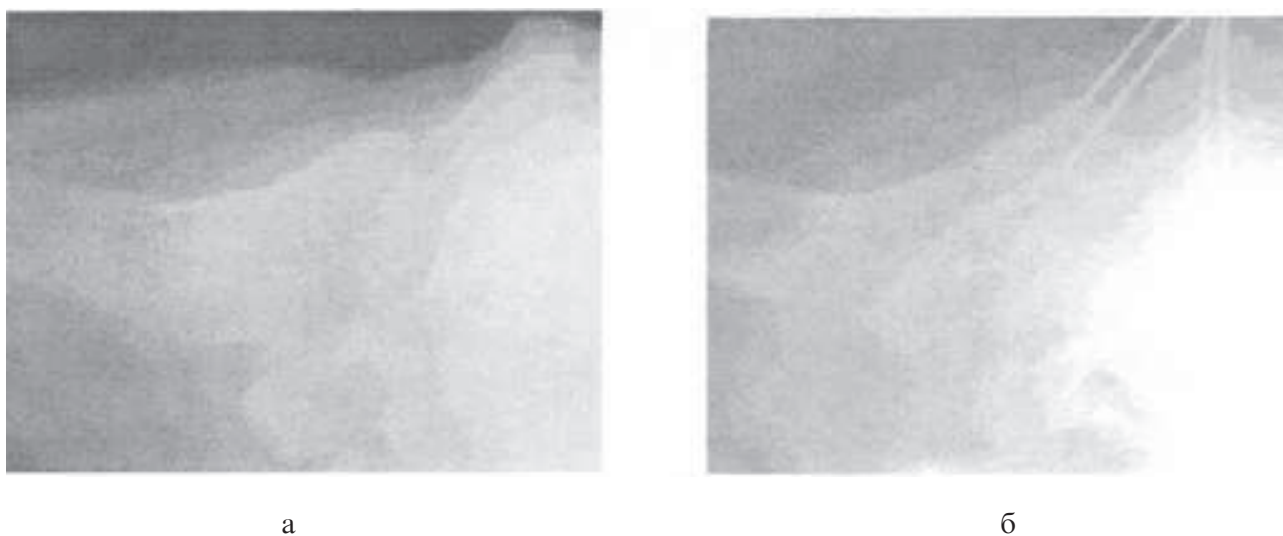


Рис. 2. Рентгенограмма правого тазобедренного сустава по Lude больной К.,
13 лет: а - до операции; б – после операции.

происходила функциональная адаптация вертлужной впадины к новым, более физиологичным условиям функции. Ее продолжительность обычно занимала от одного года до двух лет.

До вмешательства кисты, как правило, локализовались в зоне наибольшей нагрузки свода впадины - в его латеральном отделе и часто имели четкие склеротические контуры. В случае нормализации

биомеханических условий функции сустава кисты теряли свои четкие склеротические очертания, фрагментировались и постепенно, на фоне послеоперационного остеопороза, визуально сливались с окружающей костной тканью, что можно было наблюдать уже через несколько месяцев с момента операции.

Значение ШДУ до операции только в каждом втором случае находилось в пре-

делах 131-140°, в 28 наблюдениях составляло 141 - 150° и в 3 случаях было более 150°. Величина антеторсии колебалась от 20 до 58°, превышая в каждом третьем случае 41°, а в 3 наблюдениях - 50°. В силу высоких разрешающих возможностей ТОТ необходимость в проведении остеотомии бедра возникает лишь в случаях, когда ШДУ превышает 150-155°, а угол антеторсии больше 50°.

Интенсивность боли перед операцией варьировала от полного ее отсутствия до выраженного болевого синдрома. В результате вмешательства более чем вдвое увеличилось количество безболезненных суставов (табл. 1).

Нарушения походки и ограничения в ходьбе до вмешательства были обусловлены болевым синдромом, укорочением конечности, состоянием мышечного аппарата конечности (табл. 2). Результатом операции явилось улучшение возможности передвижения в большинстве случаев.

После ТОТ отличные клинические результаты получены в 44%, хорошие в 44%, удовлетворительные в 10% и неудовлетворительные в 2% случаев.

Осложнения. В одном случае имело место глубокое нагноение операционной

раны, которое было купировано без отрицательных последствий для сустава. В 3 случаях произошло формирование ложного сустава седалищной и в одном - седалищной и лонной костей. Неврит седалищного нерва имел место в одном случае. В одном наблюдении парез разгибателей стопы развился на третий день с момента операции, а полное восстановление функции произошло в течение года после вмешательства. В 9 случаях на протяжении года имела место гипостезия кожи в области иннервации латерального кожного нерва бедра. Большинство осложнения имели место на этапе внедрения ТОТ.

Заключение

ТОТ является высокоэффективным вмешательством, способным восстановить стабильность сустава, улучшить конгруэнтность суставных поверхностей, достичь центрации головки бедра, увеличить площадь контакта покрытых собственным гиалиновым хрящом поверхностей головки бедра и вертлужной впадины, уменьшить локальное давление на единицу площади, предотвратить или замедлить развитие коксартроза.

Таблица 1

Характер боли

	Степень боли (%)			
	0	1	2	3
До операции	35,9	38,5	21,5	4,1
После операции	70,9	20,9	4,1	4,1

Таблица 2

Возможность передвижения

	Степень (%)			
	0	1	2	3
До операции	28,8	31,6	32,4	7,2
После операции	57,6	28,8	14,4	3,6

Литература

1. Dungal, P. Pelvic and femoral osteotomy in the treatment of residual hip dysplasia / P. Dungal // J Bone Joint Surg. – 1997. – Vol. 79-B. – Suppl. 2. – P. 134.
 2. Damany, P. Le Die angeborene Huftgelenkverrenkung / P. Damany // B Zschr. Orthop. Chir. – 1908. – H. 21. – P. 129–169.
 3. Acetabular coverage of the femoral head after triple pelvic osteotomy: no relation to outcome in 51 hips followed for 8–15 years / M. Kleuver [et al.] // Acta Orthop Scand. – 1999. – Vol. 70, № 6. – P. 583–588.
 4. Huang, M. J. Surgical treatment of severe Perthes' disease: Comparison of triple osteotomy and shelf augmentation / M.J. Huang, S. C. Huang // J Formos Med Assoc. – 1999. – Vol. 98. – P. 183–195.
 5. Gillingham BL, Sanchez AA, Wenger DR. Pelvic osteotomies for the treatment of hip dysplasia in children and young adults. // J Am Acad Orthop Surg. – 1999. – Vol. 7, N 5. – P. 325–337.
 6. Tonniss, D. Surgical treatment of congenital dislocation of the hip / D. Tonniss // Clin Orthop. – 1990. – Vol. 258. – P. 33–40.
 7. Schulitz, K. P. Triple osteotomy of the pelvis in dysplastic hip joints in children and adults / K. P. Schulitz, G. Roggenland // Z Orthop Ihre Grenzgeb. – 1991. – Vol. 129, N 3. – P. 209–216. [Article in German]
 8. Early experience with the triple pelvic osteotomy of Tonniss / D. Levin [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 1997. – Vol. 79-B. – Suppl. III. – P. 335.
 9. Der Stellenwert der dreifachen Beckenosteotomie nach Tonniss im Rahmen der Spätdysplasie und frühen Sekundärarthrose des Hüftgelenkes / Ch. Tschauer [et al.] // Orthop. Praxis. – 1992. – Vol. 28. – P. 255–263.
 10. Triple Pelvic Osteotomy // D. Tonniss [et al.] // J Ped Orthop. – 1994. – № 3. – P. 54–67.
 11. Kumar S. J. Triple osteotomy of the innominate bone for the treatment of congenital hip dysplasia / S. J. Kumar, G. D. MacEwen, A. S. Jaykumar // J Pediatr Orthop. – 1986. – Vol. 6. – P. 393–398.
 12. Крюк, А.С. Ранние проявления и оперативное лечение диспластического коксартроза / А. С. Крюк, А. М. Соколовский // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1982. – № 10. – С. 8–14.
-

Поступила 11.11.2012 г.
Принята в печать 03.12.2012 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

СОЦИАЛЬНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ПОТРЕБЛЕНИЯ НАРКОТИКОВ В ВИТЕБСКОМ РЕГИОНЕ

РАЗВODOVСКИЙ Ю.Е.*, ВИНИЦКАЯ А.Г.*, ЛЕЛЕВИЧ В.В.*,
СВИРКУНОВ И.В.**, КИРПИЧЕНКО А.А.***

УО «Гродненский государственный медицинский университет», *

УЗ «Витебский областной психоневрологический диспансер», **

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» ***

Резюме. Изучены социально-эпидемиологические характеристики учтенных потребителей психоактивных веществ (ПАВ) в Витебской области. Показано, что в период с 2007 по 2011 гг. число потребителей ПАВ снизилось на 6,75%. Потребители препаратов опиума занимают наибольший удельный вес среди всех учтенных потребителей ПАВ. Социально-эпидемиологическими коррелятами потребления ПАВ в регионе являются незаконченное среднее и среднее образование, а также безработица. Большинство учтенных наркопотребителей были зарегистрированы по информации правоохранительных органов, что указывает на активную роль сотрудников Министерства внутренних дел в профилактике потребления ПАВ. Представленные социально-эпидемиологические особенности учтенных потребителей ПАВ могут быть использованы при разработке профилактических стратегий.

Ключевые слова: корреляты, потребление наркотиков, Витебский регион.

Abstract. In this article the socio-epidemiological correlates of registered psychoactive substances (PAS) abusers in Vitebsk region are discussed. It was shown that in the period from 2007 to 2011 the number of registered PAS abusers decreased by 6,75%. The opiate abusers constitute the largest share among all registered PAS abusers. The socio-epidemiological correlates of PAS abuse include low level of education and also unemployment. The majority of PAS abusers were registered on the basis of information from law enforcement authorities. This fact suggests an active role of Ministry of Internal Affairs staff members in the prevention of PAS abuse. The results of the present study might be useful for the elaboration of harm reduction programs.

Потребление наркотических и ненаркотических психоактивных веществ (ПАВ), принявшее масштабы глобальной эпидемии, вызывает серьезное беспокойство правительств и неправительственных организаций мно-

гих стран мира [3-5]. В настоящее время становится очевидным, что только комплексная государственная антинаркотическая политика способна противодействовать распространению этого социального бедствия. Одним из ключевых аспектов Европейской стратегии снижения вреда, связанного с незаконным оборотом наркотиков в период с 2005 по 2012 гг., является улучшение понимания всех аспектов этого феномена посредством расширения

Адрес для корреспонденции: 210009, г.Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет. Тел.раб: 8 (0152) 44-55-59, e-mail: razvodovsky@tut.by – Разводовский Ю.Е.

координированных исследований [4]. Недостаточно изученной проблемой теоретической наркологии является причина региональных различий в распространенности потребления наркотиков. Вместе с тем, знание факторов, обуславливающих эти различия, позволило бы разработать научно обоснованную стратегию противодействия незаконному обороту наркотиков.

Целью настоящей работы было изучение социально-эпидемиологических характеристик потребителей наркотиков в Витебском регионе.

Методы

Объектом исследования явились пациенты с синдромом зависимости от наркотических и ненаркотических веществ (МКБ-10: F11.2-F.16.2, F18.2-F19.2) и лица с пагубным их употреблением (МКБ-10: F11.1-F.16.1, F18.1-F19.1), состоящие на наркологическом учете Министерства здравоохранения Республики Беларусь на начало 2012 г. Для расчета показателя «Распространенность употребления психоактивных веществ» (суммарного количества состоящих на учете на конец года в расчете на 100.000 населения) использовались сведения Национального статистического комитета Республики Беларусь о народонаселении республики и ее регионов. Анализ информации на потребителей ПАВ проводился по социально-эпидемиологическим и медицинским параметрам, которые рассчитывались из регистрационных карт наркопотребителей, впервые выявленных и снятых с учета в Витебском областном наркологическом диспансере. Данные из регистрационных карт вводились в компьютерную базу данных и подвергались статистической обработке.

Результаты и обсуждение

По данным Центра мониторинга за наркотиками и наркопотреблением, на начало 2012 г. в Витебской области на наркологическом учете состояли 1342 по-

требителей ПАВ. Суммарный показатель распространенности потребления ПАВ на 100.000 населения области составил 110,5, что меньше, по сравнению с 2007 г. (118,5) на 6,75%. Среди потребителей ПАВ, состоящих на учете в Витебской области в 2011 г., большинство составили мужчины – 88,6% (1189 мужчин). Показатели распространенности потребления ПАВ среди мужского и женского населения области составили соответственно 212,2 и 23,4.

На диспансерном учете состояло 657 человек, зависимых от наркотиков (49%), из которых 15,7% составили женщины. В отличие от диспансерного учета, доля женщин на профилактическом учете составляла всего 7,3%.

Контингент зарегистрированных наркопотребителей был неравномерно распределен по 19 районам области. В 2011 г. в пересчете на 100.000 населения самые высокие показатели распространенности наркопотребления были отмечены в г. Полоцке и Полоцком районе (197), г. Витебске и Витебском районе (177,7), г. Толочине и Толочинском районе (136) и г. Орше и Оршанском районе (114,7) (табл.).

В 2011 г. среди потребителей ПАВ, состоящих на наркологическом учете в Витебской области, преобладали лица, имеющие среднее (39,3%) и среднее специальное образование (27,1%). Незаконченное среднее образование имели 28,5% наркопотребителей, высшее образование – 3,6%, незаконченное высшее – 0,5%. Удельный вес нигде не работающих лиц составлял 68,2%. В средних и средних специальных учебных заведениях обучались 18,7% зарегистрированных наркопотребителей, в вузах – 3,8%.

Среди потребителей ПАВ, состоящих на учете в области в 2011 г., доля лиц, имеющих одну судимость составила 18%, неоднократно судимых было 14,5%. На момент постановки на наркологический учет 0,2% находились под следствием, а 8,9% состояли на учете в милиции.

Анализ обстоятельств постановки на наркологический учет в Витебской области показал активное участие правоох-

Таблица

**Показатели распространенности потребления ПАВ на 100 000 населения
для нескольких районов Витебской области в 2010-2011 гг.**

Регионы	2010 г.	2011 г.
<i>Всего по области</i>	<i>115,6</i>	<i>110,5</i>
<i>городское население</i>	<i>145</i>	<i>144</i>
<i>сельское население</i>	<i>32,6</i>	<i>34</i>
г. Полоцк и Полоцкий район	100,6	197
г. Витебск и Витебский район	179,2	177,7
г. Толочин и Толочинский район	133,3	136
г. Орша и Оршанский район	119	114,7
г. Новополоцк	113,8	112,7
г. Браслав и Браславский район	87,4	89,5
гп Россоны и Россонский район	72,7	76
г. Поставы и Поставский район	67,3	68,5
г. Городок и Городокский район	66,3	68,3
г. Лиозно и Лиозненский район	58,2	59,6

ранительных органов в этом процессе. В 2011 г. из состоящих на учете лиц 61,8% были зарегистрированы по информации правоохранительных органов. Вторым по значимости обстоятельством регистрации наркопотребителей являлось самостоятельное обращение граждан за наркологической помощью – 20,6%. Доля наркопотребителей, поставленных на учет по информации лечебных учреждений, составила 9,8%. Еще 7,8% потребителей ПАВ были зарегистрированы после обращений родственников, администрации на работе и по другим причинам.

Анализ спектра потребляемых ПАВ наркопотребителями Витебской области выявил следующие особенности. В 2011 г. удельный вес зарегистрированных потребителей опийных наркотиков составил 48,4%. В остальных случаях наркопотребители области употребляли каннабиноиды (25,1%), ингалянты (18,5%), психостимуляторы (4,5%), седативные и снотворные препараты (2,5%), галлюциногены (0,8%), побочные и неуточненные вещества (0,1%) (рис. 2). В Витебской области распространенность потребления ингалянтов и каннабиноидов выше, чем в других регионах [1, 2].

Структура потребления опийных нар-

котиков характеризуется высоким удельным весом потребления героина и нелегального метадона. Так, по количеству учтенных потребителей метадона Витебская область заняла второе место в Беларуси после г.Минска. По данным за 2011 г., в Витебской области проживали 21% от всех зарегистрированных в республике потребителей метадона и 13,6% - от всех потребителей героина.

Первые случаи злоупотребления декстрометорфаном, входящего в состав противокашлевого препарата «Туссин», были зарегистрированы в 2009 г. В 2011 г. на учете состояли 3 наркопотребителя, сочетавших пероральный прием этого препарата с курением марихуаны и инъекционным введением первитина и героина. Все эти случаи были зарегистрированы в г. Витебске.

Распространенность потребления различных видов ПАВ была разной среди лиц, состоящих на диспансерном и профилактическом учетах (рис. 1). Так, большинство наркозависимых (77,2%) употребляли опийные наркотики. Диагноз «синдром зависимости от ингалянтов» имели 12,3% состоящих на диспансерном учете. В остальных случаях на диспансер-

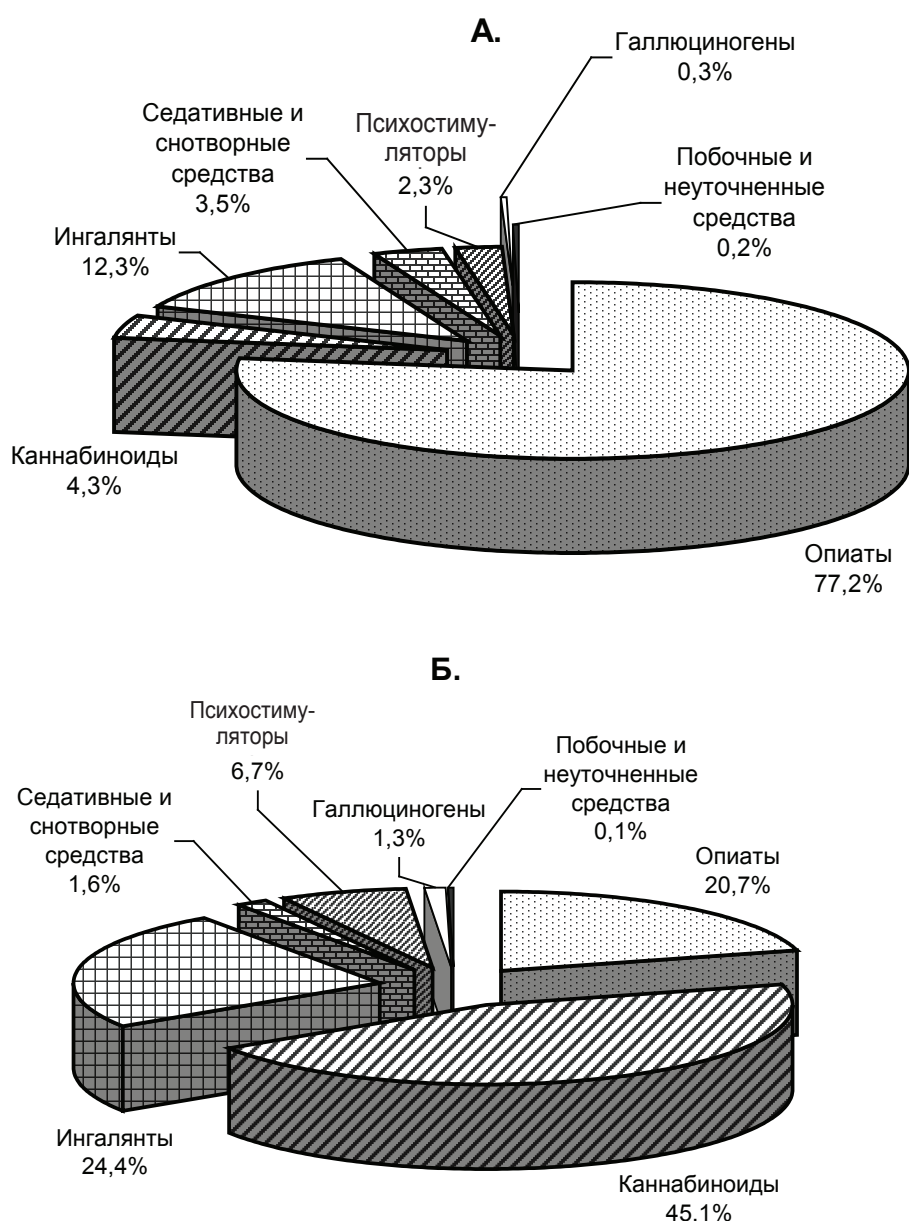


Рис. 1. Распространенность потребления различных психоактивных веществ среди наркопотребителей Витебской области, состоящих на диспансерном (А) и профилактическом (Б) наркологическом учете в начале 2012 г.

ном учете состояли потребители каннабиноидов (4,3%), седативных и снотворных препаратов (3,5%), психостимуляторов (2,3%), галлюциногенов (0,3%) (рис. 1).

На профилактическом учете в наркологических учреждениях области преобладали потребители «легких» психоактивных веществ, в основном каннабиноидов (45,1%) и ингалянтов (24,1%). Удельный вес лиц с диагнозом «пагубное употре-

бление опиоидов» составил 20,7% от всей группы профилактического наблюдения. В остальных случаях имело место потребление психостимуляторов (6,7%), седативных и снотворных препаратов (1,6%), галлюциногенов (1,3%) (рис. 2).

Анализ спектра употребляемых ПАВ наркопотребителями разных возрастов выявил следующие особенности (рис. 2). Минимальные доли потребителей опийных

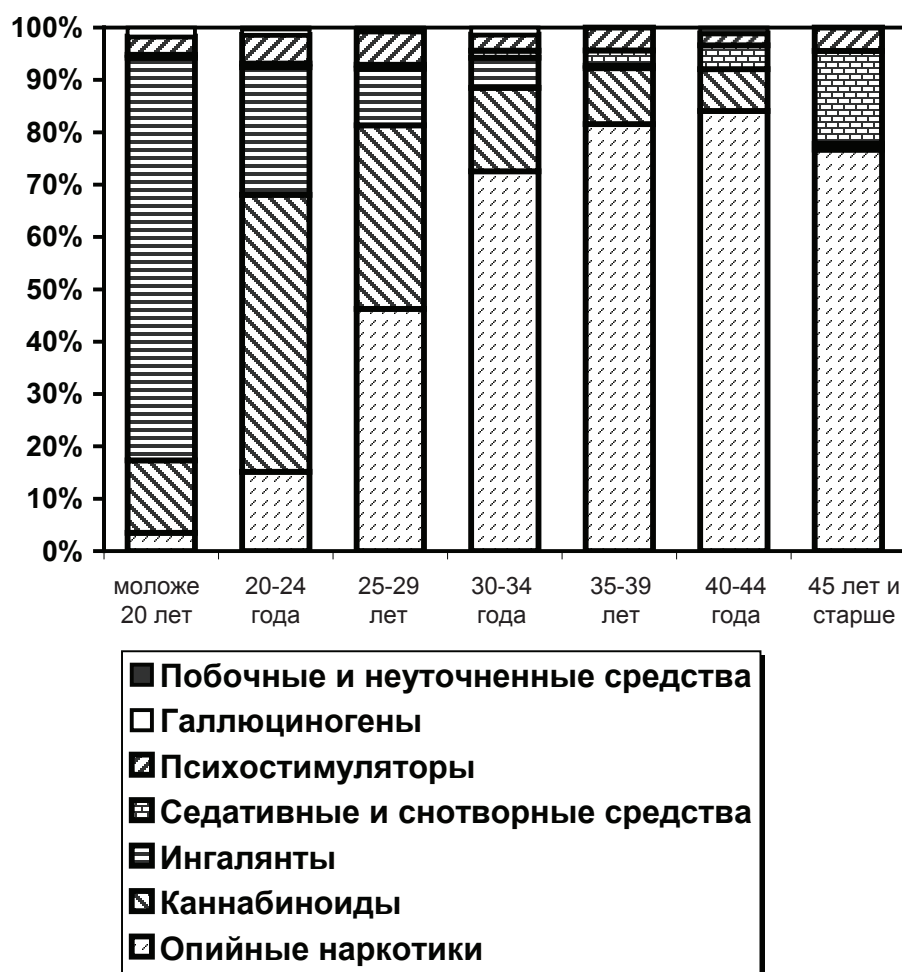


Рис. 2. Спектр употребляемых психоактивных веществ в различных возрастных группах наркопотребителей, зарегистрированных в Витебской области, начало 2012 г.

наркотики встречались среди лиц моложе 20 лет (3,5%) и 20-24 лет (15,1%). С увеличением возраста удельный вес инъекционных потребителей опиоидных наркотиков варьировал от 72,6% в группе 30-34-летних наркопотребителей, до 84,1% среди лиц старше 40 лет. Вдыхание паров ингалянтов было характерно для наркопотребителей моложе 20 лет (76,9%) и 20-25 лет (24,4%). В то же время, курением препаратов каннабиса чаще злоупотребляли наркопотребители в возрасте от 20 до 29 лет. Удельный вес потребителей барбитуратов и бензодиазепинов варьировал от 17,1% среди лиц старше 45 лет до 0,6% среди молодежи моложе 20 лет.

В 2011 г. на наркологическом учете в Витебской области состоял 101 потребитель ПАВ – носитель разных парентеральных вирусных инфекций. Подавляющее большинство потребителей ПАВ, инфицированных гемоконтактными инфекциями, были заражены ВГС – 82,2% от всех случаев. ВИЧ-инфекцией было инфицировано 6 человек, употребляющих наркотики, причем 2 из них имели микст-инфекцию – «ВИЧ+ВГС». В наименьшей степени встречалось заражение ВГВ (4 случая) и ВГВ в сочетании с ВГС (5 случаев).

В период 2007-2011 гг. наблюдались изменения структуры потребляемых ПАВ.

Так, за этот период на наркологическом учете уменьшилась численность потребителей ингалянтов (на 35,4%), галлюциногенов (на 31,2%), и опийных наркотиков в целом (на 13,7%). В то же время, был отмечен рост численности потребителей каннабиноидов (на 30,6%), морфина (в 6 раз) и нелегального метадона (на 62,2%). За указанный период практически не изменилось количество зарегистрированных потребителей героина.

В 2011 г. на наркологическом учете в Витебской области было зарегистрировано 344 новых потребителей ПАВ, среди которых было больше потребителей каннабиноидов (40,7%), чем опийных наркотиков (35,5%). Удельный вес впервые выявленных потребителей экстракционного опия среди всех потребителей опиатов составил 43,4%. В остальных случаях отмечалось употребление метадона, героина, морфина, трамадола, запеклона. В 2011 г. с наркологического учета в области были сняты 400 наркопотребителей, из которых 51,8% - по выздоровлению, 11,5% - по осуждению, 11,3% - сменили место жительства, 4,8% - умерли.

Заключение

Суммарный показатель распространенности потребления ПАВ в Витебской области в период с 2007 по 2011 снизился на 6,75% (с 110,5 до 118,5 на 100.000 населения), что является положительной тенденцией. В этот период существенно уменьшилась численность потребителей ингалянтов и галлюциногенов, однако выросла численность потребителей каннабиноидов, морфина и нелегального метадона. Подавляющее большинство среди учтенных наркопотребителей (88,6%) составили мужчины. Среди состоящих на наркологическом учете преобладают потребители

препаратов опия (48,4%). Возрастными особенностями потребления ПАВ является преобладание вдыхания паров ингалянтов среди наркопотребителей моложе 20 лет (76,9%) и рост удельного веса инъекционных потребителей опийных наркотиков по мере увеличения возраста вплоть до 84,1% в возрастной группе старше 40 лет. Социально-демографическими коррелятами потребления ПАВ в регионе являются незаконченное среднее (28,5%) и среднее образование (39,3%), а также безработица (68,2%). Большинство учтенных наркопотребителей (61,8%) были зарегистрированы по информации правоохранительных органов, что указывает на активную роль сотрудников Министерства внутренних дел в профилактике потребления ПАВ. Представленные социально-эпидемиологические особенности учтенных потребителей ПАВ могут быть использованы при разработке профилактических стратегий.

Литература

1. Разводовский Ю.Е. Распространенность злоупотребления психоактивными веществами в Беларуси. / Ю.Е. Разводовский, А.Г. Винницкая, В.В. Лелевич // Здравоохранение. – 2011. – №6. – С. 25–27.
2. Разводовский Ю.Е. Региональные особенности потребления наркотиков в Республике Беларусь. / Ю.Е. Разводовский, В.В. Лелевич, А.Г. Винницкая // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2012. – №1. – С. 36–41.
3. Comparative analysis of research into illicit drugs in the European Union. European Commission, 2009.
4. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Annual Report 2010. The state of the drugs problem in Europe. - Luxembourg: Publication Office of the European Union, 2010.
5. United Nation Office on Drugs and Crime. World Drug Report, 2010. – Oxford University Press, 2010.

© БАШИЛОВ А.В., 2012

ПРИМЕНЕНИЕ *FILIPENDULA ULMARIA* (L.) MAXIM. В РАМКАХ УЧЕНИЯ ОБ АДАПТОГЕНАХ

БАШИЛОВ А.В.

ГНУ «Центральный ботанический сад НАН Беларуси»

Резюме. Открытие Н.В. Лазаревым и его учениками особого состояния неспецифически повышенной сопротивляемости организма представляет собой одно из наиболее значимых в медицине и физиологии XX в. Состояние возникает и усиливается при введении в организм определенных веществ – адаптогенов. На сегодняшний день установлены адаптогенные свойства у более сотни растений, среди которых весьма перспективным является *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. Это фоновый вид для флоры Республики Беларусь с широким ареалом и значительными природными ресурсами. Последние десять лет в научно-исследовательских организациях Беларуси активизировались исследования в области биохимии, фармакологии и путей практического использования *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. В 2008 г. вид внесен в Государственную фармакопею Беларуси.

Ключевые слова: *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., адаптогены, состояние неспецифически повышенной сопротивляемости.

Abstract. The invention by Lazarev and his disciples of a special state of non-specifically increased resistance of the body is one of the most important events in medicine and physiology of the XX century. This state was discovered to appear and enhance during the introduction of certain substances called adaptogenes into the body. By the present moment more than a hundred of the plants with adaptogenic properties have been discovered. Among them *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. can be highlighted. This plant is widely spread in the flora of the Republic of Belarus. For the last decade the Belarusian scientists have been actively doing some researches in the fields of biochemistry, pharmacology and the ways of practical use of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. In 2008 the plant was inscribed in the pharmacopoeia of the Republic of Belarus.

Целью данной статьи является анализ литературных данных и результатов собственных исследований в области фармакологии *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. в рамках учения об адаптогенах.

Адаптогены. Открытие Н.В. Лазаревым и его учениками особого состоя-

ния неспецифически повышенной сопротивляемости (далее – СНПС) организма представляет собой одно из наиболее значимых в медицине и физиологии XX в. Наряду с учением об общем адаптационном синдроме Н. Selye, теория СНПС является научной основой современной профилактической медицины и фитотерапии в частности. С точки зрения биоэнергетики можно так представить различные состояния организма человека: наиболее низок энергопотенциал в условиях патологии, выше - в состоянии нормы, еще выше - в СНПС.

Адрес для корреспонденции: 220012, г. Минск, ул. Сурганова 2в. ГНУ «Центральный ботанический сад НАН Беларуси». Тел.моб.: +375 (33) 698-62-52, e-mail: anton.bashilov@gmail.com – Башилов А.В.

СНПС возникает и усиливается при введении в организм определенных веществ, например производных бензимидазола, цианокобаламина, галеновых препаратов *Panax trifolius* L. и др. Для обозначения веществ, вызывающих СНПС, Н.В. Лазарев предложил термин «адаптогены», основным показателем эффективности которых является степень повышения резистентности организма к широкому спектру повреждающих воздействий, в том числе и биологической природы.

Адаптогены можно разделить на две группы:

- синтетического происхождения: этимизол, алмид, аналоги энкефалина, бемитил и др.;
- природного происхождения, главным образом растительного – фитоадаптогены.

Синтетические адаптогены, как правило, по эффективности уступают природным аналогам. При изучении особенностей действия последних можно выделить следующие эффекты:

- способность инициировать СНПС;
- отсутствие токсичности;
- широкий спектр фармакологической активности;
- усиление СНПС на фоне физической и умственной деятельности.

В основе способности фитоадаптогенов вызывать СНПС лежит:

- стресс-протекторное действие;
- повышение резистентности биоструктур к повреждающему действию вредных факторов;
- инициация генетически детерминированной биопрограммы формирования СНПС;
- изменение биохимических параметров энергетического метаболизма: стимуляция липидного обмена, снижение распада аденозинтрифосфорной кислоты и гликогена в миоцитах, оптимизация интрацеллюлярного синтеза аминокислот и их транспорта извне;
- слабая выраженность при стрессорных воздействиях «триады Селье»: гипер-

плазия надпочечников и связанный с ней гиперкортицизм, атрофия тимуса, изъязвления слизистой желудочно-кишечного тракта;

- активация гликолитических и аэробных путей энергетического обмена;
- накопление субстратов окисления;
- стимуляция биосинтеза белков и нуклеиновых кислот;
- усиление функций клеточного естественного иммунитета - влияние на биохимическую систему пептидных гормонов. Например, при незначительных колебаниях адренокортикотропного и тиреотропного гормонов, кортизола увеличивается содержание эндорфинов.

По всей вероятности, механизм формирования СНПС может быть запущен фитоадаптогенами с разных точек приложения их действия: центральным путем, как действуют наиболее мощные адаптогены, в основном стимулирующего, тонизирующего типа, и путем влияния на рецепторы тканей на периферии, в особенности на иммунocyты [1-3].

Filipendula ulmaria (L.) Maxim. На сегодняшний день установлены адаптогенные свойства у более сотни растительных видов и лекарственных сборов, среди которых весьма перспективным является *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (таволга вязолистная). Это фоновый вид для флоры Республики Беларусь с широким ареалом и значительными природными ресурсами. Последние десять лет в научно-исследовательских организациях Беларуси активизировались исследования в области биохимии, фармакологии и путей практического использования *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. [4].

В 2008 г. растение внесено в Государственную фармакопею Республики Беларусь. Фармакопейным видом сырья стали трава (стандартизируется по содержанию эфирных масел) и соцветия (стандартизируются по сумме флавоноидов) [5]. Разрабатываются все более совершенные методики стандартизации растительного материала *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.

Например, методика определения флавоноидов методом жидкостной хроматографии [6].

Исследования в области фармакологии показали, что экстракты и фракции, полученные из растения, обладают:

- ноотропной;
- гепатопротекторной;
- антигипергликемической;
- антибластомной;
- антидислипидемической;
- церебропротективной;
- ангиопротективной;
- антиоксидантной;
- антимикробной активностью.

Все перечисленные свойства *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. согласуются с теорией СНПС, которая обосновывает использование фитопрепаратов в медицинской практике как эффективный путь усиления действия современных способов терапии тяжелых патологий. А отдельно взятые терапевтические эффекты обсуждаемого вида являются частными проявлениями его способности вызывать СНПС [4, 7].

Одним из механизмов терапевтического действия *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. является антиоксидантная активность. Окисление структурных компонентов биологических мембран, свободнорадикальное повреждение белков и нуклеиновых кислот ведут к нарушениям структуры и функции клеток. Флавоноиды, фенольные гликозиды и полифенольные соединения, входящие в состав препаратов растения, обладают мембраностабилизирующей и антиоксидантной активностью, способствуя тем самым предотвращению свободнорадикального повреждения внутренних органов, уменьшению проницаемости кровеносных сосудов. Салициловые гликозиды, содержащиеся в *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., способны тормозить биосинтез лейкотриенов, простагландинов и других эйкозаноидов участвующих в активации процессов биокисления [4, 8-13].

В настоящее время проводятся исследования в области антиоксидантной ак-

тивности препаратов на основе *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. с целью применения в качестве безопасных и эффективных ингибиторов процессов перекисного окисления липидов. Так, в Отделе биохимии и биотехнологии растений ГНУ «Центральный ботанический сад НАН Беларуси» установлена высокая антиоксидантная активность некоторых экстрактов растения на примере модельных систем перекисного окисления растительных (полиненасыщенные жирные кислоты) и животных (фосфолипиды митохондриальной фракции гепатоцитов) липидов. На основе полученных данных разработан стабилизатор перекисного окисления льняного масла, пролонгирующий сроки его хранения [14]. Анализируя полученные результаты, а также данные других авторов, можно говорить о целесообразности использования галеновых препаратов *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. для профилактики и терапии патологий, основным патогенетическим фактором которых является неконтролируемое перекисное окисление липидов.

Фитокомпозиции на основе *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. При сравнении адаптогенной активности отдельных биологических видов и сборов на их основе явные преимущества выявлены у последних. Этот системный принцип в действии природных компонентов проявляется еще и в том, что отдельные составляющие, как правило, обладают меньшей адаптогенной активностью по сравнению с суммарными препаратами из цельных растений. Воссозданы и пользуются популярностью тибетские традиционные сборы. Полагают, что их способность вызывать СНПС связана не только с удачно эмпирически подобранной композицией, но и с тем обстоятельством, что в сборы включены средства, содержащие широкий спектр биологически активных веществ.

Таким образом, арсенал адаптогенов достаточно велик и имеет большие возможности для дальнейшего развития. В связи с этим весьма актуальным является

создание фитокомпозиций на основе отечественного растительного сырья, обладающего адаптогенной активностью.

Резюмируя собственные результаты исследований, отметим, что на основе надземной части *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (дополнительные компоненты: *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz и *Mentha piperita* L.) разработаны фитокомпозиции, используемые в качестве чайных напитков и обладающие антиоксидантным, противовоспалительным и антиульцерогенным действием (за счет отдельных растительных компонентов входящих в их состав). Отличия от существующих аналогов заключается в том, что:

- композиции ингредиентов отличаются малокомпонентностью;
- экономически более доступны, за счет большой сырьевой базы *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. на территории Республики Беларусь;
- имеют отличные от существующих аналогов органолептические свойства: вкус, цвет, аромат;
- содержат иной спектр биологически активных веществ, благодаря отличному составу по видам растительного сырья;
- осуществление купажа не требует создания нового оборудования и реализуется существующими на предприятиях машинами, а также в домашних условиях [15, 16].

Заключение

Исследования в области фармакологии вторичных метаболитов растительного происхождения подтверждают состоятельность, высокую теоретическую и практическую значимость разработанной Н.В. Лазаревым теории СНПС. Специалисты в области здравоохранения признают необходимость усиления развития профилактического направления в современной медицинской науке. При этом под профилактикой следует понимать не только предупреждение возникновения заболеваний и их осложнений, но и протекцию организма при некоторых агрессивных мето-

дах терапии. Средства профилактической медицины должны быть безвредными и усиливать защитные системы организма. Такими свойствами обладают, прежде всего, фитоадаптогены, которые можно рассматривать как теоретическую базу профилактической медицины, с развитием которой в будущем связывают надежды на прогресс в борьбе с наиболее тяжелыми болезнями современного человечества.

Литература

1. Яременко, К.В. Учение Н.В. Лазарева о СНПС и адаптогенах как базовая теория профилактической медицины / К.В. Яременко // Психофармакология и биологическая наркология. – 2005. – Т. 5. – Вып. 4. – С. 1086-1092.
2. Winston, D. Adaptogens: herbs for strength, stamina, and stress relief / D. Winston, S. Maimes – Rochester: Vermont: Healing Arts Press, 2007.
3. Вершинина, С.Ф. Возможности онкологической фармакологии в свете идей профессора Н.В. Лазарева / С.Ф. Вершинина, Е.В. Потявина // Психофармакология и биологическая наркология. – 2005. – Т. 5. – Вып. 4. – С. 1096-1100.
4. Башилов, А.В. Биохимический состав и фармакологическое использование *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (в свете теории Н.В. Лазарева) / А.В. Башилов. – Минск: Изд. центр БГУ, 2012. – 112 с.
5. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Контроль качества вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья / под общ. ред. А.А. Шерякова / Центр экспертиз и испытания в здравоохранении. – Молодечно: Победа, 2008. – Т. 2. – 472 с.
6. Моисеев, Д.В. Разработка и валидация методики определения флавоноидов в соцветиях лабазника вязолистного методом жидкостной хроматографии / Д.В. Моисеев // Вестн. фармации. – 2011. – № 4 (54) – С. 36-42.
7. Boziaris, I.S. Antimicrobial effect of *Filipendula ulmaria* plant extract against selected foodborne pathogenic and spoilage bacteria in laboratory media, fish flesh and fish roe product / I.S. Boziaris, C. Proestos, M. Kapsokefalou, M. Komaitis // Food Technol. Biotechnol. – 2011. – № 9 (2). – P. 263-270.
8. Vasiliauskas, A. Influence of herb *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. tincture on pro-/antioxidant status in gastric tissue with indomethacin-induced gastric ulcer in rats / A. Vasiliauskas, A. Keturkienė, L. Leonavičienė, D. Vaitkienė // Acta Medica Lituanica. – 2004. – Vol. 11. – № 1. – P. 31-36.

9. Krasnov, E.A. Filimarin, a new flavanol glycoside from *Filipendula ulmaria* and its antioxidant activity / E.A. Krasnov, E.Y. Avdeeva, V.A. Raldugin // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2009. – Vol. 43, № 11. – P. 613–614.
10. Smolarz, H.D. Chromatografic analysis of phenolic acids in *F. ulmaria* (L.) Maxim. and *F. hexapetala* Gilib. // *Chem. and environmental research* / H.D. Smolarz, A. Sokolowska-Wosniak // *Pharmaceutical chemistry journal*. – 2003. – Vol. 12, № 1. – P. 77-82.
11. Зыкова, И.Д. Компонентный состав эфирного масла из соцветий *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. в фазах цветения и плодоношения / И.Д. Зыкова, А.А. Ефремов // *Химия растительного сырья*. – 2011. – № 1. – С. 133-136.
12. Кравцова, С.С. Компонентный состав спиртового извлечения из надземной части *Filipendula ulmaria* (Rosaceae) / С.С. Кравцова, К.А. Дычко, В.В. Хасанов, В.Г. Пашинский, С.Г. Аксиненко, А.В. Горбачева // *Растит. ресурсы*. – 2005. – Т. 41, № 3. – С. 95–99.
13. Мовсумов, И.С. Химические компоненты цветков *Filipendula ulmaria* и *F. vulgaris* из флоры Азербайджана / И.С. Мовсумов, Э.А. Гараев, Д.Ю. Юсифова // *Химия растит. сырья*. – 2011. – № 3. – С. 159–162.
14. Антиоксидант: пат. 15671 Респ. Беларусь, МПК (2010) С 11В 5/00 / А.В. Башилов, Е.В. Спиридович, В.Н. Решетников; заявитель ГНУ «Центральный ботанический сад НАН Беларуси». – № а20101419; заявл. 01.10.2010; опубл. 30.04.2012.
15. Способ получения фитокомпозиции: заявл. на пат. Республики Беларусь, МПК А23F3/34 / А.В. Башилов, С.В. Великий, Е.В. Спиридович; заявитель ГНУ «Центральный ботанический сад НАН Беларуси». – № 20120717; от 08.05.12.
16. Способ получения фитокомпозиции на основе таволги вязолистной: заявл. на пат. Республики Беларусь, МПК А23F3/34 / А.В. Башилов, С.В. Великий, Е.В. Спиридович; заявитель ГНУ «Центральный ботанический сад НАН Беларуси». – № а20120884; от 05.06.2012.

Поступила 24.11.2012 г.
Принята в печать 03.12.2012 г.



© ГАЙДУК А.В., БИЗУНОК Н.А., 2012

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КОМБИНАЦИЙ АТИПИЧНОГО АНТИДЕПРЕССАНТА МИАНСЕРИНА С СЕЛЕКТИВНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА

ГАЙДУК А.В., БИЗУНОК Н.А.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
кафедра фармакологии

Резюме. Около 2/3 больных с впервые выставленным диагнозом депрессивного расстройства отвечают на стандартную монотерапию антидепрессантами снижением тяжести симптомов заболевания, и лишь 30% из них достигает устойчивой ремиссии. Перспективной тактикой повышения результативности фармакотерапии депрессий представляется использование синергичных комбинаций антидепрессантов. С этих позиций привлекают внимание комбинации атипичных антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), широко используемых в клинической практике.

Настоящая работа посвящена изучению фармакодинамического потенциала комбинаций атипичного антидепрессанта миансерина со средствами из группы СИОЗС (флувоксамином, сертралином и пароксетином) в тесте «вынужденное плавание» (тест Порсольта (FST)) у мышей линии CBA и тесте «подвешивание за хвост» (TST) у мышей линии C57Bl/6.

В обоих тестах миансерин не изменяет силу и характер «быстрого» действия СИОЗС на поведение животных. Анализ фармакодинамических профилей антидепрессантов показывает, что сочетанное применение СИОЗС и миансерина может быть оправдано с позиций улучшения переносимости и безопасности начальной фармакотерапии депрессивных расстройств.

Ключевые слова: антидепрессант, комбинация, миансерин, сертралин, пароксетин, флувоксамин.

Abstract. A response to a single antidepressant medication is generally obtained in about two thirds of patients with first-diagnosed depression in whom the severity of disease symptoms decreases, but only in 30% of them remission is stable. One of the most promising strategies for increasing therapeutic efficacy is the use of synergic antidepressant combinations. Thus combinations of atypical antidepressant mianserine and selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) widely used in clinical practice are paid great attention to.

The purpose of the present study was to estimate pharmacodynamic potential of combinations of atypical antidepressant mianserine and SSRIs (fluvoxamine, sertraline and paroxetine) in forced swimming test (FST) carried out on male CBA mice and in tail suspension test (TST) carried out on male C57Bl/6 mice.

In both tests mianserine does not change characteristics of «quick» effects of SSRIs on animals' behaviour. The analysis of pharmacodynamic profiles of antidepressants suggests that the combined use of SSRIs and mianserine may improve tolerability and safety of initial pharmacotherapy for depression.

Антидепрессанты являются основой терапии депрессивных расстройств. При этом ответ (сниже-

ние тяжести симптомов заболевания) на монотерапию антидепрессантами различных групп развивается не ранее чем через 2-3 недели после их назначения, лишь 20-30% больных достигают полной клинической ремиссии по прошествии 4-8-недельного периода; около 1/3 больных «резистентны» к фармакотерапии [1]. Кроме

Адрес для корреспонденции: 220016, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, Белорусский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел. моб.: +375 (29) 253-47-84 – Гайдук А.В.

того, лечение антидепрессантами сопровождается значительным количеством побочных эффектов, обусловленных их фармакологическим профилем. К большинству из них с течением времени развивается толерантность, но в первые недели они могут послужить причиной отказа больных от фармакотерапии [2].

В создании более эффективных средств, характеризующихся лучшей переносимостью, перспективным подходом является использование синергичных комбинаций антидепрессантов. Синергизм в фармакологии – это явление взаимного усиления эффективности лекарственных средств при их совместном применении по сравнению с применением изолированным. Использование синергичных комбинаций позволяет не только повышать результативность лечения, но и уменьшать дозовые нагрузки, что влечет за собой улучшение переносимости лекарственных средств и снижает токсические риски [3].

В этой связи нас заинтересовали результаты клинических исследований, посвященных изучению комбинации атипичного антидепрессанта миансерина и средства из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) флуоксетина, показавшие, что совместное применение этих антидепрессантов более эффективно, чем монотерапия СИОЗС [4-6]. Эти испытания не имели в своей основе должного экспериментально базиса и по этой причине не позволяют судить о наличии синергизма между миансерином и флуоксетином и рекомендовать эту комбинацию к широкому клиническому применению, но указывают на необходимость апробирования подобных комбинаций на релевантных экспериментальных моделях.

В настоящей статье представлены результаты экспериментального изучения психотропных эффектов комбинаций атипичного антидепрессанта миансерина с лекарственными средствами из группы СИОЗС сертралином, пароксетином и флувоксамином.

Методы

Испытания комбинаций миансерина с СИОЗС выполнено в тестах, традиционно используемых в психофармакологии для изучения антидепрессантов - тесте «вынужденное плавание» (тест Порсольты, Forced Swimming Test (FST)) и тесте «подвешивание за хвост» (Tail Suspension Test (TST)), которые моделируют неизбежные авersive ситуации [7]. Антидепрессивное действие в них оценивают по сокращению продолжительности «периодов отчаяния» (периодов иммобильности) [8].

Эксперименты выполнены на мышцах-самцах линий C57Bl/6 и CBA массой 18-24 г, которые традиционно используются в названных испытаниях [9]. В каждом исследовании животные были разделены на 7 групп (n=6). Животные содержались в стандартных условиях вивария с 12-часовым искусственным освещением (с 8.00 до 20.00), имели свободный доступ к воде и пище.

Организация работы соответствовала международным этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных [10], требованиям Надлежащей лабораторной практики (GLP) [11], рекомендациям по экспериментальному (доклиническому) изучению антидепрессантов [12] и методическим принципам комбинаторной фармакологии [3].

Реагенты и субстанции: миансерин (Organon N.V., Нидерланды), сертралин (Pfizer Italia S.r.l. Latina, Италия), пароксетин (Gedeon Richter Plc, Венгрия), флувоксамин (Solvay pharmaceuticals, Нидерланды). Испытуемые соединения вводили в желудок через зонд за 1 час до тестирования в виде суспензии на 1%-ном крахмальном геле в объеме 20 мл/кг веса, животные контрольных групп получали эквивалентное количество растворителя.

Тест «вынужденное плавание» (тест Порсольты, FST) выполняли на мышцах-самцах линии CBA. Тест заключался в помещении мышей на 6 минут в прозрачный стеклянный цилиндр высотой 40 см и диаметром 10 см, заполненный водой на 10

см (температура воды $25 \pm 2^\circ\text{C}$). В течение последних 4 минут производилась регистрация общего времени иммобильности [7]. Антидепрессанты миансерин и флувоксамин вводили в дозах, находящихся в диапазоне эффективных для мышей: 12 и 36 мг/кг [13], комбинации содержали по 12 и по 36 мг/кг каждого из испытуемых соединений.

Тест подвешивания мышей за хвост (TST) выполняли на мышах-самцах линии C57Bl/6 с использованием сконструированной установки, позволяющей обеспечить стандартные условия выполнения теста [14]. В течение 6 минут тестирования регистрировали общее время иммобильности (неподвижности) животных. Исследуемые соединения вводили в дозах, находящихся в диапазоне эффективных для мышей: миансерин – 12 и 36 мг/кг, сертралин – 10 и 30 мг/кг, пароксетин – 8 и 24 мг/кг [15]; комбинации антидепрессантов содержали: 12 мг/кг миансерина + 10 мг/кг сертралина и 36 мг/кг миансерина + 30 мг/кг сертралина; 12 мг/кг миансерина + 8 мг/кг пароксетина и 36 мг/кг миансерина + 24 мг/кг пароксетина.

С целью последующей верификации результатов осуществлялась непрерывная видеозапись экспериментов.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием ППП Statistica 6,1. Для оценки различий показателей опытных и контрольных групп использовали непараметрические методы статистического анализа (ранговый дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллису и тест Манна-Уитни), различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

Комбинация миансерина с флувоксамином.

Действие миансерина, флувоксамина и их комбинаций на поведение мышей в тесте «вынужденного» плавания представлено на рисунке 1.

В контрольной группе животных время иммобильности составило 196 с

(179-200). Миансерин (12 и 36 мг/кг) и флувоксамин (12 и 36 мг/кг) значительно дозозависимо снижали регистрируемый показатель до 152 с (111-180), 138 с (117-156), 170 с (141-185) и 141 с (103-166), соответственно ($p < 0,05$). При совместном использовании антидепрессантов время иммобильности составило: 128 с (98-168) для комбинации «12 мг/кг миансерина + 12 мг/кг флувоксамина» и 169 с (138-183) для комбинации «36 мг/кг миансерина + 36 мг/кг флувоксамина» ($p < 0,05$). Сила действия комбинаций была сравнима с индивидуальным действием обоих антидепрессантов в эквивалентных дозах.

Комбинация миансерина с сертралином.

Действие миансерина, сертралина и их комбинации на продолжительность времени иммобильности в тесте «подвешивания мышей за хвост» представлены на рисунке 2.

Время иммобильности контрольной группы животных составило 142 с (109-179). Миансерин в дозах 12 и 36 мг/кг не изменял этот показатель: 147 с (119-161) и 133 с (108-147), соответственно ($p > 0,05$). Сертралин в дозах 10 и 30 мг/кг дозозависимо снижал время иммобильности до 69 с (43-93) и 29 с (17-46), соответственно ($p < 0,05$). При использовании комбинации время иммобильности было достоверно снижено в сравнении с контролем и сопоставимо с индивидуальными эффектами СИОЗС – 85 с (59-100) для комбинации «12 мг/кг миансерина + 10 мг/кг сертралина» и 44 с (21-74) для комбинации «36 мг/кг миансерина + 30 мг/кг сертралина» ($p < 0,05$). Психотропные эффекты комбинации были сопоставимы с индивидуальным эффектом сертралина в аналогичных дозах.

Комбинация миансерина с пароксетином.

При изучении индивидуального и сочетанного действия миансерина и пароксетина получены результаты, представленные на рисунке 3.

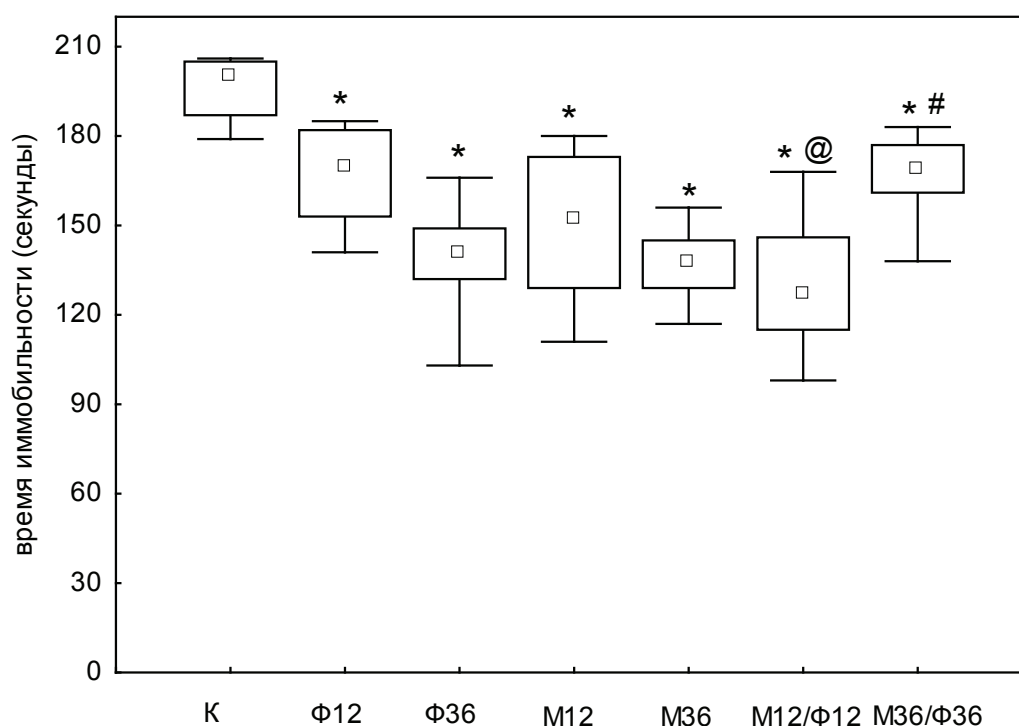


Рис. 1. Индивидуальное и комбинированное действие миансерина и флувоксамина в тесте «вынужденное плавание» (FST) у мышей линии СВА по критерию «продолжительность иммобильности». Примечание: результаты представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (25-75%), минимальных и максимальных значений (n=6). Обозначения: К – контроль; Ф12 и Ф36 – флувоксамин в дозах 12 и 36 мг/кг; М12 и М36 – миансерин в дозах 12 и 36 мг/кг; М12/Ф12 – комбинация миансерина (12 мг/кг) и флувоксамина (12 мг/кг); М36/Ф36 – комбинация миансерина (36 мг/кг) и флувоксамина (36 мг/кг); * - различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$); @ - различия достоверны по сравнению с группой, получавшей флувоксамин в дозе 12 мг/кг ($p < 0,05$); #- различия достоверны по сравнению с группой, получавшей миансерин в дозе 36 мг/кг ($p < 0,05$) (U-критерий Манна-Уитни).

Время иммобильности животных контрольной группы составило 151 с (120-175). Миансерин в дозах 12 и 36 мг/кг эффекта не оказывал - 146 с (117-166) и 137 с (118-168), соответственно ($p > 0,05$). Пароксетин в дозах 8 и 24 мг/кг дозозависимо сокращал время иммобильности до 89 с (40-113) и 69 с (42-89), соответственно ($p < 0,05$). Испытание комбинации показало, что в группе, получавшей более низкие дозы антидепрессантов, регистрируемый параметр уменьшился на 30% в сравнении с контролем - 102 с (53-120) ($p < 0,05$); в группе, получавшей более высокие дозы антидепрессантов, он уменьшился на 50% и составил 82 с (61-120) ($p < 0,05$). При этом антидепрессивный

потенциал комбинации был сравним с таковым пароксетина в аналогичных дозах.

Обсуждение

В настоящей работе представлены результаты изучения фармакодинамического потенциала комбинаций атипичного антидепрессанта миансерина с антидепрессантами из группы СИОЗС (флувоксамином, сертралином, пароксетином) в тестах, используемых для отбора и испытания соединений, обладающих антидепрессивным действием.

Миансерин является антагонистом α_2 -адренорецепторов, расположенных на

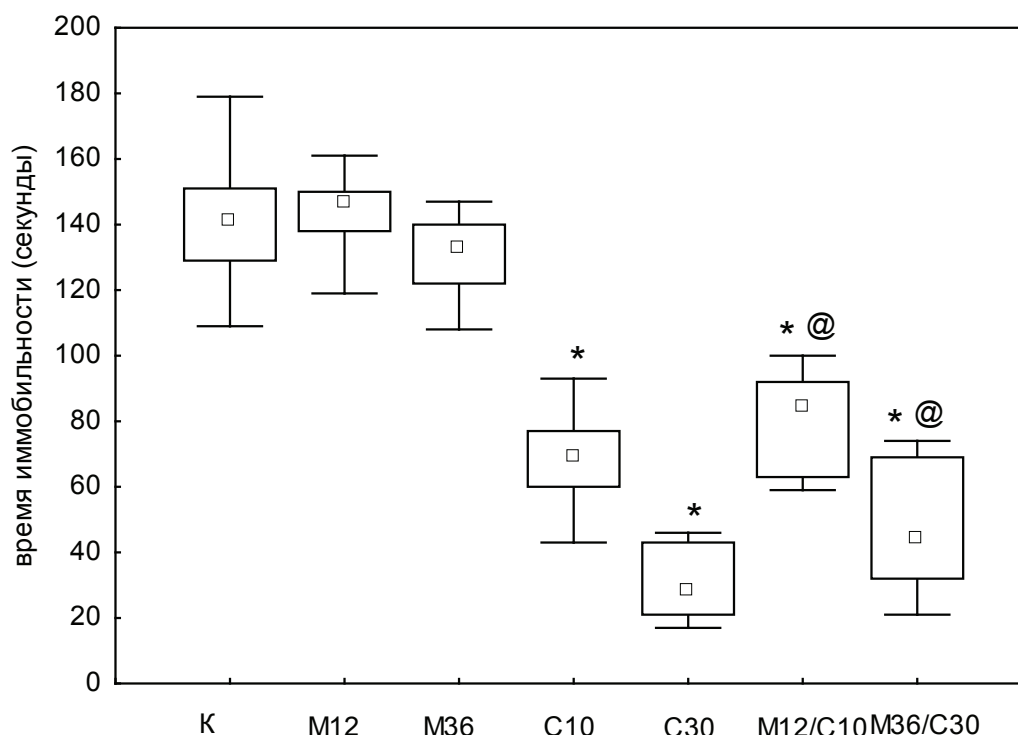


Рис. 2. Индивидуальное и комбинированное действие миансерина и сертралина в тесте «подвешивание за хвост» (TST) у мышей линии C57Bl/6 по критерию «продолжительность иммобильности». Примечание: результаты представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (25-75%), минимальных и максимальных значений (n=6). Обозначения: К – контроль; M12 и M36 – миансерин в дозах 12 и 36 мг/кг; C10 и C30 – сертралин в дозах 10 и 30 мг/кг; M12/C10 – комбинация миансерина (12 мг/кг) и сертралина (10 мг/кг); M36/C30 – комбинация миансерина (36 мг/кг) и сертралина (30 мг/кг); * - различия достоверны по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$); @ - различия достоверны по сравнению с группой, получавшей эквивалентную дозу миансерина ($p < 0,05$) (U-критерий Манна-Уитни).

пресинаптических терминалях адренергических (ауторецепторы) и серотонинергических (гетерорецепторы) нейронов. Эти рецепторы регулируют высвобождение медиаторов в синапс. При их стимуляции выброс норадреналина и серотонина снижается. Блокада α_2 -адренорецепторов, напротив, усиливает выброс этих медиаторов за счет нарушения отрицательной обратной связи. Миансерин также способен блокировать 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃-серотониновые рецепторы. Связываясь с 5-HT_{2A/2C} - серотониновыми рецепторами на ГАМК-ергических нейронах ствола мозга, миансерин устраняет угнетающее влияние серотонинергической системы и повышает внеклеточные уровни норадре-

налина и дофамина в префронтальной коре – отделе головного мозга, в котором нарушение моноаминергической нейротрансмиссии ответственно за развитие симптомов депрессии [2]. По антидепрессивной эффективности миансерин сопоставим с ингибиторами нейронального захвата моноаминов [16-17]. Наиболее значимыми побочными эффектами миансерина являются: сонливость, гипокинезия, седация, судороги, гипотензия, увеличение массы тела [2].

В настоящее время средствам из группы СИОЗС отдается предпочтение при лечении депрессивных расстройств. Все представители этой группы антидепрессантов избирательно блокируют бел-

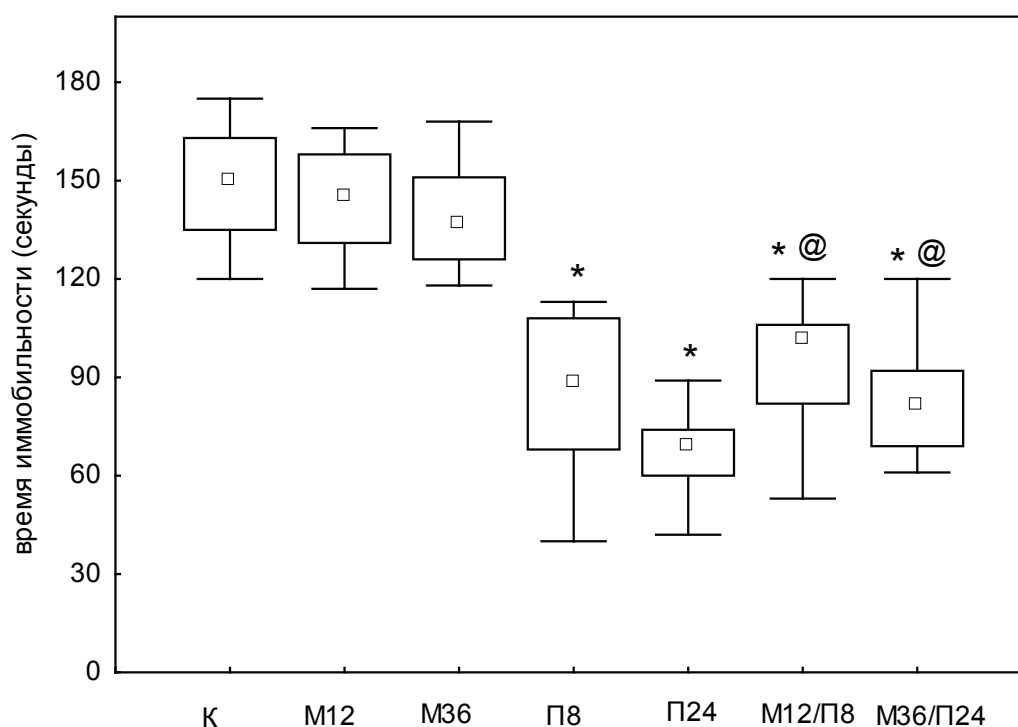


Рис. 3. Индивидуальное и комбинированное действие миансерина и пароксетина в тесте «подвешивание за хвост» (TST) у мышей линии C57Bl/6 по критерию «продолжительность иммобильности». Примечание: результаты представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (25-75%), минимальных и максимальных значений (n=6). Обозначения: К – контроль; M12 и M36 – миансерин в дозах 12 и 36 мг/кг; П8 и П24 – пароксетин в дозах 8 и 24 мг/кг; M12/П8 – комбинация миансерина (12 мг/кг) и пароксетина (8 мг/кг); M36/П24 – комбинация миансерина (36 мг/кг) и пароксетина (24 мг/кг); * - различия достоверны по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$); @ - различия достоверны по сравнению с группой, получавшей эквивалентную дозу миансерина ($p < 0,05$) (U-критерий Манна-Уитни).

ки-переносчики серотонина и повышают внутрисинаптическое содержание медиатора в ЦНС. Действуют они в области пресинаптических окончаний аксонов и соматодендрических окончаний серотонинергических нейронов. Каждый СИОЗС имеет индивидуальный фармакодинамический профиль: сертралин в дополнение к основному действию блокирует работу белков-переносчиков дофамина, в отличие от него, пароксетин имеет слабое сродство к белкам-переносчикам норадреналина и, также, как и флувоксамин, является мощным ингибитором некоторых изоформ печеночных ферментов системы цитохрома P450 (CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4/5/7) [18].

Эффективность монотерапии любым препаратом из группы СИОЗС не превышает 30% (выздоровление расценивают как полное отсутствие симптомов депрессии – клиническая ремиссия). Что касается безопасности, то около 10% больных депрессией отказывается от фармакотерапии СИОЗС вследствие непереносимости побочных эффектов. К наиболее значимым из них можно отнести следующие: нарушения со стороны ЦНС – ажитация, тревога, панические атаки, акатизия, дистония, психомоторная заторможенность; нарушение половой функции – снижение либидо, аноргазмия, эректильная дисфункция; со стороны желудочно-кишечного тракта – рвота и тошнота, усилен-

ние перистальтики, диарея, болезненные спазмы [1, 2].

В настоящей работе показан дозозависимый характер психотропного действия антидепрессантов из группы СИОЗС – флувоксамина, сертралина и пароксетина на избранных моделях. Атипичный антидепрессант миансерин в тесте «вынужденное плавание» у мышей линии СВА дозозависимо уменьшал продолжительность иммобильности; в тесте «подвешивание за хвост» у мышей линии C57Bl/6 отмечалась только тенденция к снижению этого показателя (рис. 1-3). Эти результаты согласуются с данными других исследователей [19-22].

По эффективности комбинации миансерина с флувоксамином, сертралином и пароксетином сопоставимы с индивидуальным действием СИОЗС, входящих в их состав. Дизайн настоящего исследования не позволяет оценить отсроченные эффекты комбинаций, но полученные результаты свидетельствуют о том, что миансерин не препятствует проявлению «ранних» эффектов СИОЗС и может назначаться в комбинации со средствами этой группы для начального лечения впервые выявленных депрессивных расстройств. Эти комбинации перспективны с позиций минимизации побочных эффектов антидепрессивной терапии.

Подавляющее большинство побочных эффектов средств из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина обусловлены неизбирательной стимуляцией различных подтипов 5-НТ – серотониновых рецепторов при значительном повышении уровня серотонина в синапсах. Атипичный антидепрессант, являясь антагонистом названных рецепторов, может нивелировать последствия их избыточной стимуляции. Так, блокада 5-НТ_{2A} и 5-НТ_{2C} рецепторов миндалевидного тела и вентромедиального отдела префронтальной коры может устранять ажитацию и тревогу, блокада этих же рецепторов на уровне спинного мозга восстанавливает спинальные рефлексы и нормализует сексуальную функцию. Ми-

ансерин способен за счет антагонизма в отношении 5-НТ_{2A} рецепторов базальных ганглиев дезингибировать дофаминергическую нейротрансмиссию и устранять психомоторные нарушения. Блокада 5-НТ₃ рецепторов гипоталамуса устраняет рвоту и тошноту, 5-НТ₃ рецепторов желудочно-кишечного тракта – диарею и болезненные спазмы. [1, 2].

Таким образом, комбинированное применение СИОЗС с миансерином на начальных этапах терапии депрессивных расстройств оправдано, прежде всего, с позиций повышения переносимости. Повышение переносимости СИОЗС и улучшение качества жизни будут увеличивать комплаентность больных при начальной фармакотерапии. Данное обстоятельство трудно переоценить с позиций долгосрочного положительного прогноза – при длительной неэффективной терапии с частой сменой антидепрессантов риски развития рецидивов, резистентности к фармакотерапии и хронизации заболевания возрастают многократно.

Заключение

1. Психотропные эффекты комбинаций атипичного антидепрессанта миансерина с СИОЗС – флувоксамином, сертралином и пароксетином в тестах «вынужденное плавание» (мыши линии СВА) и «подвешивание за хвост» (мыши линии C57Bl/6) сопоставимы с эффектами входящих в их состав СИОЗС.

2. Комбинации миансерина с СИОЗС являются перспективными с позиций разработки на их основе новых антидепрессивных средств комбинированного состава или новых фармакотерапевтических тактик для начального лечения депрессии.

Литература

1. Schatzberg, A.F. The american psychiatric publishing textbook of psychopharmacology / A.F. Schatzberg, C.B. Nemeroff 3rd ed. - Washington, DC: American Psychiatric Press, 2010. – 1858 p.
2. Stahl, S.M. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications /

- S.M. Stahl 3rd ed. – UK, Cambridge: Cambridge University Press, 2008. – 1117 p.
3. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies / T. Chou // *Pharmacological reviews*. - 2006. - V. 58. - P. 621-681.
 4. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone / Ferreri M. [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* - 2001. - Vol. 103. - P. 66-72.
 5. Morning fluoxetine plus evening mianserin versus morning fluoxetine plus evening placebo in the acute treatment of major depression / J. Dam [et al.] // *Pharmacopsychiat.* - 1998. - Vol. 31. - P. 48-54.
 6. Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients, including those with treatment resistance / M. Maes [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* - 1999. - Vol. 19. - P. 177-182.
 7. Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice / V. Castagne [et al.] // *Curr. Protoc. Neurosci.* - 2011. - S.55. - P.8.10A.1-8.10A.14.
 8. Searching-waiting strategy: a candidate for an evolutionary model of depression? / B. Thierry [et al.] // *Behav. Neural. Biol.* - 1984. - Vol. 41. - P. 180-189.
 9. Feeling strained? Influence of genetic background on depression-related behavior in mice: a review / L.H. Jacobson // *Behav. Genet.* - 2007. - Vol. 37. - P. 171-213.
 10. Надлежащая лабораторная практика. ТКП 125-2008 (02040).
 11. Постановление Межпарламентской Ассамблеи государств – участников СНГ 31 октября 2007 г. №29-17 о модельном законе «Об обращении с животными».
 12. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев - Москва, 2005. – 827 с.
 13. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? / F. Borsini [et al.] // *Psychopharmacology*. -1988. – Vol. 94. – P. 147-160.
 14. The tail suspension test: a new method for screening antidepressant drugs / L. Steru [et al.] // *Psychopharmacology*. - 1985. – Vol. 85. – P. 367-370.
 15. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice / J.F. Cryan [et al.] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. - 2005. – Vol. 29. – P. 571-625.
 16. Amitriptyline versus the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials / C. Barbui // *The British Journal of Psychiatry*. - 2001. - Vol. 178. - P. 129-144.
 17. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents / J.E. Papakostas [et al.] // *Biol. Psychiatry*. - 2007. – Vol. 62. – P. 1217-1227.
 18. Antidepressant drug-drug interaction profile update / L. Ereshefsky // *Drugs R D*. – 2005. – Vol. 6,N6. – P. 323-336.
 19. Effects of antidepressants and anticholinergics in a mouse “behavioral despair” test / R.G. Browne // *European Journal of Pharmacology*. – 1979. – Vol. 58. – P. 331-334.
 20. Strain differences in response to drugs in the tail suspension test for antidepressant activity / J.M. van der Heyden [et al.] // *Psychopharmacology*. - 1987. – Vol. 92. – P. 127-130.
 21. The 5-HT₂ receptor antagonist reduces immobility of mice treated with the atypical antidepressant mianserin in the forced swimming test / Y. Sugimoto [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* – 2002. – Vol. 25, N.11. – P. 1479-1481.
 22. The automated tail suspension test: a computerized device which differentiates psychotropic drugs / L. Steru [et al.] // *Prag. Neuro-Psychopharmacol. and Biol. Psychiat.* – 1987. - Vol. 11. - P. 659-671.

Поступила 30.11.2012 г.

Принята в печать 03.12.2012 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

ИНТЕГРИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ПРЕПОДАВАНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ «ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ» В КОНТЕКСТЕ СОВРЕМЕННЫХ ПРОБЛЕМ МОДЕРНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ГЛУШАНКО В.С., ГРУЗНЕВИЧ А.П., АРТЁМЕНКО Н.А., АЛФЁРОВА М.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра общественного здоровья и здравоохранения

Резюме. Проблемы и негативные вызовы современного мирового пространства ставят государственные системы здравоохранения перед необходимостью их реформирования с целью реализации концепции «Здоровье для всех», обеспечения доступности медицинских услуг и всеобщего охвата населения медико-санитарной помощью. Обществу требуется приток медицинских и фармацевтических кадров нового поколения, способных успешно осуществлять реформаторские и управленческие функции, наращивать и моделировать профессиональную компетенцию. Перед учреждениями образования медицинского профиля встает задача оптимизации учебного процесса в соответствии с международными стандартами, предъявляемыми к образовательным технологиям и качеству выпускаемых специалистов. Поэтому интегрирующая функция дисциплины «Общественное здоровье и здравоохранение» позволяет поднять образование отечественных и зарубежных студентов на более высокий уровень качества.

Ключевые слова: проблемы здравоохранения, реформы здравоохранения, всеобщий охват первичной медицинской помощью, кадровые ресурсы, оптимизация преподавания.

Abstract. Problems and negative challenges of modern world space compel the state systems of public health services to reform them with the purpose of realizing «Health for all» concept, ensuring medical services availability and over-all coverage of the population with medicosanitary aid. The society needs the increased intake of the medical and pharmaceutical personnel of the new generation capable to successfully perform reformatory and administrative functions, to increase and model their professional competence. Educational establishments of medical profile have to cope with the task of educational process optimization in accordance with the international standards set with respect to educational technologies and the quality of prepared specialists. Thus, the integrating function of the discipline «Public health and public health service» allows to improve the quality of education of native and foreign students.

Рост финансовых затрат в системе здравоохранения и обеспечение доступности медицинской помощи –

основные проблемы, которые приходится решать практически всем государствам независимо от их политического и экономического пути развития. Это приобретает особую актуальность в период экономического спада в связи с повышением стоимости медицинских и фармацевтических услуг, старением населения, увеличением числа хронических заболеваний [1, 2, 3].

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общественного здоровья и здравоохранения. Тел. раб.: 8 (0212) 37-23-05 – Глушанко В.С.

Постоянный рост расходов обусловлен, с одной стороны, возрастающей потребностью населения в первичной и специализированной медицинской помощи, появлением инновационных, дорогостоящих лекарственных средств и медицинских технологий, а с другой – неодинаковой их доступностью для различных слоев населения [4, 5, 6].

Целью настоящего исследования явилось подведение итогов по вкладу кафедры общественного здоровья и здравоохранения УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» в разработку интеграционных направлений повышения качества подготовки специалистов с учетом мирового опыта развития систем здравоохранения и вызовов современности.

В работе были использованы исторический, аналитический, организационно-экспериментальный и социально-гигиенический методы.

Анализ современных мировых тенденций в здравоохранении

Быстрые социально-экономические преобразования XXI века меняют стиль, условия труда и образ жизни людей, повышают потребность в медицинских услугах [7, 8, 9, 10]. Охрана здоровья, создание условий для здорового образа жизни (ЗОЖ) и увеличение средней продолжительности жизни являются необходимыми атрибутами для обеспечения благосостояния каждого человека и устойчивого развития любого общества. Это было признано государствами, подписавшими в 1978 г. Алма-Атинскую декларацию, в которой указывалось, что концепция «Здоровье для всех» будет способствовать улучшению качества жизни и укреплению мира и стабильности во всем мире [11, 12]. Именно тогда была сформулирована цель обеспечения приемлемого уровня здоровья для всех к 2000 году. Однако обзор изменений в развитии здравоохранения показал, что цель, поставленная международным сообществом в 1978 г., не будет достигнута.

Многие негативные явления и события, которые произошли в мире: нефтяной кризис, глобальный экономический кризис, изменение климата, рост насильственной смертности, распространение ВИЧ/СПИД, рост заболеваемости туберкулезом, малярией, алкогольной, наркотической зависимости способствовали смещению акцента международной деятельности в области здравоохранения и сокращению финансовых расходов, необходимых для реализации названной выше цели [13, 14, 15].

В 2001 г. Организацией Объединенных Наций (ООН) были приняты восемь международных целей развития, которые 193 государства-члена ООН и 23 международные организации договорились достичь к 2015 году. В их числе снижение младенческой смертности, активизация борьбы с эпидемическими заболеваниями (ВИЧ/СПИД), расширение всемирного международного сотрудничества [14, 15]. Государства-члены ВОЗ взяли обязательства развивать национальное финансирование своих систем здравоохранения таким образом, чтобы все люди имели доступ к медико-санитарным услугам и при этом не испытывали финансовых затруднений при их оплате.

Вероятность достижения лучших результатов в системах здравоохранения возрастает при более эффективном использовании ресурсов, улучшении качества медицинских услуг, повышении мотивации труда медицинских работников, рациональном подходе к выбору медицинских технологий и лекарственных средств, снижении уровня врачебных ошибок [4, 5, 10, 15]. Достижение таких результатов, даже в самых богатых странах, вряд ли возможно без четких стратегий финансирования здравоохранения. Для принятия оптимальных решений по финансовому обеспечению лечения и профилактики различных заболеваний необходима объективная картина расходов, ассоциированных с той или иной нозологией. Научно-методической основой решения этого вопроса является входящий в комплекс

фармакоэкономического и фармакоэпидемиологического анализа метод оценки стоимости болезни.

Необходимость реформирования здравоохранения затрагивает не только развивающиеся, но и экономически развитые страны, которые сталкиваются с ярко выраженным изменением демографической ситуации: резким увеличением доли лиц пожилого и старческого возраста, являющихся главными «потребителями» бюджета здравоохранения [15].

Основные принципы реформирования здравоохранения были изложены в Люблянской хартии [15]. Они касаются политики здравоохранения, реорганизации системы оказания медицинской помощи, изменения подходов к использованию кадрового потенциала, совершенствования механизмов управления и обучения с учетом мирового опыта.

В 2008 г. ежегодный доклад генерального директора ВОЗ о состоянии здравоохранения в мире вышел под названием «Первичная медико-санитарная помощь: сегодня актуальнее, чем когда-либо». В докладе отмечено, что концепция первичной медицинской помощи – это комплекс ценностей, принципов и подходов с целью улучшения состояния здоровья населения. Обеспечение доступности первичной медицинской помощи дает возможность для большей справедливости в отношении нуждающихся групп населения, повышения эффективности использования ресурсов, а также предполагает целостный взгляд на вопросы охраны здоровья, выходящий далеко за рамки узкой медицинской модели. Многие коренные причины ухудшения здоровья и заболеваний не поддаются контролю со стороны сектора здравоохранения. Для борьбы с ними необходим широкий подход с участием всего общества. Комплексный подход может обеспечить решение нескольких задач: улучшение здоровья, снижение заболеваемости, обеспечение большей справедливости; значительное повышение эффективности работы систем здравоохранения.

Пути достижения всеобщего охвата медико-санитарными услугами

Эксперты ВОЗ предлагают решить проблему качества и доступности медицинской помощи для всех групп населения посредством реформ самой сферы предоставления медицинских и фармацевтических услуг. Они должны быть направлены на реорганизацию службы здравоохранения, реформу государственной политики, интеграцию деятельности в области общественного здравоохранения с первичной медицинской помощью и реформ управления, которые необходимы в связи с трансформацией современных систем здравоохранения.

Финансирование здравоохранения – важнейшая часть усилий по обеспечению социальной защищенности в здравоохранении. Чтобы достичь всеобщего охвата медико-санитарными услугами, странам нужна такая финансовая система, которая даст возможность людям эффективно использовать возможности формирования здорового образа жизни, профилактику, лечение и реабилитацию без угрозы испытывать финансовые трудности.

ВОЗ связывает всеобщий охват с тремя фундаментальными проблемами. Первая – это наличие ресурсов. Вторая – чрезмерная зависимость от прямых платежей, т.е. необходимость напрямую оплачивать медицинские услуги в тот момент, когда в них возникает потребность. Третьим препятствием для более быстрого движения в направлении всеобщего охвата является несправедливое и неэффективное использование ресурсов. Даже по консервативным оценкам 20–40% ресурсов, выделяемых на здравоохранение, используется нерационально [15]. Сокращение этих потерь помогло бы системам здравоохранения предоставлять качественные услуги и улучшить здоровье.

Три наиболее значимыми направлениями оптимизации финансирования здравоохранения являются: привлечение достаточных средств, устранение финансовых барьеров для облегчения доступа к медицинским услугам и уменьшение финансовых рисков, связанных с заболе-

ванием. К числу возможных вариантов увеличения финансирования относятся: повышение приоритетности здравоохранения при распределении бюджета, повышение эффективности сбора налогов или страховых взносов, а также привлечение дополнительных средств за счет использования разнообразных типов инновационного финансирования. Например, за счет дополнительного налогообложения вредных с точки зрения здоровья продуктов, таких, как табак и алкоголь.

Значительного прогресса в совершенствовании систем финансирования здравоохранения по обеспечению всеобщего охвата медико-санитарной помощью добились многие страны с низким и средним доходом [15].

Ускорение продвижения ко всеобщему охвату представляет собой весьма значимую проблему, но не менее сложным является сохранение достигнутого уровня охвата. Некоторые государства приспособили свои системы финансирования к изменяющимся обстоятельствам посредством одной из форм общенационального страхования.

Опыт оптимизации учебного процесса на кафедре «Общественное здоровье и здравоохранение»

Таким образом, практически любое государство рано или поздно окажется перед необходимостью постоянно реформировать свою систему здравоохранения согласно меняющимся объективным процессам мирового развития. Разнообразие социально-экономических преобразований, происходящих в мире и в мировых системах здравоохранения, требует интегрированного подхода к обучению специалистов.

Задача подготовки кадров, способных успешно выполнять свои профессиональные обязанности применительно к постоянно меняющимся реалиям современности, значительно упрощается при детальном изучении, обобщении и использовании мирового опыта реформирования систем здра-

воохранения государствами, избравшими различные пути своего развития.

Следует отметить, что преподаваемая дисциплина «Общественное здоровье и здравоохранение» затрагивает многие теоретические и практические аспекты, имеющие отношение к функционированию здравоохранения как важнейшей социально и экономически значимой отрасли, во многом обеспечивающей национальную безопасность государства. В связи с этим, названная дисциплина обладает интегрирующей функцией, призванной связать такие кажущиеся далекими от медицины области, как политика, экономика, планирование, финансирование, ценообразование, маркетинг, прогнозирование рисков, ресурсосбережение и др.

Реформы мировых систем здравоохранения совпали с процессами совершенствования образовательных систем. В значительной мере вышеперечисленные тенденции прослеживаются в отечественных системах здравоохранения и образования. В настоящее время в Республике Беларусь идет становление новой системы образования, ориентированной на вхождение в мировое образовательное пространство [16, 17]. Переход от парадигмы обучения к парадигме образования затрагивает многие аспекты и, в том числе, содержание самого образовательного процесса. Особенно актуализируется освоение инновационных технологий, использование интерактивных методов обучения и повышение роли самостоятельности студентов при конструировании своих знаний, умений и навыков.

Изложенные выше мировые тенденции в сферах здравоохранения и образования требуют особой ответственности при подготовке не только белорусских студентов, но и иностранных граждан, обучающихся в медицинских университетах Республики Беларусь.

Для успешного решения задачи подготовки молодых специалистов, которым предстоит внести достойный вклад в формирование собственных национальных систем здравоохранения, кафедра обще-

ственного здоровья и здравоохранения задействовала все имеющиеся резервы и ресурсы. Одним из эффективных способов информационного обеспечения учебного процесса в университете является внедрение специальных учебных и методических комплексов, программ и электронных средств обучения.

В контексте сказанного, на базе кафедры общественное здоровье и здравоохранение проводился межвузовский образовательно-организационный эксперимент по внедрению в учебный процесс инновационного электронного учебно-методического комплекса (ЭУМК). Для изучения дисциплин «Общественное здоровье и здравоохранение», а также «История медицины и фармации» на кафедре завершена разработка и подготовка ЭУМК, отвечающего современным требованиям высшей школы, в том числе для иностранных студентов на английском языке. Только за период 2011 – 2012 гг. переработан и издан новый курс лекций, созданы, изданы и внедрены в учебный процесс новые учебно-методические пособия [18, 19, 20], подготовлены к изданию методические пособия по организации санитарно-эпидемиологического надзора, основ менеджмента и маркетинга в здравоохранении. На кафедре организованы, апробированы и успешно функционируют элективные курсы «Школа менеджмента», «Образ жизни, здоровье и успех». Отечественные и иностранные студенты обучаются основам управления и финансирования здравоохранения, принципам организации маркетинговой деятельности, вопросам лекарственной безопасности, страховой медицины, кадрового обеспечения, оплаты труда и материального стимулирования медицинских работников.

В работе кафедры четко прослеживается профилактическая направленность, что соответствует Концепции реализации государственной политики формирования ЗОЖ населения Республики Беларусь на период до 2020 г. На кафедре организован и успешно функционирует учебно-методический и информационный кабинет ЗОЖ. На его основе студенты обучаются тради-

ционным навыкам формирования ЗОЖ, приобщаются к освоению здоровьесберегающих технологий и методологической основе комплексной профилактики социально значимой патологии.

С целью повышения качества учебного процесса и подготовки конкурентоспособных специалистов на рынке труда большое внимание уделяется профессиональному совершенствованию профессорско-преподавательского состава. Все сотрудники кафедры регулярно проходят обучение на курсах повышения квалификации.

Что касается самой преподаваемой дисциплины, то новая типовая учебная программа для высших учебных заведений по специальностям: 1-79 01 01 - Лечебное дело и 1-79 01 02 - Педиатрия в шестом разделе «Основы управления, планирования, экономики и финансирования здравоохранения» не содержит вопросов развития страховой медицины, добровольного и обязательного медицинского страхования, основ маркетинга. Перечисленные вопросы крайне необходимы для формирования профессиональной компетентности молодых специалистов. Поэтому образовательный компонент элективных курсов, на наш взгляд, удачно дополняет типовую учебную программу.

В связи со стремительным изменением мирового пространства отечественная система образования встает перед необходимостью всесторонней модернизации. В этом отношении интерактивным методам предстоит занять достойное место в медицинских университетах. В настоящее время сотрудниками кафедры ведется активная работа по внедрению системы дистанционного обучения «Moodle» [21]. При организации учебного процесса предпочтение отдается инновационным и, в частности, интерактивным методам обучения. Лекционный материал носит проблемный характер, а основная его часть преподносится в форме мультимедийных презентаций, в том числе на английском языке. На сайте УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» представлен весь необходимый инфор-

мационный и методический материал для отечественных и иностранных студентов.

При проведении лабораторных и практических занятий применяется метод анализа конкретных ситуаций (case-study) [22]. Метод ориентирован не столько на получение конкретных знаний, сколько на формирование профессиональной компетентности, умений и навыков мыслительной деятельности. Значительное внимание уделяется развитию способности к самообучению, смене парадигмы мышления, умению перерабатывать объемные массивы информации. Использование метода case-study в подготовке студентов позволяет повысить интерес к изучаемым дисциплинам, улучшить понимание экономических аспектов в системе здравоохранения, способствует развитию исследовательских, коммуникативных и творческих навыков принятия решений. Отличительной особенностью метода case-study является создание проблемной ситуации на основе фактов из реальной жизни. Студенты разбирают конкретные ситуации, заимствованные из практики здравоохранения.

На лабораторных занятиях хорошо зарекомендовали себя методы дискуссии и мозгового штурма. Дискуссия является активным методом, позволяющим научить студентов отстаивать свое мнение и слушать других. Предполагается, что из мышления рождается ответ на высказывание оппонента в дискуссии, поэтому разномыслие рождает дискуссию. Однако на практике дело обстоит как раз наоборот: спор, дискуссия рождает мысль, активизирует мышление, а в учебной дискуссии к тому же обеспечивается сознательное усвоение материала как продукта мыслительной переработки.

Метод мозгового штурма – это метод поиска идей, который проводится на занятии с участием студентов, для получения максимального количества вариантов решений предполагаемых проблемных ситуаций. В процессе занятия учитываются правила: количество высказанных идей важнее, чем их качество, принимаются во внимание не только идеи отдельных студентов, но

и групповые результаты, критика любых предложенных вариантов запрещена, фантазия не ограничивается. Эти правила необходимы для создания такой атмосферы, которая способствует свободному потоку мыслей без предубеждений и стеснений, когда полностью могут быть использованы преимущества групповой работы.

На кафедре поощряются и менее популярные в практике высшей школы методы обучения. Например, при изучении истории медицины студенты самостоятельно составляют тематические кроссворды.

Запланированные учебной программой средства формирования здорового образа жизни выполняются студентами в виде мультипликационных и короткометражных видеофильмов. Студенты не только создавали видеофильмы и видеоролики, но и сами выступали в роли интересных персонажей. Неоднократно средства ЗОЖ, подготовленные студентами на кафедре общественного здоровья и здравоохранения, занимали призовые места. Так, с 27 февраля по 20 мая 2012 года в университете проходил конкурс «Образ жизни, здоровье и успех» на лучший видеофильм, видеоролик, мультимедийную презентацию, лекцию, санитарный бюллетень, плакат, буклет, памятку по здоровому образу жизни, профилактике заболеваний и предупреждению негативных явлений. Для участия в конкурсе студентами университета было подготовлено более 400 видеороликов, мультимедийных презентаций, санитарных бюллетеней, плакатов, лекций и памяток для пациентов. На экспертную комиссию оргкомитетом было отобрано 30 мультимедийных презентаций, 7 видеороликов, 18 санитарных бюллетеней и плакатов. Студенты, занявшие 1, 2 и 3 места, награждены дипломами и премированы. Лучший видеоролик и две мультимедийные презентации демонстрировались на 20-ой Международной выставке-ярмарке «Медицина и здоровье», проходившей 23-26 октября 2012 г. в г. Минске.

Многие средства ЗОЖ используются при проведении санитарно-просветительной работы в организациях здравоохране-

ния города и в студенческих общежитиях. Во время летней производственной практики в организациях здравоохранения различных населенных пунктов Республики Беларусь студентами читаются популярные лекции и проводятся беседы с пациентами.

Особое внимание профессорско-преподавательский состав кафедры уделяет студенческой науке. Студенческие работы органично вписываются в научную тематику кафедры. В ряде случаев студенческая работа вырастает в дипломную работу, которая успешно защищается и создает основу для последующих научных разработок. В настоящее время УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» успешно реализует отдельные факультативные параметры Болонской декларации [23]. Продвижение в сторону международных стандартов профессионального образования активно поддержано кафедрой общественного здоровья и здравоохранения. В образовательный процесс на кафедре внедрена рейтинговая оценка знаний студентов и преподавателей, разработан УМК второй ступени высшего образования (магистратура) для специальности 1-79 80 23 «Общественное здоровье и здравоохранение», осуществляется подготовка магистрантов и аспирантов.

Заключение

Таким образом, как отечественное, так и зарубежное здравоохранение требует притока специалистов, способных противостоять негативным вызовам современного мира, успешно осуществлять реформаторские и управленческие функции, постоянно наращивать и моделировать свою профессиональную компетенцию. Такие требования, в свою очередь, ставят новые задачи перед системой образования, задействованной в процессе подготовки кадров для здравоохранения.

В связи с этим, качество преподавания дисциплины общественное здоровье и здравоохранение приобретает особую значимость, а сам процесс преподавания

нуждается в определенной коррекции и совершенствовании. Учитывая многолетний опыт работы кафедры и мировые тенденции развития здравоохранения, считаем целесообразным оптимизировать процесс преподавания по следующим направлениям:

- ориентировать профессиональную деятельность профессорско-преподавательского состава кафедры на усиление интегрирующей функции дисциплины «Общественное здоровье и здравоохранение» посредством проблемного изложения преподаваемого материала;

- ускорить освоение и внедрение в учебный процесс методов, соответствующих международным образовательным стандартам;

- усилить акцент на освещение вопросов менеджмента и финансирования здравоохранения, страховой медицины и различных видов медицинского страхования;

- углубить изучение мирового опыта модернизации систем здравоохранения;

- продолжить дальнейшую работу по развитию элективных курсов как неотъемлемой и положительно зарекомендовавшей себя методике подготовки отечественных и зарубежных специалистов;

- создать широкие возможности для самостоятельной и научной работы студентов, магистрантов и аспирантов с целью выявления и максимальной реализации их творческого потенциала.

Литература

1. Глобальный кризис как стимул перемен в здравоохранении. Сообщение 1. / М.М. Сачек, М.В. Щавелева, И.В. Малахова, Н.Е. Хейдец // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2011. – № 2. – С. 5–13.
2. Глобальный кризис как стимул перемен в здравоохранении. Сообщение 2. / М.М. Сачек, М.В. Щавелева, И.В. Малахова, Н.Е. Хейдец // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2011. – № 3. – С. 19–35.
3. Кучеренко, В.З. Кризис здравоохранения – диалектика решений: от «бизнеса на болезнях» и «медицинского коммунизма» к рентабельной экономике общественного здоровья / В.З. Кучеренко, Н.А. Кравченко, А.В. Рагозин // Экономика здравоохранения. – 2010. – № 3. – С. 5–16.

4. Обоснование потребности инвестиций в медицинские и организационные технологии / А.Н. Косинец, В.С. Глушанко, А.В. Плиш, [и др.] // Организационные технологии в системе здравоохранения XXI века / А.Н. Косинец [и др.]; под ред. А.Н. Косинца, В.С. Глушанко. – Витебск, 2006. – С. 50–68
5. Методика обоснования потребностей инвестиций в медицинские технологии: метод. рекомендации / Министерство здравоохранения Республики Беларусь; Витебский государственный медицинский университет; сост. В.С. Глушанко, А.В. Плиш, А.В. Матюшко, Н.А. Артеменко. – Витебск, 2004. – 40 с.
6. Щепин, О.П. Роль здравоохранения в формировании общественного здоровья / О.П. Щепин, В.Б. Белов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2007. – № 3. – С. 3–5.
7. Артёменко, Н.А. Социально-гигиенические характеристики пациентов в условиях совершенствования первичной медико-санитарной помощи в конкретной среде обитания / Н.А. Артёменко // Здоровье и окружающая среда. – 2009. – № 13. – С. 15–18.
8. Шарабчиев, Ю.Т. Общественное здоровье: роль социально-экономических факторов, финансирования здравоохранения, благосостояния / Ю. Т. Шарабчиев // Медицинские новости. – 2004. – № 8. – С. 58–68.
9. Огрызко, Е.В. Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения / Е.В. Огрызко, С.А. Леонов, Е.М. Секриеру // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2008. – № 4. – С.17–20.
10. Организационные технологии в системе здравоохранения XXI века / А.Н. Косинец [и др.]; под ред. А.Н. Косинца, В.С. Глушанко; Витеб. гос. мед.ун-т. – Витебск: ВГМУ, 2006. – 329с.
11. Алма-Атинская декларация (Принята Международной конференцией по первичной медико-санитарной помощи, Алма-Ата, 12 сентября 1978 года) // Европейское Региональное Бюро Всемирной Организации Здравоохранения [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/113875/E93944R.pdf. – Дата доступа: 22.02.2012.
12. Венедиктов, Д.Д. К 30-летию Алма-Атинской Конференции по первичной медико-санитарной помощи и принятия Декларации «Здоровье для всех» / Д.Д. Венедиктов // Здравоохранение: журнал для руководителя и главного бухгалтера. – 2009. – № 2. – С. 75–84.
13. Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks // World Health Organization 2009 [Electronic resource]. – Mode of access: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/Global_HealthRisks_report_full.pdf. – Date of access: 14.09.2010 г.
14. Отчет о Международном совещании по учету интересов здоровья во всех направлениях политики, Аделаида, 2010 г. // Всемирная организация здравоохранения, 2010 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/social_determinants/activities/Russian_Adelaides_statement_for_web.pdf. – Дата доступа: 30.12.2010 г.
15. Official Web Site of the World Health Organization [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.who.int/en>.
16. Направления стратегического развития здравоохранения Республики Беларусь на 2011–2015 гг.: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь, № 1730, утвержденный 14.10.2010 г. – Минск, 2010. – 36 с.
17. Официальный Интернет-портал Министерства здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.minzdrav.by.
18. Глушанко, В.С. Общественное здоровье и здравоохранение: учеб. пособие, 2-е изд., перераб. и доп. / В.С. Глушанко; под ред. В.П. Дейкало. – Витебск: ВГМУ, 2011. – 491 с.
19. Планирование, финансирование и ценообразование в здравоохранении: учебно-методическое пособие / Е.И.Ткачева, В.С.Глушанко, А.П. Грузневич, А.П. Тимофеева; под ред. В.П. Дейкало. – Витебск: ВГМУ, 2011. – 217 с.
20. Основы медицинской статистики: учебно-методическое пособие / В.С. Глушанко [и др.]; под общ. ред. В.С. Глушанко. – Витебск: ВГМУ, 2012. – 155 с.
21. Система дистанционного обучения Moodle [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.moodle.org>
22. Бекиш, Е.И.Использование кейсового метода при изучении системы управления организацией / Е.И. Бекиш, Е.Е. Манжур// Актуальные проблемы в изучении и преподавании общественно-гуманитарных наук (дисциплин): материалы 2-й Международной научной конференции. – Витебск, 2011. – С. 26–27.
23. Дедуль, М. И. Рейтинговая система оценки знаний студентов как один из факультативных параметров Болонского процесса / Дедуль М. И., Занько Ю. В. // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2012. – Т.11, - № 1. – С. 15 – 24.

Поступила 26.11.2012 г.

Принята в печать 03.12.2012 г.

© ЦЕРКОВСКИЙ А.Л., 2012

СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬ СТУДЕНТОВ И МОТИВАЦИЯ ДОСТИЖЕНИЯ

ЦЕРКОВСКИЙ А.Л.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра психологии и педагогики

Резюме. Целью исследования является изучение мотивации достижения как фактора, детерминирующего стрессоустойчивость юношей и девушек. У 107 студентов были исследованы взаимосвязи между мотивацией достижения и их стрессоустойчивости, а также влияние на эти взаимосвязи гендерного фактора. Выявлено преобладание мотивации достижения успеха при среднем уровне стрессоустойчивости. При этом данный вид мотивации доминирует у юношей. Преобладание мотивации достижения успеха в сочетании со средним уровнем стрессоустойчивости рассматривается нами как благоприятный фактор успешного обучения в вузе. Результаты проведенного исследования необходимы для создания психологической модели стрессоустойчивости, на основе которой можно будет осуществлять работу со студентами по осмыслению и преобразованию структуры стрессоустойчивости и факторов, обуславливающих ее.

Ключевые слова: мотивация достижения, стрессоустойчивость, гендер.

Abstract. The aim of this investigation is to study the achievement motivation as a factor that determines stress tolerance of boys and girls. The relationships between achievement motivation and stress tolerance, and the impact of gender factor on these relationships were studied in 107 students.

The predominance of success achievement motivation with an average level of stress tolerance was revealed. However, this kind of motivation is prevalent in boys. The predominance of motivation to succeed, coupled with an average level of stress tolerance is considered by us as a favourable factor of successful studying at a higher school. The results of the conducted study are necessary in order to create a psychological model of stress tolerance, on the basis of which it will be possible to carry out the work with students aimed at understanding and transformation of the structure of stress tolerance and the factors conditioning it.

Исследование мотивации достижения как потребностно-мотивационной составляющей личности студента является частью НИР кафедры психологии и педагогики.

Мотивация как движущая сила человеческого поведения занимает ведущее место в

структуре личности, пронизывая ее основные структурные образования: направленность личности, характер, эмоции, способности, деятельность и психические процессы.

Мотивация - это внутренняя детерминация поведения и деятельности, которая, конечно же, может быть обусловлена и внешними раздражителями, окружающей человека средой. Но внешняя среда воздействует на человека физически, в то время как мотивация - процесс психический, преобразовывающий внешние воздействия во внутреннее побуждение.

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра психологии и педагогики. Тел. раб.: 8 (0121) 27-06-50
– Церковский А.Л.

Становление субъекта деятельности, способного осознанно ставить жизненные цели и добиваться их, способного брать на себя ответственность за принятие решения, обусловлено той стратегией поведения, которая формируется в процессе социализации. Такую стратегию поведения обеспечивает мотивация достижения успеха, отражающая ценностное отношение индивида к себе как личности и субъекту деятельности [1].

Мотивация достижения успеха - это стремление к высоким результатам в деятельности. Человек, стремящийся достичь успеха, обладает сильной мотивацией достижения. Для одних достижение успехов в деятельности более важно, для других - менее. От того, какое значение человек приписывает достижениям в определенной области, зависит выбор той деятельности, которой он стремится заниматься.

Мотивацию достижения успеха определяют следующие факторы: стремление достигать высоких результатов (успехов), стремление делать все как можно лучше, выбор сложных заданий и желание их выполнить, стремление совершенствовать свое мастерство.

Человек с мотивацией достижения успеха настойчив в достижении целей; не довольствуется полученным результатом; что бы ни делал, пытается это выполнить лучше, чем раньше; для него главное в жизни - это переживание радости успеха вследствие достижения высоких результатов; склонен преследовать отдаленные цели; не довольствуется несложным заданием и легко доступными целями; склонен увлекаться работой, достигая все новых и новых целей (ощущая радость успеха). Таким образом, мотивацию на успех можно отнести к позитивной мотивации. При такой мотивации человек, начиная дело, имеет в виду достижение чего-то конструктивного, положительного. В основе активности личности лежит надежда на успех и потребность в достижении успеха.

Мотивация на неудачу относится к негативной мотивации. При данном типе мотивации активность человека является

потребностью избежать срыва, порицания, наказания, неудачи. Вообще в основе этой мотивации лежит идея избегания и идея негативных ожиданий. Начиная дело, человек уже заранее боится возможной неудачи, думает о путях избегания этой гипотетической неудачи, а не о способах достижения успеха [5].

При достаточно хорошо разработанном вопросе мотивации достижения проблема взаимосвязи мотивации достижения и стрессоустойчивости (СУ) остается актуальной. Как правило, акцентируется внимание на влиянии тревоги на успешность той или иной деятельности (в том числе учебной). Согласно исследованиям Х. Хекхаузена, Дж. Аткинсона, Д. МакКлелланда, существует связь между высоким уровнем личностной тревожности и тенденцией мотивации избегания неудачи, то есть избегание неудачи характерно для высокотревожных индивидов. Стремления к мотивации достижения при высоком уровне тревожности могут быть объяснены тем, что лицам, имеющим высокую тревожность, необходимы значимые результаты достижений в деятельности для уменьшения уровня личностной тревожности [6].

В нашем предыдущем исследовании мы установили, что студенты с высокой и средней СУ обладают умеренной ситуационной и личностной тревожностью, что указывает на важность и необходимость оптимального уровня тревожности при организации учебной деятельности самими студентами. У студентов с низкой СУ был выявлен высокий уровень ситуационной и личностной тревожности, что ещё раз подтверждает детерминирующий характер тревожности по отношению к СУ [7].

Целью настоящего исследования является изучение мотивации достижения как фактора, детерминирующего СУ юношей и девушек.

Методы

Нами было обследовано 107 студентов ВГМУ, из них 24 юноши (22,4%) и 83 девушки (77,6%); средний возраст на мо-

мент исследования составил $19,2 \pm 1,3$ года.

Для выявления СУ и её уровня использована «Методика для определения вероятности развития стресса» Дж.Тейлора в модификации Т.А. Немчина [3]. Тест содержит 50 утверждений с одним вариантом ответа: либо «да», либо «нет». Необходимо отметить только те утверждения, с которыми студент согласен. Если количество таких утверждений достигает 5-15, то прогнозируется высокая СУ; если число утверждений не превышает 25 - прогнозируется средний уровень СУ; если их число выше 25. У студента прогнозируется низкая СУ. Продолжительность тестирования - 15-30 минут.

Для исследования мотивации достижения использован опросник А.А. Реана «Мотивация успеха и боязнь неудачи» [2]. Методика содержит 20 вопросов. Отвечая на вопросы, необходимо выбрать ответ «да» или «нет». При затруднении необходимо вспомнить, что «да» объединяет как явное «да», так и «скорее да, чем нет». То же относится и к ответу «нет»: он объединяет явное «нет» и «скорее нет, чем да». Отвечать на вопросы следует быстро, не задумываясь надолго. Ответ, который первый приходит в голову, как правило, является и наиболее точным. За каждое совпадение ответа с ключом испытуемому дается 1 балл. Подсчитывается общее количество набранных баллов. Если количество набранных баллов от 1 до 7, то диагностируется мотивация на неудачу (боязнь неудачи). Если количество набранных баллов от 14 до 20, то диагностируется мотивация на успех (надежда на успех). Если количество набранных баллов от 8 до 13, то следует считать, что мотивационный полюс ярко не выражен. При этом можно иметь в виду, что если количество баллов 8, 9 - есть определенная тенденция мотивации на неудачу. Если количество баллов 12, 13 - имеется определенная тенденция мотивации на успех.

Результаты

Результаты исследования свидетельствуют о наличии определённой взаимосвязи, с одной стороны, между

показателями мотивации достижения и уровнем стрессоустойчивости; с другой стороны - между ними и гендерными показателями.

При анализе уровней стрессоустойчивости и показателей мотивации достижения (табл. 1) отмечается преобладание мотивации достижения успеха среди студентов со средним уровнем СУ. Так, низкий уровень СУ отмечается у 28,9% студентов ($p < 0,05$), высокий - у 52,8%, а средний уровень СУ - у 60,6%.

У студентов с низким уровнем СУ отмечается преобладание средней мотивации (57,9% против 39,4% - при средней СУ и 44,4% - при высоком уровне СУ) и мотивации избегания неудачи, при которой 13,2% студентов имеют низкую СУ ($p < 0,05$), 2,8% - высокую, а средний уровень СУ у исследуемых студентов вообще отсутствует.

При исследовании гендерных особенностей взаимосвязи уровней СУ и мотивации достижения (табл. 2) необходимо выделить преобладание мотивации достижения успеха у юношей с высоким уровнем СУ. Так, мотивация достижения успеха выявлена у 60% юношей и у 47,6% девушек, средняя СУ - у 57,1% юношей и 61,5% девушек, а низкий уровень СУ - у 50% студентов и 27,8% студенток.

Средняя мотивация наиболее выражена у юношей с низким уровнем СУ (50%) и наименее представлен в группе с высокой СУ (40%). У девушек, как и у юношей, средняя мотивация доминирует в группе с низкой СУ (58,3%). При этом, наиболее низкие показатели средней мотивации (38,5%) выявлено у девушек со средним уровнем СУ.

Что касается мотивации избегания неудач, то она не была выявлена среди юношей, а у девушек данная мотивация наиболее представлена в группе с низким уровнем СУ (13,9%, $p < 0,05$) и наименее - у девушек с высокой СУ.

Обсуждение

В основе обсуждения полученных результатов лежат представления о том, что

Таблица 1

Уровни СУ и показатели мотивации достижения (%)

Мотивация достижения Уровни СУ	Мотивация достижения успеха	Средняя мотивация	Мотивация избегания неудачи
Высокий	52,8	44,4	2,8
Средний	60,6	39,4	-
Низкий	28,9*	57,9	13,2*

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 2

Гендерные особенности взаимосвязи уровней СУ и мотивации достижения (%)

Мотивация достижения Уровни СУ	Мотивация достижения успеха		Средняя мотивация		Мотивация избегания неудачи	
	Юноши	Девушки	Юноши	Девушки	Юноши	Девушки
Высокий	60,0	47,6	40,0	47,6	-	4,8
Средний	57,1	61,5	42,9	38,5	-	-
Низкий	50,0	27,8	50,0	58,3	-	13,9*

Примечание: * – $p < 0,05$.

мотив достижения связан с продуктивным выполнением деятельности [1], а мотив избегания неудачи - с тревожностью и защитным поведением [9].

По мнению Луцковой Л.Н. и Русиной Н.А., высокая успеваемость студентов медицинского вуза связана с мотивацией достижения успеха. При этом данная мотивация преобладает у юношей [4].

В нашем исследовании преобладание мотивации достижения успеха отмечается у студентов со средним уровнем стрессоустойчивости (табл. 1). Это может свидетельствовать о том, что одним из важных условий для продуктивной учебной деятельности студентов является средний уровень СУ. Данное условие успешного обучения может быть результатом сбалансированного межполушарного, корково-подкоркового, межанализаторного

взаимодействия на биологическом («физиологическая канва» по И.П. Павлову) уровне организации организма студента. Это, в свою очередь, может найти в ряде случаев свое отражение в «психологическом узоре» (И.П. Павлов). Так, в предыдущих наших исследованиях были получены статистически значимые показатели среднего уровня СУ у студентов-экстравертов, а также у студентов с умеренной ситуативной и личностной тревожностью [7, 8].

Преобладание мотивации избегания неудачи у студентов с низким уровнем СУ также согласуется с представлениями о ее связи с тревожностью, защитным поведением и их негативном влиянии на успешность учебной деятельности [7, 9].

Анализ гендерных особенностей взаимосвязи уровней СУ и мотивации дости-

жения выявил преобладание мотивации достижения успеха у юношей с высоким уровнем СУ. У девушек мотивация достижения успеха связана со средней СУ. При этом наиболее ярко выражена тенденция снижения мотивации достижения (от мотивации достижения успеха к мотивации избегания неудачи) у студенток с низким уровнем СУ.

Данные закономерности позволяют предположить, что студенты-юноши располагают большими возможностями для успешной реализации себя в учебной деятельности. Это касается как «физиологической цены», так и психологических затрат на достижение положительного результата учебной деятельности.

Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать ряд выводов.

1. Мотивация достижения успеха у студентов-медиков преобладает при среднем уровне СУ. Её можно рассматривать как благоприятный фактор успешного обучения в вузе. Мотивация избегания неудачи значимо связана с низким уровнем СУ.

2. У студентов-юношей мотивация достижения успеха связана с высоким уровнем СУ, а у студенток - со средней СУ. У девушек наиболее ярко выражена связь между снижением мотивации достижения (от мотивации достижения успеха к мотивации избегания неудачи) и низким уровнем СУ. Студенты-юноши располагают большими возможностями для успешной реализации себя в учебной деятельности

3. Результаты исследования можно использовать в работе психологической службы, а также в учебном и воспитательном процессе ВГМУ.

Литература

1. Зверева, Р.Г. Психологические детерминанты развития мотивации достижения успеха у студентов: дис. ... канд. психол. наук: 19.00.07 / Р.Г. Зверева. - Пятигорск, 2010. - 200 с.
2. Ильин, Е.П. Психология индивидуальных различий / Е.П. Ильин - СПб.: Питер, 2004 - 701 с.
3. Каменюкин, А.Г. Антистресс-тренинг / А.Г. Каменюкин, Д.В. Ковпак. - СПб.: Питер, 2008. - 224 с.
4. Луцкова, Л.Н., Русина, Н.А. Исследование факторов, влияющих на учебную мотивацию студентов медицинского вуза / Л.Н. Луцкова, Н.А. // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. [Электронный ресурс]. - 2012. - N 1. - Режим доступа: <http://medpsy.ru>. - Дата доступа: 13.09.2012.
5. Реан, А.А. Психология изучения личности / А.А. Реан. - СПб: Изд-во Михайлова В.А., 1999. - 288 с.
6. Хеккхаузен, Х. Мотивация и деятельность / Х. Хеккхаузен. - СПб: Питер; М.: Смысл, 2003. - 860 с.
7. Церковский, А.Л. Личностные детерминанты стрессоустойчивости студентов / А.Л. Церковский // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2011. - Т. 10. - № 4. - С. 180-185.
8. Церковский, А.Л. Особенности темпераментных свойств личности как факторов стрессоустойчивости студентов медицинского вуза / А.Л. Церковский // Вестник фармации. - 2012. - № 1. - С. 89-93.
9. Якуб, А. С. Связь тревожности с мотивацией достижения успеха и избегания неудач / А.С. Якуб // Молодой ученый. - 2011. - №9. - С. 174-180.

Поступила 15.11.2012 г.
Принята в печать 03.12.2012 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ В ОККУПИРОВАННОМ ВИТЕБСКЕ В РАССКАЗАХ ОЧЕВИДЦЕВ И ДОКУМЕНТАХ

КУЗЬМЕНКО Т.В., ШМАКОВ А.П., ЗУЕВ Н.Н.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии

Резюме. Годы изменяют и стирают в памяти события Второй мировой войны. Уходят из жизни свидетели тех лет. Настоящая работа основана на воспоминаниях очевидцев и документах специальных изданий о войне. С 28 июня по 11 июля 1941 года длилась оборона Витебска. Многие жители эвакуировались или погибли. К 1943 году в городе осталось 33 тысячи из 180 тысяч довоенных жителей. На оккупированной территории резко сократилось число лечебных учреждений и медицинских работников. Ценой героических усилий оставшихся медиков Мурашко-Махнова, Окулович, Журиной, Богдановой, Прудковской и др. медицинская помощь жителям оккупированного Витебска продолжала оказываться. Восстановление и развитие медицинской службы в освобожденном городе связано с именами Денисовой, Лызикова, Биркан, Соболевской, Наместникова и многих других. Вечная им память.

Ключевые слова: Вторая мировая война, Витебск.

Abstract. Years change and obliterate the events of the Second World War. The witnesses of those events die. This work is based on the recollections of witnesses and documents of special editions about the war. The defense of Vitebsk lasted from the 28th of June till the 11th of July 1941. Many residents were evacuated or perished. By 1943 the city had 33,000 out of 180,000 inhabitants of the pre-war period. The number of hospitals and medical staff dramatically reduced on the occupied territory. Medical aid was still provided to the citizens of occupied Vitebsk at the cost of heroic efforts of the remaining physicians Murashko-Makhnov, Okulovich, Zhurinskaya, Bogdanova, Prudkovskaya and others. Restoration of medical service in the liberated city and its further development are connected with the names of Denisova, Lyzikov, Birkan, Sobolevskaya, Namestnikov and many others. May their memory live for ever.

С каждым годом мы все больше узнаем о прошедшей войне. Отыскиваются новые документы, рассекречиваются старые, доступными становятся архивы, изменяются оценки событий.

Приходится признать, что, несмотря на усилия современных историков, достоверную картину Великой Отечественной войны создать так и не придется потому,

что с каждым годом все меньше остается в живых тех, кто пережил, перестрадал ее, кто в свое время, в силу многих причин, не мог рассказать того, что можно рассказать сегодня. Но именно их искренние рассказы придают эмоциональную, живую окраску официальным документам, а порой являются единственным источником информации о каком-либо событии той поры.

Цель исследования: на основании рассказов очевидцев, с которыми авторы настоящей статьи были знакомы лично, а также используя документы, опубликованные в специальных изданиях, но редко цитируемые в СМИ [2, 6, 10], мы хотим рассказать

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии. Тел.: 8 (0212) 47-77-74 – Шмаков А.П.

широкому кругу читателей и, прежде всего молодежи, о страшных годах фашистской оккупации г. Витебска 1941-1944 гг.

25 июля 1941 года, в сорок третий день войны, генерал-полковник Гальдер записывает в свой дневник важное признание генерала-фельдмаршала Браухича: «Своеобразие страны и своеобразие русских придает компании особую специфику. Первый серьезный противник» [8]. Никто не решится оспаривать широко известный факт, что в любой войне основную часть человеческих потерь составляет гражданское население, и прежде всего самая уязвимая часть – дети женщины, старики. Массовое уничтожение мирного населения в Белоруссии придает особенно зловещий смысл словам Браухича о «серьезности противника». Гитлеровцы планировали поселить на территории нашей области 20000 немецких колонистов, каждому из которых было положено иметь 2 раба-белоруса. Участь остальных витебчан известна: в области погиб каждый третий.

Наш город так же, как и другие города и села Белоруссии, был оккупирован гитлеровцами на второй месяц войны. Оборона Витебска с 28 июня по 11 июля 1941 года унесла много жизней, но город отстоять не удалось. Перед самым приходом фашистов начальник вокзала вышел к беженцам, в огромном количестве скопившимся в здании, и сказал, что последняя железнодорожная ветка на восток отрезана. Спаситься еще можно было, используя проселочные дороги, и люди побежали. Улица имени Кирова тогда была значительно уже, чем сейчас, в тот день по обеим сторонам стояли две сплошные стены огня. Женщины, дети, старики бежали к еще не взорванному Кировскому мосту. На людях загоралась одежда, загорались волосы у женщин, в воздухе сплошной дым и гарь, а с неба раздавался безжалостный гул немецких самолетов [8, 9].

Об этом дне Татьяна Андреевна Авдеева, бывшая медсестра инфекционной больницы, знает из рассказов своей матери. Ее, тогда двухлетнюю девочку, мама вынесла на руках из горящего города. Но в этом безумном бегстве от смерти потеря-

лись и уже никогда не нашлись бабушка и молоденькая тетя Татьяны Андреевны.

До сих пор невозможно учесть число гражданских жертв при обороне Витебска с 28 июня по 11 июля 1941 года. Известно только, что в 1943 году в городе осталось 33 тысячи из 180 тысяч довоенных жителей.

«Новый порядок» на оккупированных землях немцы устанавливали через институт так называемых городских управ. В Витебской управе к 1942 году функционировали 13 отделов, в том числе и охраны здоровья, а в 1943 году – всего 3, но отдела здравоохранения уже не было [8]. Очевидно, лечить стало некого и некому.

Между тем, из материалов оккупационной прессы известно, что за октябрь – декабрь 1941 года обслужено 51 960 человек, при этом истрачено около 2 тысяч рублей на человека (1 марка в то время эквивалентна 10 советским рублям). Ни у кого не вызывает сомнения лживость этой информации. По-видимому, редактор газеты «Новый путь» именно поэтому был казнен партизанами в 1942 году [2].

Вместе с тем охране здоровья жителям города, пусть и не в таких мифических масштабах, всё-таки уделялось внимание, так как фашисты серьезно опасались вспышек эпидемий в своем тылу.

В годы оккупации в Витебске работали 4 больницы, 1 поликлиника, 4 амбулатории и 2 аптеки. Казалось бы, что для лечения значительно сократившегося населения этого было достаточно. Однако в условиях катастрофического дефицита медикаментов, медицинских инструментов, инвентаря и продовольствия (и это признавали сами оккупанты) медицинское обслуживание не могло быть полноценным [8]. Кстати, лечение в этих медицинских учреждениях было платным, разумеется, в пользу оккупантов.

Медицинское обслуживание в основном осуществляли оставшиеся в городе 29 врачей. Большинство из них явились основой 4 подпольных групп. Практически все они погибли к 1943 году в застенках гестапо, и медицинскую помощь оказывать было уже некому. Одна из явочных квартир подпольщиков находилась по нынешней улице

Ленина, 18, рядом с детской больницей, недалеко от виселицы на Ратушной площади и расстрельного Духовского оврага [2, 3].

Подпольные группы врачей, студентов мединститута, медсестер снабжали лекарствами, медицинскими инструментами, перевязочным материалом партизанские отряды, остро нуждающиеся в самом необходимом. По подпольным медицинским справкам медики-подпольщики спасли много военнопленных и переправили в партизанские отряды. Удалось освободить от угона в Германию часть мирных жителей Витебска [4, 7, 8].

В городе и окрестностях действовали группы подпольщиков-медиков Мурашко-Махнова, Околович, группа Журинской, Богдановой. Много медицинских работников было и в партизанских отрядах [4, 7, 8, 9].

Елена Петровна Сушко, профессор, зав. кафедрой педиатрии ВГМИ назвала оккупацию «лишением человеческих достоинств у людей». В годы войны 16-летняя Елена Петровна была разведчицей и взрывником в партизанском отряде им.Рокоссовского, на себе испытала методы воздействия фашистской идеологической машины и фашистскую жестокость [10].

Вот что рассказал нам Владимир Иванович Григорьев, организатор и первый заведующий детским травматологическим отделением, детской больницы г.Витебска.

«Я мало помню из того времени. Ни бомбежек, ни пожаров, ни даже голода, был слишком мал. Мне запомнился всего один эпизод, он навсегда остался в моей детской памяти. Мы с мамой жили в подвале дома на ул. Ленина (сейчас это старое кирпичное здание оборудовано под клуб игровых автоматов). Однажды я возился с игрушкой какой-то на земле. Проходящий мимо немецкий солдат без всякой видимой причины пнул меня сапогом, да так сильно, что я отлетел к крыльцу и больно ударился о ступени. Спасло меня то, что мама оказалась рядом, схватила и унесла меня подальше от глаз этого солдата. Я хорошо помню, что на нем не было черной формы. Обыкновенный немец. Обыкновенный фашист».

Дополним рассказ Владимира Ивановича цитатой из книги Пауля Шрадера «Дневник немецкого солдата» [6].

...Эсэсовец слез с лошади, а сам подошел к одной из повозок и приподнял тент... он обнаружил постороннее живое существо. К сиденью был привязан закутанный в одеяло ребенок... Унтер-штурмфюрер заорал на солдата:

- Это еще что такое?

- Ребенок, господин унтер-штурмфюрер.

- Я спрашиваю, чей это ребенок?

- Бездомный, господин унтер-штурмфюрер. Мы его нашли и прихватили с собой.

Лейтенант эсэсовских войск схватился за пистолет.

- Значит, это русский ребенок?

- Так точно, господин унтер-штурмфюрер.

- Проклятая немецкая сентиментальность! – сказал он и выстрелил ребенку в голову.

...Я почувствовал, как у меня горят подошвы ног. Горячая и холодная волна прокатилась по всему телу. Пожилой солдат-связист вытащил ноги и обрезал постромки, державшие мертвого ребенка...

Это произошло в октябре 1941 года, на дороге между Витебском и Полоцком, где у переправы скопилось много машин, повозок, воинских частей фашистов. П.Шрадер в тот день вез в Полоцк отчет о работе эвакогоспиталя.

Кёрнер-Шрадер Пауль, унтер-офицер санитарной роты вермахта, родился в Германии в 1900 г. В 1939 г. призван в действующую немецкую армию. Прошел поработавшую Польшу, сожженную Белоруссию, два года служил в Витебске в эвакогоспитале для немецких солдат. В зашифрованном виде писал дневники, сумел их сохранить, после войны на основе этих дневников написал пронзительную по искренности книгу «Рыцари похода на восток» (в русском переводе «Дневник немецкого солдата» [9]).

Витебску посвящается несколько глав книги Пауля Шрадера, они являются бесценным источником для местных историков. Далеко не о каждом оккупированном

городе мы имеем сведения, так сказать, с другой стороны, и за это мы должны быть бесконечно благодарны этому немцу по крови, но гуманисту по убеждениям.

Н.И. Дорофеев посвятила целую главу своей книги «Витебское подполье» Паулю Шрадеру. Рискуя своей жизнью, жизнью своих оставленных в Германии детей и жены, он помогал, чем мог, нашему городу [2]. В личной беседе Н.И. Дорофеев рассказала нам, что ей посчастливилось познакомиться с дочерью Шрадера, приехавшей в конце 70-х годов в Витебск из ГДР по приглашению администрации города. К сожалению, к этому времени Пауль Шрадер умер, так и не узнав, что одна из улиц в Витебске названа его именем.

Еще несколько цитат из книги Шрадера:

...«Осенним вечером мы добрались до Витебска. Разгрузка была назначена на следующий день. Ночью боялись нападения партизан. Спотыкаясь в полутьме, с автоматами наготове, мы с Рейнике шли по разрушенному городу. Разбитые танки, мотоциклы, изуродованные машины, мебель из разоренных домов, разлагающиеся трупы. «Такая пустыня, Карл. Ни единой души...» - мрачно изрек Рейнике»...

...«Рядом с военно-полевым судом – кинотеатр. На нем висит плакат на русском языке: «Только для немецких солдат». Кто-то углем зачеркнул «солдат» и четко вывел: «грабителей». И это рядом с военно-полевым судом!»... (речь идет о кинотеатре «Спартак»).

...«За школой ветврачей на поросшей соснами высотке врыты в землю высокие колья. Там – стрельбище «отряда вознесения на небо»... (здесь П.Шрадер рассказывает об овраге за ветинститутом, где массовые расстрелы оборвали жизнь тысячам военнопленных и жителей Витебска. Духовской овраг (в районе летнего амфитеатра), Иловский овраг – это тоже братские могилы»...

...«Солдаты сооружали виселицы, воздвигнутые на площади. На одной уже кто-то висел... И вдруг я впал в страшную апатию, почти в бессознательное состояние. Передо мной висел глухонемой»... (Этого человека, глухонемого, Пауль знал

лично, он работал на хозяйственной службе эвакогоспиталя. В Витебске в разных частях города стояли 4 виселицы. Одна из них – перед ратушей, возможно, именно об этой виселице и писал П.Шрадер.)

Паулю Шрадеру пришлось побывать и в концлагерях Витебска, там он отбирал пленных для работы в госпиталях. Кстати, одному из них по поддельной справке Шрадер помог бежать. Своими глазами он видел все, что творили его соотечественники на этих фабриках смерти. После безостановочной работы в госпитале, крови и отчаяния, всего увиденного и пережитого в Витебске зимой 1943 года П.Шрадер заболел, его отправили лечиться в Вильнюс.

«Я, кажется, действительно схожу с ума. У меня началось какое-то ужасное заболевание, меня пугает малейший шорох и всюду чудится трупный запах. Я часто вижу глухонемого на виселице. На меня не действуют самые сильные наркотики. Во рту вкус металла и крови. Мне чудится, будто я сам на виселице, а палач затягивает на мне веревку».

Нервные потрясения, пережитые гражданским населением во время оккупации, не только не лечились, но даже и не фиксировались пунктуальными немцами. Особенно страдали дети. В оккупированном Витебске не было ни одного пункта, где оказывалась бы медицинская помощь детям. Если у детей-славян оставался все-таки шанс выжить, то дети-цыгане, дети-евреи истреблялись все до единого. Причем экономные изверги во время массовых расстрелов пули на детей не тратили, их живыми сбрасывали в адские рвы.

Новая детская больница, построенная в 1940 году, была разрушена, а о беспризорных детях никто не заботился [8].

И все же в Витебске было одно медицинское учреждение, о котором оккупанты регулярно проявляли заботу. Это детский дом №2, располагавшийся в районе сегодняшнего мемориала на площади Победы. Детей не успели эвакуировать, здесь осталось 40 мальчиков и 22 девочки, все моложе 6 лет. Немцы выделяли на одного ребенка в день 5 рублей 40 копеек, на которые можно было

купить всего пол-литра молока [6]. За детьми присматривала Екатерина Андреевна Прудковская, пожилая женщина шестидесяти лет. За спасение детей после войны она получила правительственную награду [3]. Фашисты использовали детей в качестве доноров, чем и объяснялась их «забота». В мае 1944 года, перед штурмом города нашими войсками, фашисты вывезли из Витебска 5,5 тысяч мирного населения, в том числе и 3 тысячи детей до семи лет. Тифозных больных немцы намеренно оставляли в прифронтовой полосе с целью заражения бойцов Советской Армии. Узников поместили в концлагерь в лесу, в районе станции «Крынки», заминировав подходы к нему. Погибло много советских солдат, пытавшихся спасти заключенных [8].

После освобождения Витебска 26 июня 1944 года перед уцелевшими жителями, администрацией города, в том числе и медицинской службой, встала труднейшая задача по восстановлению города, лежавшего в развалинах. 93% зданий были непригодны для эксплуатации [1, 5, 8]. Вспышка эпидемий была настолько реальной, что 9 июля 1944 года была создана чрезвычайная комиссия для решения этой неотложной проблемы [1].

Валентина Антоновна Соболевская, выпускница первого послевоенного набора мединститута, впоследствии заведующая отделением новорожденных Витебской областной детской больницы, рассказала: «Вышла из вокзала, город, конечно, не узнать, да и не было его, города нашего. Меня поразило то, что на каждом шагу, пока я шла до деканата, попадались какие-то ямы, заполненные водой в зеленой раскраске. Ни машин, ни знаменитого витебского трамвая не было слышно. Слышно было только кваканье лягушек по всему городу. Я не сразу поняла, что ямы эти – либо воронки от бомб, либо все, что осталось от домов: подвалы с водой и лягушками. Деканат вновь открывшегося в сентябре 1946 года мединститута находился в здании бывшей музыкальной школы. В войну это было самое страшное место: здесь располагалось гестапо».

Детей-сирот нигде было размещать,

их приняла соседняя Смоленская область. Но уже к 1946 году был открыт первый детский дом, директором которого стал Н.И. Наместников [3].

Его дочь, В.Н. Наместникова, врач по профессии, рассказала, что отца своего она редко видела дома: до войны – главврач детской больницы, во время войны – начальник эвакогоспиталя, а после войны Н.И. Наместников практически жил в детском доме, отдавая всю свою энергию и любовь детям-сиротам. Мария Владимировна Денисова, известный и уважаемый человек в нашем городе, во время войны была в партизанском отряде под началом П.М. Машерова. Возглавляла в послевоенные годы отдел здравоохранения Витебска. Мы имели честь быть лично знакомыми с этой замечательной женщиной. О той огромной работе, которая легла на ее плечи, она, с присущим ей юмором, коротко сказала: «У меня было всего две задачи: одна глобальная – не допустить вспышки эпидемий в городе, а вторая локальная – добыть коровку сосок для роддома».

Витебск освободили в июне 1944 года, а уже в августе из эвакуации была вызвана Мария Семеновна Москова, в сентябре 1944 года она возглавила открывшуюся детскую больницу [3]. Валентина Антоновна Соболевская вспоминает, что материальная база больницы была катастрофически недостаточной: печное отопление, воду носили ведрами из колонки, нехватало медикаментов, инструментов, белья. Мария Семеновна, потерявшая на войне сына, всю себя отдала детям, вникая не только в лечебные, но и бесчисленные хозяйственные вопросы.

В 1947 г. открылась кафедра педиатрии Витебского медицинского института. Галина Наумовна Перцова, детский врач послевоенных лет, выделила одну маленькую деталь: единственным источником знаний, при нехватке пособий и учебников, были лекции. Но их далеко не всегда удавалось записать: не было тетрадей. Писали... на газетах, между строчек перьевыми ручками, разрывавшими тонкую газетную бумагу. Детская смертность в первые послевоенные

годы была очень высокой, это отражено в документах [3, 8], об этом рассказывал и М.Г. Жолнеровский, студент нашего медицинского института, ушедший на войну с 5-го курса, встретивший Победу в Берлине. Возвратившись в Витебск, он стал патологоанатомом, хирургом работать не позволяло серьезно подорванное на войне здоровье. Патологоанатомическую службу, как рассказывал Михаил Григорьевич Жолнеровский, приходилось организовывать с нуля.

Дети умирали от туберкулеза, менингита, крупозной пневмонии и просто от истощения. Фронтальной хирург Р.Д. Биркан, заведующая детским хирургическим отделением, и после войны лечила, оперировала больных с диагнозом «раны военного времени». Только теперь это были дети, подрывавшиеся на минах. Война добивала тех, кто выжил.

И все-таки, благодаря тем людям, о которых мы рассказали, и сотням тех, кого, к сожалению, мы не знаем, были спасены наши дети, спасен город, о котором американская комиссия сделала заключение: «Мертвый город. Витебск восстановить невозможно» [8].

Прошло 66 лет после победы. Стали взрослыми внуки и правнуки участников войны, а сами они, в большинстве своем, ушли в вечность.

Слишком большая цена была заплачена за наше благополучие. Мы не имеем права забывать этих людей, их жизнь – жизнь, которую без преувеличения можно назвать подвигом.

*«Vestiga semper adora»
«Всегда помни о прошедшем»*

Литература

1. Белов, С.И. «Ликвидация тяжелых последствий оккупации Витебской области (1943-1944 г.)» / С.И. Белов // Подвигу народа в Великой Отечественной войне – память и благодарность потомков: материалы науч.-практ. конф. студентов и сотрудников ВГМУ, посвящ. 60-летию Победы в Великой Отечественной войне – память и благодарность потомков: материалы науч.-практ. конф. студентов и сотрудников ВГМУ, посвящ. 60-летию Победы в Великой Отечественной войне / редкол.: А.Н. Косинец [и др.]. – Витебск, 2005. – С. 52-54.
2. Витебск: Энциклопедический справочник / редкол.: Шамякин И. П. (гл. ред.) [и др.]. – Минск.: БелСЭ им. П. Бровки, 1988. – 408 с.
3. Витебский государственный медицинский университет / редкол.: А.Н. Косинец (гл. ред.) [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2004. – 547 с.
4. Гинзбург, Б.Л. Ими может гордиться наш университет / Б.Л. Гинзбург // Подвигу народа в Великой Отечественной войне – память и благодарность потомков: материалы науч.-практ. конф. студентов и сотрудников ВГМУ, посвящ. 60-летию Победы в Великой Отечественной войне / редкол. А.Н. Косинец [и др.]. – Витебск, 2005. – С. 100-106.
5. Исакова, М.С. Организация мероприятий по ликвидации очагов инфекционных заболеваний при освобождении Белоруссии в годы Великой Отечественной войны / М.С. Исакова, С.М. Логвиненко // Подвигу народа в Великой Отечественной войне – память и благодарность потомков: материалы науч.-практ. конф. студентов и сотрудников ВГМУ, посвящ. 60-летию Победы в Великой Отечественной войне / редкол. А.Н. Косинец [и др.]. – Витебск, 2005. – С. 84-89.
6. Кернер-Шрадер, П. Дневник немецкого солдата / П. Кернер-Шрадер. – М.: Воениздат, 1961. – 272 с.
7. Короткина, В.Л. Падпольная дзейнасць супрацоўнікаў і студэнтаў Віцебскага дзяржаўнага медыцынскага інстытута ў гады Вялікай Айчыннай вайны ў Віцебску / В.Л. Короткина // Подвигу народа в Великой Отечественной войне – память и благодарность потомков: материалы науч.-практ. конф. студентов и сотрудников ВГМУ, посвящ. 60-летию Победы в Великой Отечественной войне / редкол.: А.Н. Косинец [и др.]. – Витебск, 2005. – С. 62-65.
8. Память «Витебск» / редкол. Пашков Г.П. (гл. ред.) [и др.]. – Минск: Беларус. энциклопедия, 2000. – 2 т.
9. Пахомов Н.И. Витебское подполье / Н.И. Пахомов, Н.И. Дорофеев, Н.В. Дорофеев. – Минск: Беларусь, 1969г. – 238 с.
10. Сушко, Е.П. Жизнь в тылу врага / Е.П. Сушко // Подвигу народа в Великой Отечественной войне – память и благодарность потомков: материалы науч.-практ. конф. студентов и сотрудников ВГМУ, посвящ. 60-летию Победы в Великой Отечественной войне / редкол. А.Н. Косинец [и др.]. – Витебск, 2005. – С. 40-43.

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.

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.

Объем научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другое), что соответствует 8 страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками. Краткие сообщения – 3 страницы, обзор литературы – 15 страниц.

В редакцию направляются два экземпляра рукописи. Размеры полей: сверху – 2,5 см; снизу – 2,5 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Текст статьи и графические файлы иллюстраций необходимо представить на дискете 3,5 дюйма стандартного формата. При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word. При этом запрещается использование жирного шрифта и курсива.

Рукописи статей представляются на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке).

Каждая полноразмерная статья должна включать следующие элементы:

- аннотацию;
- фамилию и инициалы автора (авторов) статьи, ее название;
- введение;

- основную часть, включающую разделы «Методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение»;
- заключение, завершаемое четко сформулированными выводами;
- список использованной литературы.

Название статьи должно отражать основную идею выполненного исследования, быть по возможности кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; фамилии и инициалы всех авторов, их место работы, а также почтовый адрес и телефоны всех авторов; сокращенный вариант названия статьи (не более 40 знаков); ключевые слова (не более 6) для составления указателя.

Аннотация на русском и английском языках (100-150 слов) должна содержать: вводную часть, краткое описание методов, результатов исследования и заключение, а также ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования в аннотациях к журналам отдельно от статьи. В аннотации на английском языке обязательно указываются название статьи, фамилия и инициалы авторов на английском языке.

В разделе «Введение» 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. Во введении следует избегать специфических понятий и терминов. 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.

Основная часть статьи должна содержать описание методики, аппаратуры, объектов исследования и подробно освещать содержание исследований, проведенных автором (авторами). Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Основная часть статьи может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками) и содержать анализ последних публикаций, посвященных решению вопросов, относящихся к данным подразделам.

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. Размер присылаемых рисунков должен быть выбран с учетом их уменьшения в тексте вдвое-втрое. Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм. Размеры рисунков не должны превышать 24х40 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. Копии рисунков и фотографий для второго и третьего экземпляров статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками.

Каждая таблица должна быть отпечатана на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений.

В разделе «Заключение» должны быть в сжатом виде сформулированы основные

полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения и четко сформулированы выводы. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Размерность величин должна быть выражена в единицах Международной Системы (СИ), однако при необходимости в скобках после единиц измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список располагается в конце текста, ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1], [2]).

Список включает работы отечественных и зарубежных авторов. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не рекомендуются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

Желательно использовать общепринятые сокращения.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается. Статьи принимаются только с визой руководителя и обязательно при наличии экспертного заключения о возможности опубликования материалов в печати и других средствах массовой информации.

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

Подписано в печать 03.12.2012 г. Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 13,95

Тираж 100 экз. Заказ №

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный медицинский университет».

Лицензия ЛИ № 02330/0549444 от 08.04.09.

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете.

210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.