



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

# ВЕСТНИК

## Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый  
научно-практический журнал

**Vestnik of Vitebsk State Medical University**

Peer-reviewed scientific-practical journal



**2021**  
**Том 20**  
**№3**  
**(май-июнь)**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

# ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 20

№3 (май-июнь)

2021

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

Рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 2002 году. Периодичность – 6 раз в год.

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

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

**Главный редактор:**

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

**Редакционная коллегия:**

Алексанин С.С. – д.м.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;  
Бекиш В.Я. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Глушанко В.С. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Жданова О.Б. – д.б.н., профессор, г.Киров, Россия;  
Жебентяев А.И. – д.ф.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Карпук И.Ю. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Козловский В.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Коневалова Н.Ю. – зам. главного редактора, д.б.н., профессор,  
г.Витебск, Беларусь;  
Конорев М.Р. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Луд Н.Г. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Лысенко О.В. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Наркевич И.А. – д.ф.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;  
Пиманов С.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Семенов В.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Снежицкий В.А. – д.м.н., профессор, г.Гродно, Беларусь;  
Сучков И.А. – д.м.н., доцент, г.Рязань, Россия;  
Сушков С.А. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;  
Усович А.К. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь.

**Редакционный совет:**

Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Алексеенко Ю.В. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;  
Бяловский Ю.Ю. – д.м.н., профессор, г. Рязань, Россия;  
Власов Т.Д. – д.м.н., профессор, г.С.-Петербург, Россия;  
Генералов И.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Клочкова С.В. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;  
Львов А.Н. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;  
Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Никитюк Д.Б. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;  
Осочук С.С. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Пискун Д.В. – к.м.н., г.Херизау, Швейцария;  
Рубникович С.П. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;  
Сиврев Д.П. – д.м.н., профессор, г.Стара Загора, Болгария;  
Таганович А.Д. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;  
Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь.

**Секретариат:**

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

Адрес редакции: 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. +375 (212) 33-90-95, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: [vestnik.vsmu@tut.by](mailto:vestnik.vsmu@tut.by)  
Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь, свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.

© Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, 2021

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

# V E S T N I K

## of Vitebsk State Medical University

(Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta)

**Vol. 20**

**No. 3 (May-June)**

**2021**

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

Peer-reviewed scientific-practical journal. Founded in 2002. Frequency – 6 times per year.  
The founder and publisher – Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»

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

**Editor-in-chief:**

Shchastniy Anatoliy Tadeushevich – PhD, MD (Medicine), professor.

**Editorial board:**

Aleksanin S.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;  
Bekish V.Ya. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Glushanko V.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Gorodetskaya I.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Zhdanova O.B. – PhD, MD (Biology), professor, Russia;  
Zhebentyaev A.I. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Belarus;  
Karpuk I.Y. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Kozlovskiy V.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Konevalova N.Yu. – PhD, MD (Biology), professor,  
deputy editor-in-chief, Belarus;  
Konorev M.R. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Lud N.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Lysenko O.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Narkevich I.A. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Russia;  
Pimanov S.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Semenov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Snezhitskiy V.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus  
Suchkov I.A. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Russia;  
Sushkov S.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;  
Usovich A.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus.

**Editorial council:**

Adaskevich V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Alekseyenko Yu.V. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;  
Byalovsky Yu.Yu. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;  
Vlasov T.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;  
Generalov I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Klochkova S.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;  
Lvov A.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;  
Myadelets O.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Nikityuk D.B. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;  
Osochuk S.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Piskun D.V. – PhD (Medicine), Switzerland;  
Rubnikovich S.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Sivrev D.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Bulgaria;  
Tahanovich A.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Yupatov G.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus.

**Secretariate:**

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

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

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

© Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, 2021

## СОДЕРЖАНИЕ

### Обзор

**Плотников Ф.В., Мовсесян Н.А., Лептеева Т.Н., Торосян Т.А., Земко В.Ю., Ильин Е.А.** 7  
Иммунитет и бактериальные биопленки: современное состояние вопроса (обзор литературы)

### Анестезиология и реаниматология

**Марочков А.В., Липницкий А.Л., Старовойтов А.Г., Дозорцева О.В., Ливинская В.А.** 16  
Выбор и определение оптимальной концентрации индуктора агрегации тромбоцитов при интенсивной терапии пациентов с инфекцией COVID-19

### Паразитология

**Пашинская Е.С.** 25  
Влияние токсоплазм на изменение экспрессии протоонкогенов *BIRC5*, *ERBB-2/HER2-NEU*, *GLI*, *VEGF* и антионкогена *TP53* у крыс в эксперименте

### Болезни уха, горла и носа

**Корнелюк О.А.** 34  
Опыт применения тампонов носовых с сохранением функции носового дыхания

### Фтизиатрия

**Правада Н.С., Будрицкий А.М., Серёгина В.А.** 40  
Особенности выявления и диагностики туберкулёза у детей и подростков

### Лучевая диагностика, лучевая терапия

**Бондаренко В.М., Пиманов С.И., Макаренко Е.В.** 46  
Валидизация наиболее информативных методик ультразвуковой диагностики висцерального ожирения

### Наркология

**Уселёнок Г.О., Кирпиченко А.А., Марцинкевич А.Ф.** 55  
Использование теста имплицитных ассоциаций для диагностики алкогольной зависимости

### Шилова М.А., Абрамович А.В.

Эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфицированных наркопотребителей на этапе вступления в программу опиоидной заместительной терапии в г. Минске

## CONTENTS

### Review

**Plotnikov P.V., Movsesyan N.A., Lepteeva T.N., Torosyan T.A., Ziamko V.Y., Ilyin E.A.**  
Immunity and bacterial biofilms: current status of the matter (literature review)

### Anesthesiology and resuscitation

**Marochkov A.V., Lipnitski A.L., Starovoitov A.G., Dazortsava V.U., Livinskaya V.A.** 16  
Selection and determination of the optimal concentration of the platelet aggregation inducer in intensive therapy of patients with COVID-19 infection

### Parasitology

**Pashinskaya E.S.** 25  
The effect of toxoplasmas on the changes in the expression of *BIRC5*, *ERBB-2/HER2-NEU*, *GLI*, *VEGF* protooncogenes and the anti-oncogene *TP53* in rats in the experiment

### Ear, nose and throat diseases

**Karnialiuk V.A.** 34  
The experience of nose tampons application with preservation of the nasal respiration function

### Phthisiology

**Pravada N.S., Budritskiy A.M., Seryogina V.A.** 40  
The peculiarities of detection and diagnosis of tuberculosis in children and adolescents

### Radiodiagnosis and radiotherapy

**Bondarenko V.M., Pimanov S.I., Makarenko E.V.** 46  
Validation of the most informative techniques for ultrasound diagnostics of visceral obesity

### Narcology

**Usialionak G.O., Kirpichenka A.A., Martsinkevich A.F.** 55  
The use of implicit associations test for diagnosing alcohol dependence

**Shylava M.A., Abramovich A.V.** 63  
Epidemiological characteristics of HIV-infected drug users at the stage of becoming a member of the opioid substitution therapy program in the city of Minsk

## **Психиатрия**

**Ассанович М.В.**

Психометрические свойства и диагностические критерии шкалы оценки позитивных симптомов SAPS у пациентов с шизофренией

## **Гигиена**

**Сычик С.И., Грынчак В.А., Лаппо Л.Г., Штурич А.А., Лисовская Г.В., Крымская Т.П.**  
Оценка риска для работающих при применении гербицида на основе пиколинафена

## **Стоматология**

**Байтус Н.А., Чернявский Ю.П.**

Инновационный подход к лечению поперечных переломов корней моляров

## **Педагогика и психология высшей школы**

**Конопляник О.В., Гусакова Н.В., Гомоляко А.В., Кульчик Э.О.**

Использование интерактивного игрового метода в преподавании дисциплины «Патологическая анатомия»

**Церковский А.Л., Гапова О.И., Скорикова Е.А., Петрович С.А., Касьян О.А., Мужиченко В.А.**

Потребностно-мотивационная составляющая коммуникативной деятельности студентов лечебного факультета ВГМУ

## **Некролог**

## **Новости**

## **Правила для авторов**

## **Psychiatry**

**71 Assanovich M.V.**

Psychometric properties and diagnostic criteria of the scale for positive symptoms assessment – SAPS in patients with schizophrenia

## **Hygiene**

**82 Sychik S.I., Hrynychak V.A., Lappo L.G., Shturych A.A., Lisovskaya G.V., Krymskaya T.P.**  
Risk assessment for employees using picolinafen-based herbicide

## **Dentistry**

**90 Baitus N.A., Chernyavski Y.P.**

An innovative approach to the treatment of transverse fractures of molar roots

## **Pedagogics and psychology of higher school**

**97 Kanaplianik O.V., Husakova N.V., Hamaliaka A.V., Kulchik E.O.**

The use of interactive game method in teaching the discipline «Pathological Anatomy»

**104 Tserkovsky A.L., Gapova O.I., Skorikova E.A., Petrovich S.A., Kasyan O.A., Muzhichenko V.A.**  
Need-motivational component of communicative activities of medical students of VSMU

**113 Obituary**

**119 News**

**120 Instructions for authors**

## ИММУНИТЕТ И БАКТЕРИАЛЬНЫЕ БИОПЛЕНКИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ПЛОТНИКОВ Ф.В.<sup>1</sup>, МОВСЕСЯН Н.А.<sup>2</sup>, ЛЕПТЕЕВА Т.Н.<sup>2</sup>, ТОРОСЯН Т.А.<sup>2</sup>,  
ЗЕМКО В.Ю.<sup>2</sup>, ИЛЬИН Е.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Центр урологии и андрологии, г. Минск, Республика Беларусь

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

<sup>3</sup>Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №3. – С. 7-15.

## IMMUNITY AND BACTERIAL BIOFILMS: CURRENT STATUS OF THE MATTER (LITERATURE REVIEW)

PLOTNIKOV P.V.<sup>1</sup>, MOVSESYAN N.A.<sup>2</sup>, LEPTEEVA T.N.<sup>2</sup>, TOROSYAN T.A.<sup>2</sup>, ZIAMKO V.Y.<sup>2</sup>, ILYIN E.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Center for Urology and Andrology, Minsk, Republic of Belarus

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

<sup>3</sup>Vitebsk City Clinical Hospital of Emergency Care, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(3):7-15.

### Резюме.

Проблема профилактики и лечения инфекционных заболеваний в практическом здравоохранении является одной из сложных, не решенных и приоритетных. При этом уже доказан факт биопленкообразования микроорганизмами-возбудителями инфекционных заболеваний, что приводит к повышению устойчивости возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний к антибактериальным препаратам, хронизации инфекционного процесса, атипичному течению заболевания. Результаты многочисленных исследований демонстрируют взаимосвязь иммунной системы и бактериальных биопленок. Описано влияние звеньев гуморального и клеточного иммунитета на матрикс биопленок или некоторые его компоненты. Центральное место в антибиопленочном иммунитете занимают нейтрофилы, которые играют ключевую роль в фагоцитозе. Однако показано, что полисахаридный матрикс биопленок снижает фагоцитоз посредством ингибирования фагоцитарного клиренса биопленочных бактерий. Многие защитные реакции иммунной системы, предназначенные для борьбы с микроорганизмами, бактерии биопленок стали способны использовать в своих целях для развития, роста, питания. Так, например, лизоцим усиливал адгезию *S. aureus* на поверхности, запуская биопленкообразование. Ряд исследований показал разрушение биопленок при воздействии сыворотки крови. Другие исследования демонстрировали активацию системы комплемента в присутствии биопленки.

*Ключевые слова:* иммунитет, биопленка, антибиопленочный иммунитет, нейтрофилы.

### Abstract.

The problem of prevention and treatment of infectious diseases in practical health care is one of the most difficult, unsolved and priority ones. At the same time, the fact of biofilm formation by microorganisms-causative agents of infectious diseases has already been proved, which leads to an increase in the resistance of pathogens of infectious-inflammatory diseases to antibacterial drugs, chronization of the infectious process, and an atypical course of the disease. The results of numerous studies have shown the relationship between the immune system and bacterial biofilms. The effect of the links of humoral and cellular immunity on the matrix of biofilms or some of its components has been described. Neutrophils, that play a key role in phagocytosis rank first in antibiofilm immunity. However, it has been shown that the polysaccharide matrix of biofilms reduces phagocytosis by inhibiting the phagocytic clearance of biofilm bacteria. Bacteria of biofilms have become able to use many protective reactions of the immune system, designed to fight with microorganisms for their own purposes for development, growth, nutrition. For example, lysozyme enhanced the adhesion of *S. aureus* to the surface, triggering biofilm formation. Several studies have shown the destruction of biofilms when exposed to blood serum. Other studies have demonstrated the activation of the complement system in the presence of biofilm.

*Key words:* immunity, biofilm, antibiofilm immunity, neutrophils.

Сегодня вопросы профилактики и лечения инфекционных заболеваний являются наиболее приоритетными и все еще не решенными в практическом здравоохранении. Несмотря на постоянное совершенствование методов лечения, использование новых препаратов, количество больных хирургической инфекцией не имеет тенденции к снижению. К факторам, способствующим развитию инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ), необходимо отнести и увеличение числа антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, снижение общей иммунологической реактивности организма пациентов, усиление вирулентности условно-патогенной микрофлоры, патоморфизм видового и количественного состава раневой микрофлоры [1-3].

Биопленочная форма существования микроорганизмов в последние годы стала объектом пристального внимания. Микробные биопленки представляют собой организованные определенным образом сообщества. Биопленки образуются путем прикрепления микроорганизмов и характеризуются адгезией к субстрату или к другим микроорганизмам, при этом клетки погружены в матрикс, который образован внеклеточными полимерными структурами. Это определение принципиально отличает бактериальные биопленки от структур, лишь внешне напоминающих биопленки. Так, например, колонии микроорганизмов растут в чашках Петри на поверхности агара, но при этом клетки не заключены в матрикс и не отвечают характеристикам, присущим биопленке. Микроорганизмы в составе биопленки фенотипически отличаются от бактерий в планктонной форме, в то же время фенотип биопленки зависит от стадии роста биопленки и экспрессии генов внутри матрикса [3, 4].

Клетки в биопленках могут принадлежать одному и тому же виду или содержать несколько различных видов микроорганизмов. Прежде всего, это могут быть живые или погибшие, разрушенные клетки. Живые микроорганизмы биопленок различаются по ряду признаков. Эти признаки зависят от местоположения бактерий. Существуют клетки, обладающие способностью расти на питательных средах, и те, что не дают такого роста. Бактерии в биопленках также отличаются наличием капсул, скоростью роста, размерами, подвижностью. Инфекционно-воспалительные заболевания различной этиологии зачастую связаны с образованием возбудителями биопленок и называются биопленочными инфек-

циями. При этом более 70% всех инфекций человека, вызванных бактериальным агентом, составляют биопленки [1, 3, 5].

Биопленки осложняют течение инфекционно-воспалительного процесса – рецидивы, склонность к хронизации и антибиотикорезистентность [1, 5]. Доказано, что бактериальные пленки увеличивают вирулентность и патогенность абсолютно всех микроорганизмов, являясь приспособительным инструментом. Согласно данным современной литературы, заболеваемость инфекциями, вызванными биопленкой, достаточно высока и составляет около 80% от всех инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе в развитых странах. Многие микроорганизмы (*E. coli*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica*, *Listeria*) могут существовать в составе биопленок, например, на поверхности пищевых продуктов. Согласно современным данным, такие патогенные микроорганизмы, как золотистый стафилококк, стрептококки, энтерококки, кишечная палочка зачастую обнаруживаются на медицинских изделиях (катетеры, искусственные суставы, клапаны сердца) [2, 3]. Рост биопленки доказан при различных инфекционных заболеваниях. Показано, что при кариесе дентина и эмали, фиброзах, инфекциях мочеполовой системы, эндокардите, отитах, офтальмологических инфекциях биопленка обнаруживается через несколько часов от начала инфицирования.

Важной причиной осложненного течения биопленочных инфекций является повышенная устойчивость биопленочных бактерий к иммунным эффекторам. Нарушение регуляции процесса воспаления неизбежно приводит к существенному изменению его течения и снижает защитный потенциал макроорганизма. Сегодня очень актуально высказывание о том, что бактерии в составе биопленок являются недоступными для различных звеньев иммунитета. Некоторые авторы утверждают, что биопленки могут блокировать начальные стадии воспаления, что ведет к «ступору и бездействию врожденного иммунитета» [6-8].

Влияние эффекторов иммунной системы на бактериальные биопленки на сегодняшний день изучено недостаточно, однако есть представление о некоторых реакциях иммунных эффекторов с компонентами биопленок *in vivo*. Взаимодействие некоторых факторов иммунной системы (тучные клетки, белки острой фазы воспаления) и биопленок не изучено вовсе, но име-

ется представление о роли определенных эффекторов гуморального и клеточного иммунитета (нейтрофилы, система комплемента) в антибиопленочном иммунитете [8, 9].

Гуморальный иммунный ответ призван защищать макроорганизм от внеклеточных патогенов и представлен иммуноглобулинами, системой комплемента, лизоцимом, дефензинами, циркулирующими иммунными комплексами и др. На сегодняшний день имеются работы по изучению влияния гуморального иммунного ответа макроорганизма на микробную биопленку. Научные исследования, связанные с изучением влияния гуморального иммунного ответа макроорганизма на микробную биопленку, фрагментарны и немногочисленны, количество этих работ значительно меньше в сравнении с изучением влияния клеточного иммунного ответа [10-13].

Находит подтверждение в современных исследованиях утверждение о том, что комплемент – важнейшая часть гуморального иммунитета – способен активироваться в присутствии биопленок. Система комплемента – комплекс белков, который участвует в опосредованном антителами бактериолизе, а также выполняет значительную роль при фагоцитозе, опсонизации и хемотаксисе [12, 14, 15].

Существует ряд работ, посвященных взаимодействию микробной биопленки и системы комплемента, где предположено, что активация комплемента протекает по классическому антителозависимому пути. Было показано, что полисахаридный межклеточный адгезин *S. epidermidis* запускал полноценную активацию факторов комплемента C1, C3–5 с образованием мембраноатакующего комплекса с освобождением анафилотоксинов C3a, C4a и C5a [9]. В свою очередь микробная биопленка *S. aureus* имела такую же активность: при взаимодействии биопленки с сывороткой крови происходила активация комплемента с отложением на биопленке комплексов C3bi [10]. Микробные биопленки *P. aeruginosa* были способны активировать систему комплемента как классическим способом, так и альтернативно с помощью липополисахарида. Однако в сравнении с планктонной формой комплемент-активирующая способность микробной биопленки *P. aeruginosa* была существенно ниже. Причина в альгинате: он связывает катионы Ca<sup>2+</sup> и Mg<sup>2+</sup>, столь необходимые для эффективной активации системы комплемента [11, 16].

Исследования последних лет продемон-

стрировали способность сывороток крови к разрушению матрикса биопленок. Снижение этой способности может быть причиной возникновения и дальнейшего усугубления течения инфекционного процесса [1, 3]. Авторами этих работ было показано, что имеется способность сывороток крови оказывать разрушающее действие на экзополимерный матрикс биопленки *S. aureus* у лиц с гнойно-воспалительными заболеваниями в сравнении с лицами без гнойно-воспалительных процессов. Аналогичный пример был продемонстрирован на микробной биопленке *P. aeruginosa*. Теми же авторами было изучено бактерицидное действие препаратов поликлональных иммуноглобулинов класса G на бактериальную биопленку. Предположено, что ферментативное действие иммуноглобулинов G на экзополимерный матрикс биопленки основано на расщеплении гиалуроновой кислоты матрикса за счет гиалуронидазной активности, ДНКазной активности – за счет расщепления ДНК экзополимерного матрикса микробной биопленки [11, 16, 17].

В настоящий момент продолжают исследования по изучению возможности применения самых различных антимикробных пептидов (дефензины, протегрины, кателицидины) в отношении бактериальной биопленки. Катионные антимикробные пептиды обладают широким спектром действия, оказывая антимикробное действие, стимулируя продукцию цитокинов, миграцию и пролиферацию клеток, модулируют гуморальный иммунный ответ [10, 11, 17, 18]. Многие антимикробные пептиды на сегодняшний день тестируются в клинических испытаниях в качестве потенциальных новых антимикробных средств, как самостоятельных, так и в качестве дополнения к антибиотикам [11]. Синтетический пептид 1018, запускающий разрушение сигнального нуклеотида (p)ppGpp, полностью предотвращал первый этап образования микробной биопленки как грамположительных, так и грамотрицательных патогенов. В минимальных концентрациях пептид 1018 приводил к рассеиванию биопленки, в более высоких – вызывал уничтожение микробных клеток биопленки [11, 19].

Достаточно противоречивы работы по влиянию лизоцима – антибактериального компонента, высвобождающегося при дегрануляции нейтрофилов на микробную биопленку. Ряд авторов продемонстрировал, что лизоцим (мурамидаза) оказывал на процесс биопленкообразования только усиливающее действие. В исследовании

раневых изолятов *S. aureus* показано, что на поверхности полимеров с нанесенным заранее лизоцимом рост микробной биопленки происходит в разы активнее [11, 13, 17]. В опытах с сорбированным лизоцимом на контактных линзах последний усиливал адгезию *S. aureus* на поверхности, тем самым запуская первый этап биопленкообразования [11]. Однако существуют источники свидетельствующие о противобиопленочной активности лизоцима. Исследователи нанесли лизоцим как защитную пленку на стальную поверхность медицинских устройств от бактериальной адгезии и биопленкообразования. Авторы этой работы сделали положительные выводы о результате такой обработки, так как в опытах лизоцим предотвращал бактериальную адгезию *E. coli* и *S. aureus* [8, 10, 14].

Нейтрофилы - это один из важнейших компонентов сложного механизма врожденного клеточного иммунитета [20, 21]. Являясь самой многочисленной группой лейкоцитов, в то же время нейтрофилы – первые эффекторные клетки иммунной системы, которые в огромном количестве попадают в очаг инфекции и, взаимодействуя с другими клетками иммунной системы, активируются и реализуют свой антибактериальный потенциал. Покинув кровоток, нейтрофилы под воздействием раздражителей различного генеза выделяют различные секреторные продукты, которые взаимодействуют как с микроорганизмами, так и с клетками тканей [11, 20].

В исследованиях было доказано, что стафилококковые инфекции могут быть атакованы нейтрофильными клетками, при этом последние могут проходить внутрь биопленки [21-23]. Несколько позже были изучены механизмы активации нейтрофилов в процессе разрушения стафилококковых биопленок. Продемонстрировано, что с помощью фагоцитоза нейтрофилы могут разрушать биопленки микроорганизмов, однако степень разрушения биопленок зависела от степени зрелости биопленки. Зрелые биопленки отличались более высокой устойчивостью к атаке нейтрофилами.

Практически все авторы говорят о том, что основным фактором снижения эффективности фагоцитоза нейтрофильными клетками являются антифагоцитарные структуры внеклеточного матрикса биопленок. В исследованиях продемонстрировано, что полисахаридный межклеточный адгезин (ПМА), который является базовым компонентом экзополимерного матрикса биопленок

*S. epidermidis*, ослабляет фагоцитоз. Это происходит вследствие ингибирования фагоцитарного клиренса микроорганизмов биопленки. В то же время рядом других авторов была продемонстрирована повышенная выживаемость *S. epidermidis* в среде ПМА при воздействии фагоцитов [24, 25, 26]. Внеклеточный полисахарид *S. mutans* привел к увеличению выживаемости стрептококков при взаимодействии с нейтрофилами примерно в 2 раза. Механизм повышения выживаемости был обусловлен снижением продукции кислород-реактивных продуктов нейтрофильных клеток вдвое, при этом секреторная дегрануляция не изменилась.

В ранних исследованиях показана низкая эффективность фагоцитоза по отношению к биопленкам *P. aeruginosa*, обусловленная лишь механическим барьером, состоящим из экзополимерного матрикса. Предполагалось, что этот барьер не дает эффекторам иммунной системы (фагоциты, антитела и др.) проникнуть внутрь биопленки и воздействовать на бактериальные клетки [24]. Сегодня уже говорят о селективной работе матрикса биопленок, то есть избирательном его воздействии на определенные функции нейтрофилов. Экзополлимерный матрикс синегнойной биопленки, в том числе в условиях отсутствия планктонных форм клеток, демонстрировал селективное угнетающее действие хемотаксиса нейтрофилов, в то же время нейтрофилы могли мигрировать [21]. Рядом исследований показана способность матрикса нарушать хемотаксис и при инфекциях отличной этиологии, в том числе при имплант-ассоциированных инфекциях [21, 22]. Этот механизм может лечь в основу невысокой способности нейтрофилов разрушать бактериальные биопленки, неспособности прохождения нейтрофилов в глубокие слои биопленки синегнойной биопленки [25, 26]. Было установлено, что опсонизация не может нейтрализовать антифагоцитарные свойства матрикса: PNAG (poly-N-acetylglucosamine) защищает *S. aureus* от комплемент-зависимого фагоцитоза нейтрофилами [27, 28].

Перечисленные факты определяют общую закономерность: экзополимерный матрикс микроорганизмов, образующих биопленку, содержит структуры, ослабляющие фагоцитоз. Фагоциты макроорганизма не способны поглощать биопленки в отличие от отдельных бактериальных клеток, находящихся в так называемой планктонной форме.

Экспериментально доказано, что биопленочные микроорганизмы используют механизмы для перенаправления атаки нейтрофилов против них самих. Было обнаружено, что в присутствии нейтрофилов биопленки *P. aeruginosa* растут более усиленно и активно. Авторами установлено, что в присутствии биопленок *P. aeruginosa* происходит некроз нейтрофильных клеток, а также увеличение количества планктонных форм микроорганизмов в следствие дисперсии – перехода биопленочной формы бактерий в планктонную. В то же время количество жизнеспособных бактерий в биопленке также увеличилось, т.е. биопленка становилась более зрелой и выраженной [24, 25]. Считается, что *P. aeruginosa*, способные формировать биопленки, вызывают киллинг нейтрофилов и используют остатки их распада как субстратов для развития биопленки. Это подтверждается экспериментами, в которых было доказано, что биопленка использует актин и ДНК нейтрофилов в качестве структурных элементов экзополимерного матрикса. В современных экспериментах по моделированию синегнойной биопленки на поверхности контактных линз было установлено, что нейтрофилы индуцировали более быстрый рост биопленки. Было показано, что уже через 24 часа биопленка включала высвободившиеся после разрушения нейтрофильных клеток актин и внеклеточную ДНК. В то же время, D-изомер полиаспарагиновой кислоты, используемый отдельно или в сочетании с ДНКазой, подавлял образование биопленки на поверхности контактных линз [26-28].

Ускользание бактерий в составе биопленки от иммунных реакций (фагоцитоз), эксплуатации реактивности нейтрофилов бактериями и структур для нужд образования биопленок имеют не только теоретический интерес. Это объясняет механизмы хронизации инфекционных процессов и позволяет строить модели патогенеза биопленочных инфекций. Гипотетически модель вовлечения нейтрофилов в процесс хронизации биопленочной инфекции, возбудителем которой является *P. aeruginosa*, выглядит следующим образом: возникает инфекционный очаг – нейтрофилы мигрируют в очаг инфекции и атакуют его – бактерии «обходят» фагоцитоз и стимулируют образование биопленки – биопленка усиливает защиту от эффекторов иммунной системы (включая нейтрофилы) – нейтрофилы продолжают поступать в очаг воспаления – нейтрофилы в очаге воспаления активируются и осуществляют био-

цидную активность, но теряют способность проникать в биопленку и, следовательно, разрушают ткани макроорганизма – тканевый детрит и нейтрофилы становятся субстратом для биопленочных бактерий – биопленка продолжает расти, микроорганизмы размножаются. В таком ключе сегодня рассматривается патогенез синегнойных инфекций и имплант-ассоциированных инфекций [17, 19, 28, 29].

Анализ системы нейтрофилы-биопленка позволяет сделать вывод: существует минимум три основных варианта взаимодействия в этой системе, которые включают нейтрофил-зависимое разрушение биопленки, ускользание от нейтрофилов, а также использование нейтрофилов биопленкой для роста и развития. Успешное разрушение биопленок нейтрофилами более вероятно на ранних стадиях созревания биопленок. Анализ возможных вариантов взаимодействия нейтрофилов и биопленок рассматривается как перспективное направление для управления процессом биопленкообразования и разрушения биопленок.

Согласно данным современной литературы, в присутствии биопленок можно наблюдать нарушение функции, иногда гибель макрофагов. Это может быть вызвано действием различных токсинов, изменениями pH [26, 28]. Отмечено, что в присутствии незрелой биопленки макрофаги структурно и фенотипически не изменяются, однако, если инкубировать макрофагальные клетки с более зрелой бактериальной биопленкой, в клетках обнаруживаются изменения дистрофического характера [11, 12, 15, 27]. Ряд современных исследований продемонстрировал изменение фенотипа макрофагов при взаимодействии с биопленками. При этом у клеток появляется фибриногенная активность и повышается противовоспалительное действие [11]. Было доказано, что биопленка стремится сохранить свою целостность, так как часть механически поврежденной биопленки поглощается макрофагами [10, 11, 28, 29].

Известно, что для ускорения процесса очищения раны и удаления бактериальных агентов высвобождаются активные формы кислорода. Таким свойством обладают нейтрофилы и макрофаги [19, 24, 29, 30]. Однако очевиден факт повреждения собственных клеток организма в очаге воспаления при высокой концентрации нейтрофилов и макрофагов, активных веществ и ферментов, так как наблюдается сниженная эффективность иммунного ответа в присутствии

био пленки [30]. В такой среде био пленка растет еще быстрее, так как ее элиминация часто безуспешна, а окружающая среда и экссудат будут служить субстратом для питания и размножения бактериальных клеток и роста экзополимерного матрикса [31, 32].

Анализ участия Т-клеточного звена в разрушении био пленок демонстрирует, что очаг воспаления, сопряженного с био пленочной инфекцией, инфильтрирован как макрофагами, так и Т-лимфоцитами [32]. Однако миграции Т-лимфоцитов в очаг воспаления возможна при нарушении эпителиального слоя и адгезии к участкам повреждения био пленок с ростом экзополимерного матрикса. При несоответствии этих условий количество лимфоцитов в очаге воспаления статистически значимо не отличается от воспаления, вызванного небо пленочным агентом. Также отмечено, что в присутствии био пленок повышается выделение цитокинов. Высокий уровень цитокинов является следствием повышенной миграции лимфоцитов и попаданием в очаг воспаления лейкоцитов. Было доказано, что активность лимфоцитов ниже к био пленочным формам бактерий, чем к планктонным, однако они все остаются активными по отношению к био пленке из-за высокой концентрации цитокинов.

### Заключение

Таким образом, сегодня вопрос взаимодействия био пленок микроорганизмов и иммунной системы широко изучается. Есть данные о влиянии различных звеньев иммунитета на бактериальные био пленки. Лизоцим может быть субстратом для размножения био пленок. Присутствие био пленки в некоторой степени угнетает классические механизмы противовоспалительного ответа. Тем не менее вопросы регуляции механизмов иммунной системы против патогенов био пленок остаются открытыми и предполагают необходимость дальнейших исследований.

### Литература

1. Управление формированием микробных био пленок: анти- и пробио пленочные агенты / В. К. Плакунов [и др.] // *Микробиология*. – 2017. – Т. 86, № 4. – С. 402–420.
2. Харсеева, Г. Г. Био пленки патогенных бактерий: биологические свойства и роль в хронизации инфекционного процесса / Г. Г. Харсеева, Я. Н. Фролова, А. Ю. Миронов // *Успехи современ. биологии*. – 2015. – Т. 135, № 4. – С. 346–354.
3. Nanoparticle-biofilm interactions: the role of the EPS matrix / S. Fulaz [et al.] // *Trends Microbiol.* – 2019 Nov. – Vol. 27, N 11. – P. 915–926.
4. Инфекции, связанные с установкой инородных материалов (протезы, сетки, импланты) / И. Н. Петухова [и др.] // *Злокачеств. опухоли*. – 2017. – № 3, спецвып. 1. – С. 57–60.
5. A New Acid-oxidizing Solution: Assessment of Its Role on Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Biofilm Morphological Changes / N. D'Atanasio [et al.] // *Wounds*. – 2015 Oct. – Vol. 27, N 10. – P. 265–273.
6. Kernien, J. F. Conserved inhibition of neutrophil extracellular trap release by clinical *Candida albicans* biofilms / J. F. Kernien, C. J. Johnson, J. E. Nett // *J. Fungi (Basel)*. – 2017 Sep. – Vol. 3, N 3. – P. 49.
7. Staphylococcus aureus biofilms release leu-kocidins to elicit extracellular trap formation and evade neutrophil-mediated killing / M. Bhattacharya [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2018 Jul. – Vol. 115, N 28. – P. 7416–7421.
8. Функциональный статус нейтрофилов при взаимодействии с микроорганизмами с разной степенью био пленко-образования, выделенными из ротовой полости лиц, использующих съемные стоматологические ортопедические конструкции / Ю. С. Шишкова [и др.] // *Рос. иммунол. журн.* – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 370–372.
9. Пневмококковые био пленки / А. Н. Маянский [и др.] // *Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология*. – 2015. – Т. 33, № 3. – С. 16–22.
10. Шлепотина, Н. М. Микробный пейзаж у пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы / Н. М. Шлепотина, О. Л. Колесников, Л. Л. Плоткин // *Рос. иммунол. журн.* – 2015. – Т. 9, № 2-1. – С. 710–712.
11. Современные представления о механизмах взаимодействия био пленки и факторов клеточного иммунитета / Н. М. Шлепотина [и др.] // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2020. – № 1. – С. 83–90.
12. New insights into neutrophil extracellular traps: Mechanisms of formation and role in inflammation / H. Yang [et al.] // *Front. Immunol.* – 2016 Aug. – Vol. 7. – P. 302.
13. Антимикробные стратегии нейтрофилов при инфекционной патологии / Б. Г. Андруков [и др.] // *Клин. лаб. диагностика*. – 2016. – Т. 61, № 12. – С. 825–833.
14. Benarafa, C. Role of granule proteases in the life and death of neutrophils / C. Benarafa, H.-U. Simon // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2017 Jan. – Vol. 482, N 3. – P. 473–481.
15. Neutrophil extracellular traps and its implications in inflammation: An overview / V. Delgado-Rizo [et al.] // *Front. Immunol.* – 2017 Feb. – Vol. 8. – P. 81.
16. Контроль первичной адгезии микроорганизмов и формирования био пленок на стоматологических материалах, используемых для трансдентальной имплантации при зубосохраняющих операциях / В. Н. Царёв [и др.] // *Клин. лаб. диагностика*. – 2018. – Т. 63, № 9. – С. 568–573.
17. Пневмококковые био пленки / А. Н. Маянский [и др.] // *Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология*. – 2015. – Т. 33, № 3. – P. 16–22.
18. Функциональный статус нейтрофилов при взаимодействии с микроорганизмами с разной степенью био пленко-образования, выделенными из ротовой полости лиц, использующих съемные стоматологические ортопедические конструкции / Ю. С. Шишкова [и др.] // *Рос. иммунол.*

- нол. журн. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 370–372.
19. Ярец, Ю. И. Хроническая раневая инфекция: современные представления и диагностические подходы / Ю. И. Ярец // *Здравоохранение*. – 2016. – № 7. – С. 39–50.
  20. Защитные стратегии нейтрофильных гранулоцитов от патогенных бактерий / Б. Г. Андрюков [и др.] // *Здоровье. Мед. экология. Наука*. – 2017. – № 1. – С. 4–18.
  21. Dapunt, U. Innate immune response in implant-associated infections: neutrophils against biofilms / U. Dapunt, G. M. Hansch, C. R. Arciola // *Materials (Basel)*. – 2016 May. – Vol. 9, N 5. – P. 387.
  22. Ерошенко, Д. В. Сравнительный анализ формирования и разрушения биоплёнок PIA-отрицательных бактерий *Staphylococcus epidermidis* под действием гидролитических факторов / Д. В. Ерошенко, В. П. Коробов // *Вестн. ТГУ. Биология*. – 2015. – № 1. – С. 28–36.
  23. Участие внеклеточных ДНК-ловушек в защитных и патологических реакциях организма / И. И. Долгушин [и др.] // *Рос. иммунол. журн.* – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 164–170.
  24. Кравцов, А. Л. Роль нейтрофильных внеклеточных ловушек при особо опасных бактериальных инфекциях / А. Л. Кравцов // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2016. – № 4. – С. 95–104.
  25. Human neutrophils use different mechanisms to kill *Aspergillus fumigatus* conidia and hyphae: evidence from phagocyte defects / R. P. Gazendam [et al.] // *J. Immunol.* – 2016 Feb. – Vol. 196, N 3. – С. 1272–1283.
  26. Шварц, Т. А. Биопленки как микробное сообщество / Т. А. Шварц // *Вестн. Курган. гос. ун-та. Сер. Естествен. науки*. – 2015. – № 1. – С. 41–44.
  27. Фролова, А. В. Новые антимикробные агенты, способные разрушать матрикс биопленок / А. В. Фролова, С. А. Сенькович, Ф. В. Плотноков // *Вестн. Смолен. гос. мед. акад.* – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 41–45.
  28. Nanoparticle-biofilm interactions: the role of the EPS matrix / S. Fulaz [et al.] // *Trends Microbiol.* – 2019 Nov. – Vol. 27, N 11. – P. 915–926.
  29. Leukotriene B4-neutrophil elastase axis drives neutrophil reverse transendothelial cell migration in vivo / B. Colom [et al.] // *Immunity*. – 2015 Jun. – Vol. 42, N 6. – P. 1075–1086.
  30. Jenne, C. N. Neutrophils: multitasking first responders of immunity and tissue homeostasis / C. N. Jenne, S. Liao, B. Singh // *Cell. Tissue Res.* – 2018 Mar. – Vol. 371, N 3. – P. 395–397.
  31. Lee, K. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm, a programmed bacterial life for fitness / K. Lee, S. S. Yoon // *J. Microbiol. Biotechnol.* – 2017 Jun. – Vol. 27, N 6. – P. 1053–1064.
  32. Biofilms: novel strategies based on antimicrobial peptides / E. Galdiero [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2019 Jul. – Vol. 11, N 7. – P. 322.

Поступила 29.04.2021 г.

Принята в печать 15.06.2021 г.

## References

1. Plaktunov VK, Martianov SV, Teteneva NA, Zhurina MV. Management of microbial biofilm formation: anti- and pro-biofilm agents. *Mikrobiologiya*. 2017;86(4):402-20. (In Russ.)
2. Kharseeva GG, Frolova IaN, Mironov Alu. Biofilms of pathogenic bacteria: biological properties and role in the chronicity of the infection process. *Uspekhi Sovremen Biologii*. 2015;135(4):346-54. (In Russ.)
3. Fulaz S, Vitale S, Quinn L, Casey E. Nanoparticle-biofilm interactions: the role of the EPS matrix. *Trends Microbiol*. 2019 Nov;27(11):915-926. doi: 10.1016/j.tim.2019.07.004
4. Petukhova IN, Sokolovskii AV, Grigorevskaia ZV, Bagirova NS, Tereshchenko IV, Varlan GV, i dr. Infections associated with the placement of foreign materials (prostheses, mesh, implants). *Zlokachestv Opukholi*. 2017;(3 spetsvyp 1):57-60. (In Russ.)
5. D'Atanasio N, Capezzone de Joannon A, Mangano G, Meloni M, Giarratana N, Milanese C, et al. A New Acid-oxidizing Solution: Assessment of Its Role on Methicillinresistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Biofilm Morphological Changes. *Wounds*. 2015 Oct;27(10):265-73.
6. Kernien JF, Johnson CJ, Nett JE. Conserved inhibition of neutrophil extracellular trap release by clinical *Candida albicans* biofilms. *J Fungi (Basel)*. 2017 Sep;3(3):49. doi: 10.3390/jof3030049
7. Bhattacharya M, Berends ETM, Chan R, Schwab E, Roy S, Sen CK, et al. *Staphylococcus aureus* biofilms release leu-kocidins to elicit extracellular trap formation and evade neutrophil-mediated killing. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018 Jul;115(28):7416-7421. doi: 10.1073/pnas.1721949115
8. Shishkova IuS, Dolgushin II, Kolesnikov OL, Lipskaia AD. Functional status of neutrophils in interaction with microorganisms with different degrees of biofilm formation isolated from the oral cavity of persons using removable dental prostheses. *Ros Immunol Zhurn*. 2016;10(3):370-2. (In Russ.)
9. Maianskii AN, Chebotar IV, Lazareva AV, Maianskii NA. Pneumococcal biofilms. *Molekuliar Genetika Mikrobiologiya Virusologiya*. 2015;33(3):16-22. (In Russ.)
10. Shlepotina NM, Kolesnikov OL, Plotkin LL. Microbial landscape in patients with purulent-necrotic forms of diabetic foot syndrome. *Ros Immunol Zhurn*. 2015;9(2-1):710-2. (In Russ.)
11. Shlepotina NM, Peshikova MV, Kolesnikov OL, Shishkova IuS. Current understanding of the mechanisms of interaction between biofilm and cellular immunity factors. *Zhurn Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii*. 2020;(1):83-90. (In Russ.)
12. Yang H, Biermann MH, Brauner JM, Liu Y, Zhao Y, Herrmann M. New insights into neutrophil extracellular traps: Mechanisms of formation and role in inflammation. *Front Immunol*. 2016 Aug;7:302. doi: 10.3389/fimmu.2016.00302
13. Andriukov BG, Somova LM, Drobot EI, Matosova EV. Antimicrobial strategies of neutrophils in infectious pathology. *Klin Lab Diagnostika*. 2016;61(12):825-33. (In Russ.)
14. Benarafa C, Simon H-U. Role of granule proteases in the life and death of neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Jan;482(3):473-481. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.11.086
15. Delgado-Rizo V, Martínez-Guzmán MA, Iñiguez-Gutierrez

- L, García-Orozco A, Alvarado-Navarro A, Fafutis-Morris M. Neutrophil extracellular traps and its implications in inflammation: An overview. *Front Immunol.* 2017 Feb;8:81. doi: 10.3389/fimmu.2017.00081
16. Tcarev VN, Stepanov AG, Ippolitov EV, Podporin MS, Tcareva TV. Control of primary adhesion of microorganisms and biofilm formation on dental materials used for transdental implantation in dental surgeries. *Klin Lab Diagnostika.* 2018;63(9):568-73. (In Russ.)
  17. Maianskii AN, Chebotar IV, Lazareva AV, Maianskii NA. Pneumococcal biofilms. *Molekuliar Genetika Mikrobiologiya Virusologiya.* 2015;33(3):16-22. (In Russ.)
  18. Shishkova IuS, Dolgushin II, Kolesnikov OL, Lipskaia AD. Functional status of neutrophils in interaction with microorganisms with different degrees of biofilm formation isolated from the oral cavity of persons using removable dental prostheses. *Ros Immunol Zhurn.* 2016;10(3):370-2. (In Russ.)
  19. Iaretc IuI. Chronic Wound Infections: Current Concepts and Diagnostic Approaches. *Zdravookhranenie.* 2016;(7):39-50. (In Russ.)
  20. Andriukov BG, Somova LM, Drobot EI, Matosova EV. Protective strategies of neutrophil granulocytes against pathogenic bacteria. *Zdorov'e Med Ekologiya Nauka.* 2017;(1):4-18. (In Russ.)
  21. Dapunt U, Hansch GM, Arciola CR. Innate immune response in implant-associated infections: neutrophils against biofilms. *Materials (Basel).* 2016 May;9(5):387. doi: 10.3390/ma9050387
  22. Eroshenko DV, Korobov VP. Comparative analysis of the formation and destruction of PIA-negative bacteria *Staphylococcus epidermidis* biofilms under the action of hydrolytic factors. *Vestn TGU Biologiya.* 2015;(1):28-36. (In Russ.)
  23. Dolgushin II, Savochkina Alu, Kurnosenko IV, Dolgushina VD, Saveleva AA, Samuse-va IV, Maiakova VB. Involvement of extracellular DNA traps in protective and pathological reactions of the body. *Ros Immunol Zhurn.* 2015;9(2):164-70. (In Russ.)
  24. Kravtsov AL. Role of neutrophil extracellular traps in particularly dangerous bacterial infections. *Zhurn Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii.* 2016;(4):95-104. (In Russ.)
  25. Gazendam RP, van Hamme JL, Tool ATJ, Hoogenboezem M, van den Berg JM, Prins JM, et al. Human neutrophils use different mechanisms to kill *Aspergillus fumigatus* conidia and hyphae: evidence from phagocyte defects. *J Immunol.* 2016 Feb;196(3):1272-83. doi: 10.4049/jimmunol.1501811
  26. Shvartc TA. Biofilms as a microbial community. *Vestn Kurgan Gos Un-ta Ser Estestven Nauki.* 2015;(1):41-4. (In Russ.)
  27. Frolova AV, Senkovich SA, Plotnikov FV. New antimicrobial agents capable of disrupting the biofilm matrix. *Vestn Smolen Gos Med Akad.* 2015;14(1):41-5. (In Russ.)
  28. Fulaz S, Vitale S, Quinn L, Casey E. Nanoparticle-biofilm interactions: the role of the EPS matrix. *Trends Microbiol.* 2019 Nov;27(11):915-926. doi: 10.1016/j.tim.2019.07.004
  29. Colom B, Bodkin JV, Beyrau M, Woodfin A, Ody C, Rourke C, et al. Leukotriene B4-neutrophil elastase axis drives neutrophil reverse transendothelial cell migration in vivo. *Immunity.* 2015 Jun;42(6):1075-86. doi: 10.1016/j.immuni.2015.05.010
  30. Jenne CN, Liao S, Singh B. Neutrophils: multitasking first responders of immunity and tissue homeostasis. *Cell Tissue Res.* 2018 Mar;371(3):395-397. doi: 10.1007/s00441-018-2802-5
  31. Lee K, Yoon SS. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm, a programmed bacterial life for fitness. *J Microbiol Biotechnol.* 2017 Jun;27(6):1053-1064. doi: 10.4014/jmb.1611.11056
  32. Galdiero E, Lombardi L, Falanga A, Libralato G, Guida M, Carotenuto R. Biofilms: novel strategies based on antimicrobial peptides. *Pharmaceutics.* 2019 Jul;11(7):322. doi: 10.3390/pharmaceutics11070322

Submitted 29.04.2021

Accepted 15.06.2021

#### Сведения об авторах:

Плотников Ф.В. – к.м.н., доцент, врач-уролог, центр урологии и андрологии, г. Минск;

Мовсесян Н.А. – аспирант кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Лептеева Т.Н. – аспирант кафедры клинической микробиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Торосян Т.А. – к.м.н., доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Земко В.Ю. – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Ильин Е.А. – врач-интерн, Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи.

#### Information about authors:

*Plotnikov P.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, urologist, Minsk Center for Urology and Andrology;*

*Movsesyan N.A. – postgraduate of the Chair of Pediatric Dentistry & Orthodontics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Lepteeva T.N. – postgraduate of the Chair of Clinical Microbiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Torosyan T.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Maxillofacial Surgery & Operative*

*Dentistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Ziamko V.Y. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Ilyin E.A. – intern, Vitebsk City Clinical Hospital of Emergency Care.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ФПК и ПК. E-mail: [narine.movsesyan@list.ru](mailto:narine.movsesyan@list.ru) – Мовсесян Наринэ Александровна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Pediatric Dentistry & Orthodontics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: [narine.movsesyan@list.ru](mailto:narine.movsesyan@list.ru) – Narine A. Movsesyan.

## ВЫБОР И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНДУКТОРА АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

МАРОЧКОВ А.В.<sup>1,2</sup>, ЛИПНИЦКИЙ А.Л.<sup>1,2</sup>, СТАРОВОЙТОВ А.Г.<sup>3</sup>, ДОЗОРЦЕВА О.В.<sup>1</sup>, ЛИВИНСКАЯ В.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Могилёвская областная клиническая больница, г. Могилёв, Республика Беларусь

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

<sup>3</sup>Могилевская областная станция переливания крови, г. Могилев, Республика Беларусь

<sup>4</sup>Белорусско-Российский университет, г. Могилев, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №3. – С. 16-24.

## SELECTION AND DETERMINATION OF THE OPTIMAL CONCENTRATION OF THE PLATELET AGGREGATION INDUCER IN INTENSIVE THERAPY OF PATIENTS WITH COVID-19 INFECTION

MAROSHKOV A.V.<sup>1,2</sup>, LIPNITSKI A.L.<sup>1,2</sup>, STAROVOITOV A.G.<sup>3</sup>, DAZORTSAVA V.U.<sup>1</sup>, LIVINSKAYA V.A.<sup>4</sup>

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

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

<sup>3</sup>Mogilev Regional Blood Transfusion Station, Mogilev, Republic of Belarus

<sup>4</sup>Belarusian-Russian University, Mogilev, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(3):16-24.

### Резюме.

Изменение функции тромбоцитов, которое происходит у пациентов во время лечения новой коронавирусной инфекции, можно определить с помощью метода агрегации тромбоцитов.

Цель исследования – установить оптимальный индуктор агрегации тромбоцитов и определить его прогностическую значимость при интенсивной терапии пациентов с инфекцией COVID-19.

Материал и методы. 34 пациента с новой коронавирусной инфекцией было включено в группу 1, в группу 2 было включено 30 здоровых женщин. Исследование агрегации тромбоцитов проводили турбидиметрическим методом на анализаторе AP2110 (ЗАО«СОЛАР», Минск, Республика Беларусь).

Результаты. Площадь под кривой агрегации статистически достоверно была больше у пациентов в группе 1 при применении индуктора АДФ в дозе 0,3 мкг/мл (69,1 (27,3; 164,4) усл. ед. в сравнении с 55,3 (31,5; 68,2) усл. ед. в группе 2,  $p < 0,001$ ). При применении индуктора АДФ в высоких концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл и индуктора адреналина в концентрациях 2,5 и 5 мкМ площадь под кривой у пациентов с инфекцией COVID-19 была статистически достоверно ниже в сравнении с группой 2. Было выявлено, что площадь под кривой агрегации по критерию Хосмера-Лемешова является независимым предиктором летального исхода в отделении анестезиологии и реанимации (Хи-квадрат=5,074,  $p=0,06$  для АДФ 0,3 мкг/мл и Хи квадрат=15,121,  $p=0,057$  для АДФ 0,6 мкг/мл).

Заключение. Сравнительный анализ агрегации тромбоцитов с использованием индукторов АДФ, адреналина и коллагена показал, что у пациентов с новой коронавирусной инфекцией степень нарушения коагуляционного баланса необходимо определять по показаниям, полученным с индуктором АДФ в дозе 0,3 и 0,6 мкг/мл.

*Ключевые слова:* агрегация тромбоцитов, тромбоциты, коагуляционное равновесие, гиперкоагуляция, новая коронавирусная инфекция, COVID-19.

### Abstract.

The change in platelet function that occurs in patients during treatment for a new coronavirus infection can be determined using the platelet aggregation method.

**Objectives.** To determine optimal inducer of platelet aggregation and to assess its prognostic significance in intensive therapy of patients with COVID-19 infection.

**Material and methods.** 34 patients with new coronavirus infection were included in group 1, and 30 healthy women were included in group 2. The study of platelet aggregation was carried out by the turbidimetric method with AP2110 analyzer (SOLAR, Minsk, Republic of Belarus).

**Results.** The area under the aggregation curve was statistically significantly greater in patients in group 1 when using an ADP inducer at a dose of 0.3 µg/ml (69.1 (27.3; 164.4) unit in comparison with 55.3 (31.5; 68.2) units in group 2,  $p < 0.001$ ). When using an ADP inducer in high concentrations of 1.25 and 2.5 µg/ml and an adrenaline inducer in concentrations of 2.5 and 5 µM, the area under the curve in patients with COVID-19 infection was statistically significantly lower compared to group 2. The area under the aggregation curve according to the Hosmer-Lemeshov criterion has been found to be an independent predictor of death in the intensive care unit (Chi-square=5.074,  $p=0.06$  for ADP 0.3 µg/ml and Chi square=15.121,  $p=0.057$  for ADP 0.6 µg/ml).

**Conclusions.** A comparative analysis of platelet aggregation using inducers of ADP, adrenaline and collagen has shown that in patients with new coronavirus infection, the degree of coagulation imbalance should be determined according to the indications obtained with an ADP inducer at a dose of 0.3 and 0.6 µg/ml.

**Key words:** platelet aggregation, platelets, coagulation balance, hypercoagulation, new coronavirus infection, COVID-19.

Основным методом, показывающим изменение функциональных свойств тромбоцитов, является измерение их агрегации с применением индукторов АДФ, адреналина и коллагена [1, 2]. Исследование агрегации тромбоцитов позволяет качественно и количественно оценить влияние болезни и адекватность проводимой лекарственной терапии на агрегационную способность тромбоцитов. К сожалению, в настоящее время отсутствует стандартизированный параметр, на основании которого можно было бы с большой точностью определять степень гиперактивности тромбоцитов, особенно на фоне приема антиагрегантных лекарственных средств [3]. В связи с этим, применение данного метода при лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) имеет и значительное ограничение, связанное с активным назначением пациентам различных антикоагулянтных и антиагрегантных лекарственных средств.

Исследование агрегационной функции тромбоцитов при лечении больных с инфекцией COVID-19 является крайне важным. Установлено, что синдром гиперкоагуляции, приводящий к тромбозам, является одним из самых грозных осложнений течения новой коронавирусной инфекции [4-6]. Именно с массивным образованием тромбоцитарно-фибриновых тромбов в капиллярах легочной ткани связывают клиническую картину острой дыхательной недостаточности, быстро прогрессирующей у данных пациентов [7]. Тромбоцитопения, которая по данным ряда исследований связана с высоким риском летального исхода, вероятно, является уже следствием

этого массивного тромбообразования [8, 9].

В связи с этим, профилактике и лечению синдрома гиперкоагуляции уделяется наибольшее значение в лечении инфекции COVID-19, особенно у пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии с тяжелой дыхательной недостаточностью [10-12]. Однако на данный момент окончательно не установлено, назначение каких антикоагулянтных лекарственных средств и в каких дозах может иметь существенное преимущество при лечении инфекции COVID-19. Также не установлена и необходимость обязательного назначения антитромбоцитарных лекарственных средств у пациентов при интенсивной терапии инфекции COVID-19.

На данный момент имеются единичные исследования, где анализируется особенность агрегации тромбоцитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [13]. В связи с этим, целью нашего исследования было установить оптимальный индуктор агрегации тромбоцитов и определить его прогностическую значимость при интенсивной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

## Материал и методы

Нами было проведено проспективное клиническое исследование, на которое было получено разрешение комитета по этике УЗ «Могилевская областная клиническая больница». В исследование было включено 34 пациента (группа 1) с новой коронавирусной инфекцией, которым проводилась интенсивная терапия в от-

делении анестезиологии и реанимации (ОАиР) с 01.03.2020 г. по 1.12.2020 г.

Общая характеристика пациентов с инфекцией COVID-19: мужчин – 16 (47%) и женщин – 18 (53%), возраст 67 (50,5; 69,5) лет, рост 167 (164; 170) см, масса тела 93 (77,5; 101,5) кг, индекс массы тела 31,9 (27,3; 37,4) кг/м<sup>2</sup>. Основными сопутствующими заболеваниями были: ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия – 16 пациентов (47%), сахарный диабет II типа – 10 (29%), инфаркт мозга – 4 (12%), тромбоэмболия легочной артерии – 3 (9%).

Диагноз новой коронавирусной инфекции был установлен методом ПЦР или наличием специфических Ig M в плазме крови. Пациентам выполнялась компьютерная томография легких, на которой присутствовали типичные для данной инфекции рентгенологические признаки: многочисленные уплотнения по типу матового стекла различной формы и протяженности, а также ретикулярные изменения и участки консолидации. Пациентов госпитализировали в ОАиР с умеренной или тяжелой степенью дыхательной недостаточности (в соответствии с Берлинской классификацией). Из всех пациентов, 23 (68%) проводилась механическая вентиляция легких, 11 (32%) – высокопоточная оксигенотерапия (более 10 л/мин). Из 34 пациентов в отделении анестезиологии и реанимации умерло 14 пациентов, 20 – были переведены для дальнейшего лечения в инфекционные отделения.

Пациентам проводилась интенсивная терапия инфекции COVID-19 в соответствии с действующими приказами. Пациентам назначалась антикоагулянтная (нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины), а также антиагрегантная терапия (клопидогрель и ацетилсалициловая кислота), которая назначалась для лечения сопутствующих заболеваний.

Изучение агрегации тромбоцитов у пациентов проводилось однократно в 1-3 день от госпитализации в отделение анестезиологии и реанимации. Исследование агрегации проводилось на автоматическом анализаторе AP2110 (ЗАО «СОЛАР», Республика Беларусь). Данный метод основан на проведении оптической трансмиссионной агрегатометрии: изучение процесса агрегации, который индуцируется добавлением к обогащенной тромбоцитами плазме определенного количества индуктора агрегации, регистрируемый фотометрически по изменению оптической плотности [2].

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

В дополнение к указанным показателям нами рассчитывалась площадь под кривой оптической плотности (кривой агрегации). Данный показатель отражает всю агрегационную и дезагрегационную активность тромбоцитов за 600 секунд. Для его определения был построен график зависимости степени агрегации (выраженная в долях) от времени (за 600 секунд). Для этого применяли бесплатную библиотеку машинного обучения (Scikit-learn) для языка программирования Python. Единицей измерения данного показателя является условная единица (усл.ед. = %\*мин).

Для сравнения результатов агрегации у пациентов группы 1 было проведено исследование агрегации тромбоцитов у лиц женского пола в возрасте от 18 до 40 лет, у которых проводили амбулаторное обследование по поводу бесплодия (группа 2, или группа сравнения, n=30). Группа сравнения отличалась от группы 1 по возрасту, полу и массе тела обследуемых. Данная группа применялась нами для сравнения полученных результатов агрегации у пациентов с COVID-19 инфекцией в связи с тем, что обследуемые лица в ней не принимали лекарственных средств с антикоагулянтным или антиагрегантным действием.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения полученные данные

представлялись в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Если нормальное распределение не подтверждалось, то данные представлялись в виде медианы (Me) и квартилей (25%; 75%). Для установления значимости различий двух независимых групп использовали тест Манна-Уитни или Вальда-Вольфовица. Для определения зависимости между характеристиками кривой оптической плотности и площадью под ней рассчитывались коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена в параметрическом и непараметрическом случаях соответственно. Полученные различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Для создания прогностических моделей применяли метод бинарной логистической регрессии. Достоверность и качество построенной регрессионной модели определяли с помощью функции правдоподобия. Полную оценку согласия построенной модели осуществляли при помощи теста согласия Хосмера-Лемешова. В качестве предиктора логистических регрессий рассматривались характеристики оптической кривой с различными индукторами.

Для статистически достоверных моделей проводился ROC-анализ с построением характеристической кривой, определением площади под ней (AUC), чувствительности (Sp) и специфичности (Se).

## Результаты

Показатели агрегации тромбоцитов в группе 2 имели нормальное распределение, у пациентов в группе 1 нормальное распределение подтверждено не было. Степень и время агрегации статистически достоверно были выше у пациентов в группе 1 в сравнении с группой 2 при применении индуктора АДФ 0,3 мкг/мл. Различие было установлено по критерию Вальда-Вольфовица по степени ( $Z=2,76$ ,  $p < 0,025$ ) и времени ( $Z=3,5$ ,  $p < 0,01$ ). При применении индуктора АДФ в дозах 1,25 и 2,5 мкг/мл у пациентов с новой коронавирусной инфекцией наблюдалась более низкая степень, время и скорость агрегации тромбоцитов (табл. 1).

При использовании адреналина в дозе 2,5 мкМ степень агрегации, а также время агрегации тромбоцитов были статистически достоверно меньше у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Скорость агрегации при этом не отличалась между указанными группами. При приме-

нении адреналина 5 мкМ была получена только более низкая степень агрегации тромбоцитов у пациентов в группе 1, время и скорость агрегации при этом не отличались.

Коллаген в концентрации 2 мг/мл вызывает агрегацию тромбоцитов, основные показатели которой статистически достоверно не отличаются в указанных группах.

Площадь под кривой агрегации статистически достоверно была больше у пациентов с новой коронавирусной инфекцией при внесении индуктора АДФ 0,3 мкг/мл (69,1 (27,3; 164,4) усл. ед. в сравнении с 55,3 (31,5; 68,2) усл. ед. в группе 2,  $p < 0,001$ ). При использовании индуктора АДФ в концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл и индуктора адреналина в концентрациях 2,5 и 5 мкМ площадь под кривой у пациентов с новой коронавирусной инфекцией была статистически достоверно ниже, чем в группе сравнения. Показатель площади под кривой агрегации не отличался между группами при использовании АДФ 0,6 мкг/мл и коллагена 2 мг/мл (табл. 1).

Анализ корреляции между показателями площади под кривой агрегации и степенью, временем и скоростью агрегации приведен в таблице 2. Наибольшая положительная корреляция была получена между площадью и показателями степени и времени агрегации в обеих группах.

Моделирование логистических регрессий для показателей агрегации тромбоцитов подтвердило возможность их использования для диагностики наличия у пациента инфекции COVID-19 (получены значимые коэффициенты при предикторах, удовлетворительное значение критерия Хосмера-Лемешова). Нами было установлено, что приемлемыми для разделения пациентов на две группы (с инфекцией COVID-19 и без нее) по критерию Хосмера-Лемешова могут быть признаны такие показатели, как степень агрегации с индуктором АДФ в дозе 1,25 мкг/мл, степень агрегации и площадь под кривой агрегации с АДФ 2,5 мкг/мл и адреналином 2,5 мкМ (табл. 3).

Для подтверждения качества полученных моделей, а также для сравнительной характеристики диагностической мощности показателей агрегации с различными индукторами использован инструмент ROC-анализа (приведены значения AUC по соответствующим ROC-кривым вместе с 95% доверительными интервалами). Результаты проведенного анализа показали, что площадь под кривой агрегации имеет наибольший показатель AUC в сравнении со степенью

Таблица 1 – Значения показателей агрегации тромбоцитов в группе 1 и 2

Индуктор	Группа 1				Группа 2 (сравнения)			
	Степень агрегации, %	Время агрегации, с	Скорость агрегации, %/мин	Площадь под кривой, усл. ед.	Степень агрегации, %	Время агрегации, с	Скорость агрегации, %/мин	Площадь под кривой, усл. ед.
АДФ, 0,3 мкг/мл	29,1 (14; 45,6)	95,5 (58; 143)	26,4 (9,2; 32)	69,1 (27,3; 164,4)	19,7 (16; 26,2)*	71,5 (63; 82,5)*	20,9 (14,1; 28,4)	55,3 (31,5; 68,2)*
АДФ, 0,6 мкг/мл	48,9 (29,4; 60,6)	105 (86; 192)	32,4 (20,4; 41,2)	163,3 (69,4; 271,8)	36,4 (32,6; 44,4)	104 (86; 325,5)	29,9 (24,8; 36,8)	148,4 (91,3; 188,2)
АДФ, 1,25 мкг/мл	59,3 (46,5; 68,5)	162 (117; 209)	36,6 (27,6; 48,4)	256,6 (133,7; 297,6)	70,5 (65,1; 72,9)*	437,5 (335,5; 489,5)*	46,3 (40,3; 49,6)*	353 (331; 378,1)*
АДФ, 2,5 мкг/мл	67 (47; 76,7)	212 (166; 270)	41,3 (32,6; 50,6)	336,6 (243,4; 383,6)	79,6 (73,9; 82,5)*	370,5 (308; 428)*	53,6 (46,8; 60,4)*	411,1 (382,9; 428)*
Адреналин, 2,5 мкМ	42,6 (24,7; 53,8)	447 (134; 588)	15,2 (9,4; 22,2)	194 (119,5; 250,3)	75,9 (71,6; 79,1)*	520 (450; 590)*	16,8 (9,8; 22,2)	411,1 (382,9; 428)*
Адреналин, 5,0 мкМ	45,9 (27,3; 63,1)	460 (313,5; 577,5)	14,4 (11,1; 21,6)	220,9 (129,2; 275,6)	80 (74,6; 88,5)*	488 (443; 595)	14,8 (10,2; 21)	350,8 (297; 370,8)*
Коллаген, 2 мг/мл	76,5 (71,9; 84,5)	342 (307; 401)	8,6 (4,9; 14,4)	373 (329,4; 422,2)	80,3 (74,6; 86,3)	322,5 (283; 419)	7,4 (4,4; 10,2)	379,6 (345,1; 412,4)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей между группами (критерий Вальда-Вольфовица и критерий Манна-Уитни).

Таблица 2 – Коэффициенты корреляции показателей агрегации тромбоцитов с площадью под кривой агрегации с индукторами АДФ, адреналином и коллагеном

	Группа 1			Группа 2		
	Коэффициент корреляции Пирсона			Коэффициент корреляции Спирмена		
	Степень агрегации, %	Время агрегации, с	Скорость агрегации, %/мин	Степень агрегации, %	Время агрегации, с	Скорость агрегации, %/мин
АДФ, 0,3 мкг/мл	0,77*	0,73*	0,50*	0,93*	0,84*	0,60*
АДФ, 0,6 мкг/мл	0,91*	0,74*	0,33	0,90*	0,84*	0,40*
АДФ, 1,25 мкг/мл	0,98*	0,10	0,59	0,75*	0,60*	0,37*
АДФ, 2,5 мкг/мл	0,98*	0,01	0,65*	0,93*	0,59*	0,17
Адреналин, 2,5 мкМ	0,68*	-0,34	0,48*	0,89*	0,27	0,70*
Адреналин, 5,0 мкМ	0,86*	-0,21	0,64*	0,93*	0,26	0,73*
Коллаген, 2 мг/мл	0,91*	0,51*	0,10	0,74*	0,01	0,46*

Примечание: \* –  $p < 0,05$ -связь статистически достоверна.

агрегации с индуктором АДФ 2,5 мкг/мл (0,835 (0,772-0,96) и 0,824 (0,716-0,934),  $p < 0,0001$  соответственно). С индуктором адреналином 2,5 мкМ показатель AUC был ниже у площади в сравне-

нии со степенью агрегации (0,812 (0,696-0,929) и 0,936 (0,867-1),  $p < 0,0001$  соответственно).

Нами было выявлено достоверное различие в площадях под кривой оптической плотности у

пациентов с летальным и благоприятным исходом с индуктором АДФ в дозах 0,3 и 0,6 мкг/мл (239,4 (110,5; 342,7) усл. ед. и 72,6 (30,7; 228,7) усл. ед. с дозой 0,3 мкг/мл; 342,8 (280,5; 538,4) усл. ед. и 150,3 (65,5; 422,1) усл. ед. с дозой 0,6 мкг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ). В связи с этим, были оценены логистические регрессии с площадью под кривой для возможности применения данного показателя для прогнозирования летального исхода у пациентов с COVID-19 инфекцией. Было установлено, что площадь под кривой агрегации по критерию Хосмера-Лемешова является независимым предиктором летального исхода в отделении анестезиологии и реанимации (Хи-квадрат=5,074,  $p=0,06$  для АДФ 0,3 мкг/мл и Хи квадрат=15,121,  $p=0,057$  для АДФ 0,6 мкг/мл). Проведенный ROC-анализ показал, что площадь под кривой агрегации с индуктором АДФ в дозе 0,3 и 0,6 мкг/мл имеет сильную прогностическую ценность в качестве предиктора летального исхода в отделении анестезиологии и реанимации у пациентов с инфекцией COVID-19 (табл. 4).

### Обсуждение

Исследование агрегации тромбоцитов может использоваться для анализа и оценки эф-

фективности фармакологического эффекта различных лекарственных средств по определению степени ингибирования тромбоцитов. Кроме того, данный метод может применяться для выявления пациентов с недостаточным антиагрегантным эффектом в целях изучения прогноза заболевания [3]. На данный момент этот метод широко применяется для определения эффективности лечения и прогноза инфаркта мозга и ишемической болезни сердца [14]. Для данного метода используется ряд индукторов агрегации тромбоцитов в различных концентрациях. При этом каждый индуктор вызывает агрегацию тромбоцитов определенного вида [2]. Так, АДФ связывается с рецепторами P2Y12 и P2Y2 на тромбоцитах, вследствие чего начинается их активация и высвобождение различных прокоагулянтных факторов, экспрессия молекул адгезии и конформационные изменения мембраны тромбоцитов.

На данный момент научные работы, в которых бы исследовалось применение различных доз индукторов агрегации тромбоцитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, находящихся в тяжелом состоянии, не проводились. Мы считаем, что изучение функции тромбоцитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией дает достоверную диагностическую и клиниче-

Таблица 3 – Показатели логистических регрессий, описывающих разделение пациентов на группы

Предиктор	Переменные в уравнении				Критерий Хосмера-Лемешова	
	$\beta_i$	значение	Стд.ошибка	p	Хи-квадрат	p*
Степень агрегации, АДФ 1,25 мкг/мл	$\beta_1$	0,062	0,023	0,006	15,557	0,052
	$\beta_0$	-4,088	1,486	0,006		
Степень агрегации, АДФ 2,5 мкг/мл	$\beta_1$	0,087	0,030	0,003	7,617	0,472
	$\beta_0$	-6,564	2,243	0,003		
Площадь агрегации, АДФ 2,5 мкг/мл	$\beta_1$	0,023	0,007	0,001	6,742	0,565
	$\beta_0$	-8,703	2,746	0,002		
Степень агрегации, адреналин 2,5 мкМ	$\beta_1$	0,196	0,062	0,001	11,685	0,166
	$\beta_0$	-13,205	4,369	0,003		
Площадь агрегации, адреналин 2,5 мкМ	$\beta_1$	0,014	0,004	0,000	11,828	0,159
	$\beta_0$	-4,003	1,146	0,000		

Примечание: \*  $p > 0,05$  – критерий Хосмера-Лемешова является статистически значимым.

Таблица 4 – Результаты прогноза летального исхода с помощью ROC-анализа с порогом отсечения

Площадь -под кривой агрегации с индуктором	AUC	p*	95% Доверительный интервал	Порог отсечения	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %
АДФ 0,3 мкг/мл	0,707	0,045	0,530-0,884	64,71	30,8	85,7
АДФ 0,6 мкг/мл	0,744	0,018	0,575-0,913	146,43	38,5	76,2

Примечание: \*  $p < 0,05$  – показатель AUC является статистически достоверным.

скую информацию для проведения адекватной профилактики и лечения нарушения коагуляционного равновесия, а также для прогнозирования клинического исхода данной инфекции.

В данном исследовании было продемонстрировано, что пациенты с новой коронавирусной инфекцией, несмотря на проводимую им антиагрегантную и антикоагулянтную терапию, имели с самой низкой дозой индуктора АДФ 0,3 мкг/мл достоверно более высокие показатели агрегации тромбоцитов, чем в группе сравнения. С более высокими дозами индуктора АДФ, а также индуктора адреналина наблюдались более низкие показатели агрегации тромбоцитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Применение индуктора коллагена вызывало у пациентов обеих групп агрегацию тромбоцитов с высокой степенью, поэтому использовать его у пациентов с инфекцией COVID-19 нет необходимости.

Для количественного описания происходящей агрегации тромбоцитов нами дополнительно к стандартным расчетным показателям агрегации был проанализирован показатель площади, который в математическом выражении представляет собой площадь под кривой агрегации за 600 секунд. Данный показатель позволяет с большой точностью оценить процесс агрегации и дезагрегации тромбоцитов. Результаты нашей работы показали, что площадь под кривой агрегации имеет большую корреляцию с остальными показателями агрегации и является универсальным показателем, по которому можно проводить диагностику наличия у пациента инфекции COVID-19 (с индуктором АДФ 2,5 мкг/мл и адреналином 2,5 мкМ). Дополнительное определение данного показателя агрегации тромбоцитов дает ценную клиническую информацию и должно проводиться у всех пациентов с подозрением на данную инфекцию. По показателю площади под кривой агрегации (с индуктором АДФ в дозах 0,3 и 0,6 мкг/мл) можно прогнозировать возможный исход лечения COVID-19 инфекции. Поэтому мы считаем, что именно индуктор АДФ в данных дозах должен использоваться для диагностики нарушения коагуляционного равновесия и определения тяжести состояния пациентов с COVID-19 инфекцией.

Ограничением исследования является изучение агрегации тромбоцитов у пациентов, которым проводится лечение COVID-19 инфекции и была уже ранее назначена антикоагулянтная и

антитромботическая терапия. Несомненно, необходимо дальнейшее изучение функции тромбоцитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в различные сроки течения заболевания.

## Заключение

1. Все показатели агрегации тромбоцитов с индуктором АДФ 0,3 мкг/мл были достоверно выше у пациентов с инфекцией COVID-19 по сравнению с агрегацией тромбоцитов у пациентов без вирусной инфекции.

2. Площадь под кривой агрегации с индуктором АДФ 0,3 и 0,6 мкг/мл является независимым предиктором летального исхода в отделении интенсивной терапии у пациентов с COVID-19 инфекцией (порог отсечения 64,71 усл. ед. и 146,43 усл. ед. соответственно).

3. У пациентов с новой коронавирусной инфекцией при проведении исследования агрегации тромбоцитов степень нарушения коагуляционного баланса необходимо определять по показаниям, полученным с индуктором АДФ в дозе 0,3 и 0,6 мкг/мл.

4. Площадь под кривой агрегации с индуктором АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл и адреналином 2,5 мкМ можно использовать для подтверждения наличия у пациента инфекции COVID-19 (AUC=0,835 (0,772-0,96) и 0,812 (0,696-0,929) соответственно).

## Литература

1. Агрегация тромбоцитов и их размеры при ожоговой болезни у детей / Г. Я. Левин [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 462–470.
2. Тромбоцитарная агрегатометрия в клинической практике : пособие для врачей / Е. Т. Зубовская [и др.]. – Минск : ПроняПлюс, 2018. – 69 с.
3. Мирзаев, К. Б. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике / К. Б. Мирзаев, Д. А. Андреев, Д. А. Сычев // Рацион. Фармакотерапия в Кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 85–91.
4. Escher, R. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation / R. Escher, N. Breakey, B. Lämmle // Thromb. Res. – 2020 Jun. – Vol. 190. – P. 62.
5. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy / T. Iba [et al.] // Crit. Care. – 2020 Jun. – Vol. 24, N 1. – P. 360.
6. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis / M. Panigada [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2020 Jul. – Vol. 18, N 7. – P. 1738–1742.
7. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study / L. Carsana [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2020 Oct. – Vol. 20, N 10. – P. 1135–1140.

8. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19 / X. Yang [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2020 Jun. – Vol. 18, N 6. – P. 1469–1472.
9. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2020 Apr. – Vol. 18, N 4. – P. 844–847.
10. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines [Electronic resource] / National Institutes of Health. – Mode of access: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>. – Date of access: 25.05.2021.
11. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021) [Электронный ресурс] / М-во здравоохранения Российской Федерации. – Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.10%29-08.02.2021\\_%281%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf). – Дата доступа: 25.05.2021.
12. Marini, J. J. Management of COVID-19 respiratory distress / J. J. Marini, L. Gattinoni // JAMA. – 2020 Jun. – Vol. 323, N 22. – P. 2329–2330.
13. Особенности агрегации тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19. Предварительные результаты / А.В. Марочков [и др.] // Новости хирургии. – 2020. – Т. 28, № 5. – С. 558–564.
14. Гончар, И. А. Импедансная агрегометрия тромбоцитов и функциональный исход острого инфаркта мозга / И. А. Гончар, Л. М. Шишло, Т. Ю. Бончковская // Воен. медицина. – 2015. – № 2. – С. 23–25.

*Поступила 23.04.2021 г.*

*Принята в печать 15.06.2021 г.*

## References

1. Levin GIa, Popovicheva AN, Sosnina LN, Sheremetev IuA. Platelet aggregation and platelet size in pediatric burn disease. Gematologiya Transfuziologiya. 2019;64(4):462-70. (In Russ.)
2. Zubovskaia ET, Vilchuk KU, Kurlovich IV, Dvornikov SS, Komiak DI. Platelet aggregometry in clinical practice: posobie dlia vrachei. Minsk, RB: ProniaPlus; 2018. 69 p. (In Russ.)
3. Mirzaev KB, Andreev DA, Sychev DA. Assessment of platelet aggregation in clinical practice. Ratsion Farmakoterapiia Krdiologii. 2015;11(1):85-91. (In Russ.)
4. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. Thromb Res. 2020 Jun;190:62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.
5. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. Crit Care. 2020 Jun;24(1):360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0
6. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. J Thromb Haemost. 2020 Jul;18(7):1738-1742. doi: 10.1111/jth.14850
7. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. Lancet Infect Dis. 2020 Oct;20(10):1135-40. doi:10.1016/S1473-3099(20)30434-5
8. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, Shang Y. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020 Jun;18(6):1469-1472. doi: 10.1111/jth.14848
9. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768
10. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov> [Accessed 25th May 2021].
11. М-во здравоохранения Россииской Федератсии. Provisional Methodological Recommendations for Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19). Version 10 (08.02.2021). Available from: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.10%29-08.02.2021\\_%281%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf) [Accessed 25th May 2021]. (In Russ.)
12. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. JAMA. 2020 Jun;323(22):2329-2330. doi: 10.1001/jama.2020.6825
13. Marochkov AV, Lipnitskii AL, Tcopov DS, Kupreeva IA, Dozortceva OV. Peculiarities of platelet aggregation in patients with COVID-19 infection. Preliminary results. Novosti Khirurgii. 2020;28(5):558-64. (In Russ.)
14. Gonchar IA, Shishlo LM, Bonchkovskaia TIu. Platelet impedance aggregometry and functional outcome of acute cerebral infarction. Voenn Meditsina. 2015;(2):23-5. (In Russ.)

*Submitted 23.04.2021*

*Accepted 15.06.2021*

**Сведения об авторах:**

Марочков А.В. – д.м.н., профессор, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Могилёвская областная клиническая больница, профессор филиала кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>;

Липницкий А.Л. – к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением по координации забора органов и тканей для трансплантации, Могилёвская областная клиническая больница, ассистент филиала кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2556-4801>;

Старовойтов А.Г. – врач-валеолог, Могилевская областная станция переливания крови,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3884-8712>;

Дозорцева О.В. – врач лабораторной диагностики централизованной лаборатории клинической биохимии, Могилёвская областная клиническая больница,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4059-8321>;

Ливинская В.А. – к.физ.-мат.н., доцент кафедры «Финансы и бухгалтерский учет», Белорусско-Российский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8953-8533>.

**Information about authors:**

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

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

*Starovoitov A.G. – valeologist, Mogilev Regional Blood Transfusion Station,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3884-8712>;*

*Dazortsava V.U. – doctor of laboratory diagnostics of the Centralized Laboratory of Clinical Biochemistry, Mogilev Regional Clinical Hospital,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4059-8321>;*

*Livinskaya V.A. – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, associate professor of the Chair «Finance & Accounting», Belarusian – Russian University,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8953-8533>.*

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

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

## ВЛИЯНИЕ ТОКСОПЛАЗМ НА ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ПРОТООНКОГЕНОВ *BIRC5*, *ERBB-2/HER2-NEU*, *GLI*, *VEGF* И АНТИОНКОГЕНА *TP53* У КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

ПАШИНСКАЯ Е.С.

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №3. – С. 25-33.

## THE EFFECT OF TOXOPLASMAS ON THE CHANGES IN THE EXPRESSION OF *BIRC5*, *ERBB-2/HER2-NEU*, *GLI*, *VEGF* PROTOONCOGENES AND THE ANTI-ONCOGENE *TP53* IN RATS IN THE EXPERIMENT

PASHINSKAYA E.S.

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

Vestnik VGMU. 2021;20(3):25-33.

### Резюме.

Цель – изучить влияние токсоплазм на изменение экспрессии протоонкогенов *BIRC5*, *ERBB-2/HER2-NEU*, *GLI*, *VEGF*, антионкогена *TP53* у крыс в эксперименте в зависимости от дозы заражения и сроков развития паразита. Материал и методы. Опыт проводили на самках крыс линии Wistar с целью определения изменения экспрессии протоонкогенов сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI 1*, фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и антионкогена *TP53* в сравнении с генами референсами -  $\beta$ -актином (*ACTB*) и *GAPDH* путем ПЦР-анализа в тканях 10 здоровых и 120 инвазированных в разных дозах животных.

Статистическое сравнение результатов всех групп проводили с данными серии «контроль» (здоровые животные, биоптаты легких, печени, селезенки, головного мозга). Результаты, полученные у экспериментальных групп – доза заражения 25 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела животного (5000 тахизоитов на самку) и доза заражения 50 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела животного (10000 тахизоитов на самку), также сравнивали между собой.

Результаты. Выявлено, что токсоплазма вызывает зависимое от дозы заражения увеличение экспрессии протоонкогенов сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI*, фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и изменение силы экспрессии антионкогена *TP53* на всех сроках развития паразита.

Заключение. Экспериментальный токсоплазмоз изменяет экспрессию протоонкогенов сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI*, фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и антионкогена *TP53* в тканях промежуточного хозяина.

*Ключевые слова:* токсоплазма, *BIRC5*, *ErbB-2/HER2-Neu*, *GLI*, *VEGF*, *TP53*, крыса.

### Abstract.

Objectives. To study the effect of toxoplasmas on the changes in the expression of protooncogenes *BIRC5*, *ERBB-2/HER2-NEU*, *GLI*, *VEGF* and the anti-oncogene *TP53* in rats in an experiment depending on the infection dose and the period of parasite development.

Material and methods. The experiment was conducted on female Wistar rats to determine changes in the expression of the protooncogenes survivin (*BIRC5*), epidermal growth factor (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI 1*, vascular endothelial growth factor (*VEGF*) and the anti-oncogene *TP53* in comparison with the reference genes  $\beta$ -actin (*ACTB*) and *GAPDH* by means of PCR analysis in the tissues of 10 healthy and 120 animals invaded at different doses.

Statistical comparison of the results of all groups was drawn with the data of the «control» series (healthy animals, biopsies of the lungs, liver, spleen, brain). The results obtained in the experimental groups were as follows: the infection

dose of 25 toxoplasma tachyzoites per 1 g of the animal body weight (5000 tachyzoites per female) and the infection dose of 50 toxoplasma tachyzoites per 1 g of the animal body weight (10000 tachyzoites per female), then they were also compared with each other.

Statistical processing of the obtained data was carried out using the program Statistica 10.0. The differences were considered to be reliable at a significance level of less than 0.05 ( $p < 0.05$ ).

Results. Toxoplasma was found to cause an infection dose-dependent increase in the expression of the protooncogenes survivin (*BIRC5*), epidermal growth factor (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI*, vascular endothelial growth factor (*VEGF*) and a change in the strength expression of the anti-oncogene *TP53* at all stages of the parasite development.

Conclusions. Experimental toxoplasmosis alters the expression of the protooncogenes survivin (*BIRC5*), epidermal growth factor (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI*, vascular endothelial growth factor (*VEGF*), and the anti-oncogene *TP53* in the tissues of the intermediate host.

*Key words:* toxoplasma, *BIRC5*, *ErbB-2/HER2-Neu*, *GLI*, *VEGF*, *TP53*, rat.

Известно, что онкологические заболевания могут возникать как у взрослых, так и у детей. По частоте выявления лидируют рак легких, желудка, толстой кишки, печени, молочной железы, лейкозы, рак головного мозга [1-4].

В зарубежной литературе встречаются статьи, в которых авторы показывают роль протист в канцерогенезе. Показано, что *Trichomonas vaginalis* может принимать участие в развитии рака простаты, шейки матки [5, 6].

Выявлено, что у детей с онкологическими заболеваниями, проходящих химиотерапию, фиксируются криптоспоридии, лямблии, *Entamoeba coli* и *Chilomastix mesnili*, что осложняет успешное лечение [7-9].

Кроме того, встречаются сообщения, в которых говорится о взаимосвязи между криптоспоридиозом и развитием колоректальной аденокарциномы [10, 11].

Лимфома Беркитта чаще всего встречается у детей, живущих в местах, эндемичных по малярии.

Среди пациентов со злокачественными опухолями пищеварительного тракта, гематологическими и гинекологическими злокачественными новообразованиями выявлено, что процент встречаемости антител IgG к *T. gondii* значительно выше у людей с онкологией, чем у здоровых [12-14].

Известно, что паразит негативно влияет на нейрональные стволовые и моноцитарные клетки, что сопровождается нарушением гомеостаза организма [12, 14].

Таким образом, можно сделать вывод, что одноклеточные паразиты играют весомую роль в развитии хронических форм заболеваний, а возникающие при этом процессы могут приводить

к агрессивным последствиям. Однако вопрос о том, могут ли токсоплазмы быть инициаторами бластомогенеза за счет их воздействия на молекулярно-генетическом уровне, остается открытым.

Цель – изучить влияние токсоплазм на изменение экспрессии протоонкогенов *BIRC5*, *ERBB-2/HER2-NEU*, *GLI*, *VEGF* и антионкогена *TP53* у крыс в эксперименте в зависимости от дозы заражения и сроков развития паразита.

## Материал и методы

Для достижения поставленной цели проводили определение экспрессии протоонкогенов сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI 1*, фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и антионкогена *TP53* в сравнении с генами референсами –  $\beta$ -актином (*ACTB*) и *GAPDH* путем ПЦР-анализа в тканях 10 здоровых самок крыс (интактный контроль, первая серия). Забор материала (печень, селезенка, легкие, головной мозг) проводили после умерщвления животных под воздействием эфирного наркоза.

Серию номер два проводили с целью выяснения роли паразита в канцерогенных процессах путем оценки изменения экспрессии протоонкогенов сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI 1*, фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и антионкогена *TP53* в сравнении с генами референсами  $\beta$ -актином (*ACTB*) и *GAPDH* в тканях 60 перорально инвазированных самок крыс. Самок заражали в дозе 25 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела животного (5000 тахизоитов на самку). Животных выводили из эксперимента под воздействием эфирного наркоза на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е сутки после

заражения и проводили забор биоптатов печени, селезенки, легких, головного мозга.

Изучение роли *T. gondii* в изменении экспрессии протоонкогенов сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI*, фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и антионкогена *TP53* в сравнении с генами референсами  $\beta$ -актином (*ACTB*) и *GAPDH* в тканях 60 зараженных перорально самок крыс (третья серия). Крыс инвазировали в дозе 50 тахизоитов на 1 г массы тела животного (10000 тахизоитов на самку). Из эксперимента животных выводили под воздействием эфирного наркоза на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е сутки после заражения и проводили забор материала (печень, селезенка, легкие, головной мозг).

Статистическое сравнение результатов всех групп проводили с данными серии «контроль» (здоровые животные, биоптаты легких, печени, селезенки, головного мозга). Результаты, полученные у экспериментальных групп – доза заражения 25 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела животного (5000 тахизоитов на самку) и доза заражения 50 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела животного (10000 тахизоитов на самку), также сравнивали между собой.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 10.0. Для получения достоверного результата использовали U-тест Манна-Уитни (Mann-Whitney) или дисперсионный анализ Краскала-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA). Различия считали достоверными при уровне значимости менее 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

У контрольных животных (здоровые, серия №1) в тканях лёгких, печени, селезенки, мозга экспрессии гена *BIRC5*, *GLI*, *VEGF*, *ErbB-2/HER2-Neu* не выявлено. Уровень экспрессии *TP53* в лёгких составил 0,034 относительных единицы (95% ДИ: 0,022-0,046), в печени – 0,032 (95% ДИ: 0,020-0,044), в селезенке – 0,035 (95% ДИ: 0,025-0,045), в головном мозге – 0,035 (95% ДИ: 0,024-0,046) относительных единиц.

В биоптатах второй серии (инвазия в дозе 25 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела животного, 5000 тахизоитов на самку, легкие, печень, селезенка, головной мозг), забранных на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е сутки развития паразита, была зафиксирована экспрессия сурвиви-

на (*BIRC5*) на следующих уровнях: в ткани легких на 7-е сутки – 0,006 относительных единиц (95% ДИ: 0,003-0,009), на 14-е сутки – 0,007 относительных единиц (95% ДИ: 0,003-0,0120), на 21-е сутки – 0,008 (95% ДИ: 0,001-0,0150), 28-е сутки – 0,009 (95% ДИ: 0,002-0,015), 35-е сутки – 0,013 (95% ДИ: 0,007-0,019), 42-е сутки – 0,007 (95% ДИ: 0,004-0,009) относительных единиц.

В печени животных анализируемой группы уровень *BIRC5* составил на 7-е сутки 0,006 относительных единиц (95% ДИ: 0,002-0,009), на 14-е сутки – 0,017 (95% ДИ: 0,001-0,033), на 21-е сутки – 0,012 (95% ДИ: 0,002-0,022), на 28-е – 0,015 (95% ДИ: 0,004-0,027), на 35-е сутки – 0,038 (95% ДИ: 0,0307-0,0457), 42-е сутки – 0,015 (95% ДИ: 0,002-0,031) относительных единиц.

В селезенке экспрессия сурвивина на 7-е сутки эксперимента достигла 0,033 относительных единиц (95% ДИ: 0,013-0,053), на 14-е сутки – 0,058 (95% ДИ: 0,043-0,074), на 21-е сутки – 0,060 (95% ДИ: 0,046-0,075), 28-е сутки – 0,043 (95% ДИ: 0,028-0,058), на 35-е сутки – 0,055 (95% ДИ: 0,040-0,069), на 42-е сутки – 0,061 (95% ДИ: 0,050-0,071) относительных единиц.

Анализ результатов изучаемого показателя выявил экспрессию сурвивина в головном мозге крыс четвертой серии на следующем уровне: 7-е сутки – 0,020 (95% ДИ: 0,003-0,037) относительных единиц, к 14-м суткам – 0,025 (95% ДИ: 0,008-0,043), к 21-м суткам – 0,029 (95% ДИ: 0,013-0,046), к 28-м – 0,038 (95% ДИ: 0,023-0,052), к 35-м суткам – 0,028 (95% ДИ: 0,019-0,036), к 42-м суткам – 0,050 (95% ДИ: 0,028-0,071) относительных единиц.

Сравнение с данными здоровых животных (контроль) показало достоверный рост экспрессии изучаемого гена (*BIRC5*) на всех сроках развития паразитоза в легких, печени, селезенке и головном мозге ( $p=0,0051$ ). Внутригрупповой анализ достоверных отличий не выявил.

Результат экспрессии *VEGF* в легких самок крыс второй серии показал, что на 7-е сутки после заражения активность исследуемого гена в тканях легких составила 0,016 (95% ДИ: 0,006-0,025) относительных единиц, на 14-е сутки – 0,023 (95% ДИ: 0,003-0,043), на 21-е сутки – 0,023 (95% ДИ: 0,014-0,032), на 28-е сутки – 0,028 (95% ДИ: 0,008-0,048), на 35-е сутки – 0,034 (95% ДИ: 0,019-0,050), на 42-е сутки – 0,023 (95% ДИ: 0,010-0,036) относительных единиц.

В печени уровень *VEGF* составил на 7-е сутки 0,041 (95% ДИ: 0,022-0,060) относительных

единиц, на 14-е сутки – 0,041 (95% ДИ: 0,031-0,050), на 21-е сутки – 0,032 (95% ДИ: 0,026-0,037), на 28-е сутки – 0,035 (95% ДИ: 0,022-0,049), на 35-е сутки – 0,033 (95% ДИ: 0,026-0,040), на 42-е сутки – 0,022 (95% ДИ: 0,013-0,032) относительных единиц.

В биоптатах селезенки экспрессия исследуемого гена была на 7-е сутки – 0,045 (95% ДИ: 0,034-0,056) относительных единиц, на 14-е сутки – 0,063 (95% ДИ: 0,048-0,078), на 21-е сутки – 0,036 (95% ДИ: 0,028-0,044), на 28-е сутки – 0,019 (95% ДИ: 0,007-0,031), на 35-е сутки – 0,020 (95% ДИ: 0,012-0,028), на 42-е сутки – 0,012 (95% ДИ: 0,006-0,018) относительных единиц.

Уровень экспрессии *VEGF* в тканях головного мозга к 7-м суткам эксперимента составил 0,023 (95% ДИ: 0,016-0,031) относительных единиц, на 14-е сутки – 0,080 (95% ДИ: 0,029-0,132), на 21-е сутки – 0,057 (95% ДИ: 0,043-0,070), на 28-е сутки – 0,036 (95% ДИ: 0,023-0,050), на 35-е сутки – 0,028 (95% ДИ: 0,021-0,036), на 42-е сутки – 0,023 (95% ДИ: 0,019-0,028) относительных единиц.

Анализ данных показал, что экспрессия *VEGF* достоверно превышает результаты здоровых животных на всех сроках развития паразита как в легких, печени, селезенке, так и в головном мозге ( $p=0,0051$ ). Внутригрупповой анализ достоверных отличий не выявил.

Экспрессия в ткани легких *ErbB-2/HER2-Neu* на 7-е сутки развития паразита составила 0,160 относительных единиц (95% ДИ: 0,094-0,225), на 14-е сутки – 0,225 относительных единиц (95% ДИ: 0,152-0,297), на 21-е сутки – 0,287 (95% ДИ: 0,239-0,335), 28-е сутки – 0,276 (95% ДИ: 0,220-0,331), 35-е сутки – 0,326 (95% ДИ: 0,252-0,400), 42-е сутки – 0,436 (95% ДИ: 0,338-0,534) относительных единиц.

В биоптатах печени экспериментальных животных уровень выраженности *ErbB-2/HER2-Neu* на 7-е сутки был 0,179 относительных единиц (95% ДИ: 0,114-0,244), на 14-е сутки – 0,259 (95% ДИ: 0,219-0,298), на 21-е – 0,226 (95% ДИ: 0,166-0,286), 28-е сутки – 0,185 (95% ДИ: 0,144-0,225), на 35-е сутки – 0,169 (95% ДИ: 0,103-0,234), на 42-е сутки – 0,129 (95% ДИ: 0,076-0,182) относительных единиц.

Уровень экспрессии исследуемого гена в селезенке крыс к 7-м суткам после инвазии составил 0,190 (95% ДИ: 0,139-0,240) относительных единиц, к 14-м – 0,271 (95% ДИ: 0,192-0,349), к 21-м – 0,295 (95% ДИ: 0,210-0,380), к 28-м – 0,226 (95% ДИ: 0,172-0,280), к 35-м суткам – 0,224

(95% ДИ: 0,137-0,312), к 42-м – 0,260 (95% ДИ: 0,182-0,338) относительных единиц.

Результаты исследования показали, что экспрессия в головном мозге *ErbB-2/HER2-Neu* на 7-е сутки составила 0,131 (95% ДИ: 0,092-0,171) относительных единиц, на 14-е – 0,133 (95% ДИ: 0,069-0,196), на 21-е – 0,042 (95% ДИ: 0,019-0,065), на 28-е – 0,023 (95% ДИ: 0,008-0,037), 35-е – 0,018 (95% ДИ: 0,007-0,029), на 42-е – 0,016 (95% ДИ: 0,006-0,025) относительных единиц.

Выявлено, что экспрессия *ErbB-2/HER2-Neu* достоверно выше результатов экспрессии здоровых животных на всех сроках развития токсоплазм во всех изучаемых органах ( $p=0,0051$ ). Внутригрупповой анализ достоверных отличий не выявил.

Экспрессия *GLI* в тканях легких животных к 7-м суткам после заражения токсоплазмами составила 0,105 (95% ДИ: 0,080-0,131) относительных единиц, к 14-м – 0,109 (95% ДИ: 0,099-0,120), к 21-м – 0,091 (95% ДИ: 0,072-0,110), к 28-м – 0,108 (95% ДИ: 0,091-0,125) относительных единиц, к 35-м суткам – 0,113 (95% ДИ: 0,102-0,123), к 42-м суткам – 0,112 (95% ДИ: 0,099-0,124) относительных единиц.

В свою очередь, уровень экспрессии изучаемого протоонкогена в печени крыс находился на отметке 0,188 (95% ДИ: 0,146-0,229) относительных единиц на 7-е сутки эксперимента, на 14-е сутки – 0,162 (95% ДИ: 0,093-0,232) относительных единиц, на 21-е сутки – 0,115 (95% ДИ: 0,060-0,171), на 28-е сутки – 0,129 (95% ДИ: 0,098-0,161), на 35-е сутки – 0,108 (95% ДИ: 0,101-0,114), на 42-е сутки – 0,082 (95% ДИ: 0,054-0,109) относительных единиц.

Сравнительный анализ показал, что в селезенке показатель выраженности гена на 7-е сутки исследования был равен 0,388 (95% ДИ: 0,300-0,476) относительных единиц, на 14-е – 0,338 (95% ДИ: 0,232-0,444), на 21-е сутки – 0,297 (95% ДИ: 0,158-0,435) относительных единиц, на 28-е сутки – 0,308 (95% ДИ: 0,140-0,476), на 35-е сутки – 0,226 (95% ДИ: 0,131-0,322), на 42-е сутки – 0,124 (95% ДИ: 0,082-0,166) относительных единиц.

В тканях головного мозга экспрессия *GLI* к 7-м суткам после заражения составила 0,308 (95% ДИ: 0,234-0,382) относительных единиц, к 14-м суткам – 0,342 (95% ДИ: 0,264-0,421), к 21-м – 0,325 (95% ДИ: 0,181-0,470) относительных единиц, к 28-м суткам – 0,459 (95% ДИ: 0,325-0,594) относительных единиц, к 35-м суткам – 0,339 (95% ДИ: 0,264-0,414), к 42-м суткам – 0,199 (95% ДИ:

0,147-0,251) относительных единиц.

Выявлено достоверное отличие от группы контроля на всех сроках развития паразита ( $p=0,0051$ ). В свою очередь, отличий внутри экспериментальной группы в зависимости от стадии развития токсоплазм не выявлено.

Экспрессия антионкогена *TP53* в тканях легких к 7-м суткам после инвазии экспериментальных самок составила 0,140 (95% ДИ: 0,104-0,175) относительных единиц, к 14-м суткам – 0,171 (95% ДИ: 0,128-0,213), к 21-м суткам – 0,159 (95% ДИ: 0,126-0,193), к 28-м суткам – 0,166 (95% ДИ: 0,124-0,208), к 35-м суткам – 0,154 (95% ДИ: 0,120-0,189), к 42-м суткам – 0,160 (95% ДИ: 0,118-0,202) относительных единиц.

В тканях печени экспрессия исследуемого антионкогена на 7-е сутки после заражения была 0,190 (95% ДИ: 0,139-0,240) относительных единиц, на 14-е сутки – 0,271 (95% ДИ: 0,192-0,349) относительных единиц, на 21-е – 0,295 (95% ДИ: 0,210-0,380), на 28-е сутки – 0,226 (95% ДИ: 0,172-0,280), на 35-е сутки – 0,224 (95% ДИ: 0,137-0,312), на 42-е сутки – 0,260 (95% ДИ: 0,182-0,338) относительных единиц.

В селезенке уровень экспрессии *TP53* на 7-е сутки достиг 0,399 (95% ДИ: 0,327-0,470) относительных единиц, на 14-е сутки – 0,399 (95% ДИ: 0,327-0,470), на 21-е сутки – 0,389 (95% ДИ: 0,327-0,470), на 28-е – 0,386 (95% ДИ: 0,291-0,481), на 35-е – 0,408 (95% ДИ: 0,325-0,490), на 42-е сутки – 0,327 (95% ДИ: 0,225-0,429) относительных единиц.

Экспрессия антионкогена *TP53* в головном мозге крыс к 7-м суткам отмечена на уровне 0,149 (95% ДИ: 0,100-0,197) относительных единиц, к 14-м – 0,219 (95% ДИ: 0,181-0,256), к 21-м – 0,259 (95% ДИ: 0,177-0,340), к 28-м суткам – 0,190 (95% ДИ: 0,139-0,240), к 35-м суткам – 0,190 (95% ДИ: 0,139-0,240), к 42-м суткам – 0,242 (95% ДИ: 0,174-0,311) относительных единиц.

Выявлено достоверное отличие экспрессии антионкогена в сторону увеличения во всех изучаемых органах в сравнении с контрольной группой ( $p=0,0051$ ). Сила экспрессии при внутригрупповом сравнении достоверно не отличалась.

В образцах третьей серии (инвазия в дозе 50 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела животного, 10000 тахизоитов на самку, легкие, печень, селезенка, головной мозг), забранных на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е сутки развития паразита, была зафиксирована экспрессия сурвивина (*BIRC5*) на следующих уровнях: в ткани легких на 7-е сутки – 0,055 относительных единиц

(95% ДИ: 0,034-0,075), на 14-е сутки – 0,041 относительных единиц (95% ДИ: 0,025-0,057), на 21-е сутки – 0,049 (95% ДИ: 0,031-0,067), 28-е сутки – 0,039 (95% ДИ: 0,027-0,052), 35-е сутки – 0,032 (95% ДИ: 0,024-0,040), 42-е сутки – 0,035 (95% ДИ: 0,024-0,046) относительных единиц.

В тканях печени животных анализируемой группы уровень *BIRC5* составил на 7-е сутки 0,032 относительных единиц (95% ДИ: 0,008-0,056), на 14-е сутки – 0,050 (95% ДИ: 0,026-0,075), на 21-е сутки – 0,033 (95% ДИ: 0,026-0,040), на 28-е – 0,076 (95% ДИ: 0,067-0,084), на 35-е сутки – 0,068 (95% ДИ: 0,050-0,085), 42-е сутки – 0,061 (95% ДИ: 0,045-0,076) относительных единиц.

В селезенке экспрессия сурвивина на 7-е сутки эксперимента достигла 0,416 относительных единиц (95% ДИ: 0,292-0,539), на 14-е сутки – 0,601 (95% ДИ: 0,509-0,693), на 21-е сутки – 0,594 (95% ДИ: 0,533-0,654), 28-е сутки – 0,648 (95% ДИ: 0,579-0,717), на 35-е сутки – 0,690 (95% ДИ: 0,629-0,751), на 42-е сутки – 0,577 (95% ДИ: 0,513-0,641) относительных единиц.

Анализ результатов изучаемого показателя выявил экспрессию сурвивина в головном мозге крыс четвертой серии на следующем уровне: 7-е сутки – 0,176 (95% ДИ: 0,081-0,270) относительных единиц, к 14-м суткам – 0,356 (95% ДИ: 0,266-0,447), к 21-м суткам – 0,467 (95% ДИ: 0,424-0,509), к 28-м – 0,472 (95% ДИ: 0,360-0,584), к 35-м суткам – 0,571 (95% ДИ: 0,476-0,667), к 42-м суткам – 0,570 (95% ДИ: 0,438-0,702) относительных единиц.

Сравнение с данными здоровых животных (контроль) показало достоверный рост экспрессии изучаемого гена (*BIRC5*) на всех сроках развития паразитоза в легких, печени, селезенке и головном мозге ( $p=0,0051$ ). Выявлено, что экспрессия *BIRC5* в легких, печени, селезенке и головном мозге превышала данные животных второй серии (зараженные в меньшей дозе) на всех сроках развития токсоплазм ( $p=0,0002$ ). Внутригрупповой анализ достоверных отличий не выявил.

Результат экспрессии *VEGF* в легких самок крыс третьей серии показал, что на 7-е сутки после заражения активность исследуемого гена в тканях легких составила 0,266 (95% ДИ: 0,175-0,357) относительных единиц, на 14-е сутки – 0,287 (95% ДИ: 0,081-0,493), на 21-е сутки – 0,230 (95% ДИ: 0,140-0,321), на 28-е сутки – 0,184 (95% ДИ: 0,143-0,226), на 35-е сутки – 0,129 (95% ДИ: 0,110-0,148), на 42-е сутки – 0,092 (95% ДИ: 0,070-0,114) относительных единиц.

В печени уровень *VEGF* составил на 7-е сутки 0,431 (95% ДИ: 0,258-0,605) относительных единиц, на 14-е сутки – 0,407 (95% ДИ: 0,309-0,504), на 21-е сутки – 0,316 (95% ДИ: 0,260-0,373), на 28-е сутки – 0,242 (95% ДИ: 0,163-0,322), на 35-е сутки – 0,159 (95% ДИ: 0,106-0,212), на 42-е сутки – 0,091 (95% ДИ: 0,055-0,126) относительных единиц.

В биоптатах селезенки экспрессия исследуемого гена была на 7-е сутки 0,515 (95% ДИ: 0,406-0,623) относительных единиц, на 14-е сутки – 0,606 (95% ДИ: 0,424-0,788), на 21-е сутки – 0,371 (95% ДИ: 0,301-0,440), на 28-е сутки – 0,262 (95% ДИ: 0,199-0,325), на 35-е сутки – 0,139 (95% ДИ: 0,111-0,167), на 42-е сутки – 0,131 (95% ДИ: 0,100-0,162) относительных единиц.

Уровень экспрессии *VEGF* в тканях головного мозга к 7-м суткам эксперимента составил 0,338 (95% ДИ: 0,169-0,508) относительных единиц, на 14-е сутки – 0,553 (95% ДИ: 0,410-0,696), на 21-е сутки – 0,376 (95% ДИ: 0,321-0,432), на 28-е сутки – 0,292 (95% ДИ: 0,206-0,377), на 35-е сутки – 0,233 (95% ДИ: 0,165-0,301), на 42-е сутки – 0,165 (95% ДИ: 0,044-0,286) относительных единиц.

При анализе данных показано, что экспрессия *VEGF* достоверно превышает результаты здоровых животных на всех сроках развития паразита как в легких, печени, селезенке, так и в головном мозге ( $p=0,0051$ ). В свою очередь, выявлено, что экспрессия гена достоверно возросла во всех изучаемых органах на всех изучаемых сроках развития паразита по сравнению с серией №2 ( $p=0,000157$ ). Внутригрупповой анализ достоверных отличий не показал.

Экспрессия в ткани легких *ErbB-2/HER2-Neu* на 7-е сутки развития паразита составила 0,235 относительных единиц (95% ДИ: 0,180-0,290), на 14-е сутки – 0,315 относительных единиц (95% ДИ: 0,262-0,367), на 21-е сутки – 0,376 (95% ДИ: 0,320-0,433), 28-е сутки – 0,377 (95% ДИ: 0,326-0,428), 35-е сутки – 0,468 (95% ДИ: 0,433-0,504), 42-е сутки – 0,546 (95% ДИ: 0,503-0,589) относительных единиц.

В печени экспериментальных животных уровень *ErbB-2/HER2-Neu* на 7-е сутки был 0,308 относительных единиц (95% ДИ: 0,266-0,350), на 14-е сутки – 0,396 (95% ДИ: 0,360-0,432), на 21-е – 0,536 (95% ДИ: 0,466-0,606), 28-е сутки – 0,398 (95% ДИ: 0,326-0,471), на 35-е сутки – 0,318 (95% ДИ: 0,196-0,440), на 42-е сутки – 0,357 (95% ДИ: 0,280-0,434) относительных единиц.

Уровень экспрессии исследуемого гена в селезенке крыс к 7-м суткам после инвазии соста-

вил 0,272 (95% ДИ: 0,232-0,312) относительных единиц, к 14-м – 0,327 (95% ДИ: 0,274-0,380), к 21-м – 0,406 (95% ДИ: 0,332-0,479), к 28-м – 0,453 (95% ДИ: 0,393-0,512), к 35-м суткам – 0,422 (95% ДИ: 0,383-0,462), к 42-м – 0,440 (95% ДИ: 0,399-0,480) относительных единиц.

Выявлено, что экспрессия в головном мозге *ErbB-2/HER2-Neu* на 7-е сутки составила 0,233 (95% ДИ: 0,175-0,291) относительных единиц, на 14-е – 0,244 (95% ДИ: 0,157-0,330), на 21-е – 0,184 (95% ДИ: 0,154-0,215), на 28-е – 0,142 (95% ДИ: 0,105-0,180), 35-е – 0,152 (95% ДИ: 0,115-0,189), на 42-е – 0,152 (95% ДИ: 0,113-0,190) относительных единиц.

Выявлено, что экспрессия *ErbB-2/HER2-Neu* достоверно выше результатов экспрессии здоровых животных на всех сроках развития токсоплазм во всех изучаемых органах ( $p=0,0051$ ). Зафиксирован достоверный рост экспрессии гена во всех изучаемых биоптатах (легкие, печень, селезенка, мозг) по сравнению с данными, полученными у крыс, зараженных в меньшей дозе ( $p=0,0413$ ). При проведении внутригруппового анализа достоверных отличий не выявлено.

В тканях легких животных экспрессия *GLI* к 7-м суткам после заражения токсоплазмами составила 0,185 (95% ДИ: 0,149-0,222) относительных единиц, к 14-м – 0,220 (95% ДИ: 0,148-0,293), к 21-м – 0,384 (95% ДИ: 0,310-0,458), к 28-м – 0,378 (95% ДИ: 0,301-0,455) относительных единиц, к 35-м суткам – 0,493 (95% ДИ: 0,420-0,565), к 42-м суткам – 0,632 (95% ДИ: 0,578-0,685) относительных единиц.

Уровень экспрессии изучаемого протоонкогена в печени крыс находился на отметке 0,308 (95% ДИ: 0,243-0,373) относительных единиц на 7-е сутки эксперимента, на 14-е сутки – 0,382 (95% ДИ: 0,302-0,463) относительных единиц, на 21-е сутки – 0,560 (95% ДИ: 0,473-0,647), на 28-е сутки – 0,602 (95% ДИ: 0,497-0,707), на 35-е сутки – 0,518 (95% ДИ: 0,447-0,590), на 42-е сутки – 0,665 (95% ДИ: 0,548-0,781) относительных единиц.

Сравнительный анализ показал, что в селезенке показатель выраженности гена на 7-е сутки исследования был равен 0,478 (95% ДИ: 0,401-0,555) относительных единиц, на 14-е – 0,518 (95% ДИ: 0,453-0,583), на 21-е сутки – 0,460 (95% ДИ: 0,348-0,572) относительных единиц, на 28-е сутки – 0,498 (95% ДИ: 0,412-0,585), на 35-е сутки – 0,520 (95% ДИ: 0,433-0,608), на 42-е сутки – 0,432 (95% ДИ: 0,334-0,529) относительных единиц.

В тканях головного мозга экспрессия *GLI* к

7-м суткам после заражения составила 0,518 (95% ДИ: 0,446-0,590) относительных единиц, к 14-м суткам – 0,434 (95% ДИ: 0,246-0,442), к 21-м – 0,453 (95% ДИ: 0,218-0,547) относительных единиц, к 28-м суткам – 0,559 (95% ДИ: 0,232-0,694) относительных единиц, к 35-м суткам – 0,439 (95% ДИ: 0,126-0,514), к 42-м суткам – 0,399 (95% ДИ: 0,247-0,451) относительных единиц.

Выявлено достоверное отличие от интактных животных на всех сроках развития паразита ( $p=0,0051$ ). Отмечался достоверный рост экспрессии *GLI* во всех изучаемых органах при сравнении с данными группы крыс (вторая серия), зараженных в меньшей дозе. В свою очередь, отличий внутри экспериментальной группы в зависимости от стадии развития токсоплазм не выявлено.

Экспрессия антионкогена *TP53* в тканях легких к 7-м суткам после инвазии экспериментальных самок в дозе 50 тахизоитов на 1 г массы тела составила 0,214 (95% ДИ: 0,172-0,256) относительных единиц, к 14-м суткам – 0,241 (95% ДИ: 0,187-0,294), к 21-м суткам – 0,115 (95% ДИ: 0,097-0,133), к 28-м суткам – 0,094 (95% ДИ: 0,062-0,126), к 35-м суткам – 0,082 (95% ДИ: 0,044-0,119), к 42-м суткам – 0,039 (95% ДИ: 0,011-0,066) относительных единиц.

В тканях печени экспрессия исследуемого антионкогена на 7-е сутки после заражения была 0,126 (95% ДИ: 0,092-0,160) относительных единиц, на 14-е сутки – 0,164 (95% ДИ: 0,123-0,205) относительных единиц, на 21-е – 0,137 (95% ДИ: 0,123-0,151), на 28-е сутки – 0,123 (95% ДИ: 0,110-0,136), на 35-е сутки – 0,115 (95% ДИ: 0,088-0,142), на 42-е сутки – 0,131 (95% ДИ: 0,111-0,151) относительных единиц.

В селезенке уровень экспрессии *TP53* на 7-е сутки достиг 0,512 (95% ДИ: 0,435-0,590) относительных единиц, на 14-е сутки – 0,636 (95% ДИ: 0,573-0,698), на 21-е сутки – 0,673 (95% ДИ: 0,601-0,745), на 28-е – 0,416 (95% ДИ: 0,365-0,467), на 35-е – 0,346 (95% ДИ: 0,301-0,391), на 42-е сутки – 0,236 (95% ДИ: 0,187-0,284) относительных единиц.

Экспрессия антионкогена *TP53* в головном мозге крыс к 7-м суткам отмечена на уровне 0,218 (95% ДИ: 0,173-0,262) относительных единиц, к 14-м – 0,292 (95% ДИ: 0,254-0,330), к 21-м – 0,364 (95% ДИ: 0,296-0,431), к 28-м суткам – 0,118 (95% ДИ: 0,118-0,137), к 35-м суткам – 0,107 (95% ДИ: 0,089-0,126), к 42-м суткам – 0,073 (95% ДИ: 0,038-0,107) относительных единиц.

Выявлено достоверное отличие экспрессии

антионкогена в сторону увеличения в сравнении с контрольной группой в тканях легких на 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки после инвазии. В свою очередь, к 35-м и 42-м суткам отмечалось снижение уровня экспрессии до уровня интактных животных ( $p\leq 0,05$ ).

Сила экспрессии при внутригрупповом сравнении достоверно снижалась начиная с 21-х суток (28-е, 35-е и 42-е сутки включительно) и была меньше, чем у животных, зараженных в дозе 25 тахизоитов на 1 г массы тела животного ( $p\leq 0,05$ ).

В печени экспрессия *TP53* достоверно превышала контрольные показатели на всех этапах развития паразита ( $p\leq 0,05$ ). Сравнение с данными, полученными при проведении второй серии, выявило достоверное снижение силы экспрессии, начиная с 14-х суток, включая оставшиеся сроки наблюдения ( $p\leq 0,05$ ).

Внутригрупповое сравнение отличий не выявило.

В селезенке уровень *TP53* показал достоверный рост по сравнению с контролем и данными второй серии на всех этапах развития токсоплазм ( $p\leq 0,05$ ). С 35-х суток отмечалось постепенное снижение экспрессии по сравнению с результатами, полученными у животных, зараженных в меньшей дозе и внутри изучаемой группы ( $p\leq 0,05$ ).

Сила экспрессии изучаемого гена в мозге экспериментальных животных третьей серии была выше контрольных показателей на всех этапах наблюдения, а по сравнению с результатами второй серии отмечался достоверный рост с 7-х по 21-е сутки после инвазии ( $p\leq 0,05$ ). В свою очередь, снижение силы экспрессии внутри группы происходило с 28-х суток (включая 35-е и 42-е сутки). Она была ниже по сравнению с данными животных, инвазированных в более низкой дозе ( $p\leq 0,05$ ).

## Обсуждение

В ходе эксперимента выявлено, что у инвазированных крыс наблюдался рост экспрессии протоонкогенов сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI*, фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) в печени, селезенке, легких, головном мозге с четко выраженным дозозависимым эффектом. Это можно объяснить тем, что паразитарные метаболиты являются аддуктами биологического характера,

способными связываться с молекулой ДНК и тем или иным образом влиять на процессы синтеза различных белков. В эксперименте доказано, что токсоплазма может влиять на процесс активации экспрессии протоонкогенов на всех этапах своего паразитирования, а это, в свою очередь, может стать толчком к нарушению митотического цикла и запуску бластомагенеза.

Параллельное изменение экспрессии антионкогена *TP53* со снижением его уровня может дать возможность клеткам с поврежденным наследственным аппаратом не уничтожаться апоптотически, а развиваться, что приведет к развитию или усугублению негативного паразитарного эффекта.

### Заключение

Токсоплазма вызывает зависимое от дозы заражения увеличение экспрессии протоонкогенов сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI*, фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и изменение силы экспрессии антионкогена *TP53* на всех сроках развития паразита.

### Литература

1. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis / S. Wilne [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2007 Aug. – Vol. 8, N 8. – P. 685–695.
2. Rutkowski, S. Timely identification of suspected paediatric CNS tumours / S. Rutkowski // *Lancet Oncol.* – 2007 Aug. – Vol. 8, N 8. – P. 664.
3. Goldman, R. D. Improving diagnosis of pediatric central nervous system tumours: aiming for early detection / R. D. Goldman, S. Cheng, D. D. Cochrane // *CMAJ.* – 2017 Mar. – Vol. 189, N 12. – P. E459–E463.
4. Cancer and central nervous system tumor surveillance in

- pediatric neurofibromatosis 1 / D. G. R. Evans [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2017 Jun. – Vol. 23, N 12. – P. e46–e53.
5. *Trichomonas vaginalis* infection and prostate-specific antigen concentration: Insights into prostate involvement and prostate disease risk / M. E. Langston [et al.] // *Prostate.* – 2019 Oct. – Vol. 79, N 14. – P. 1622–1628.
6. Inflammatory mediators of prostate epithelial cells stimulated with *Trichomonas vaginalis* promote proliferative and invasive properties of prostate cancer / I.-H. Han [et al.] // *Prostate.* – 2019 Jul. – Vol. 79, N 10. – P. 1133–1146. *Prostate.* 2019 Jul;79(10):1133-1146. doi: 10.1002/pros.23826. Epub 2019 May 2.
7. *Trichomonas vaginalis* infection-associated risk of cervical cancer: A meta-analysis / S. Yang [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2018 Sep. – Vol. 228. – P. 166–173.
8. Cryptosporidium infection in children with cancer undergoing chemotherapy: how important is the prevention of opportunistic parasitic infections in patients with malignancies? / R. Berahmat [et al.] // *Parasitol. Res.* – 2017 Sep. – Vol. 116, N 9. – P. 2507–2515.
9. Avian haemosporidian parasites (Haemosporida): a comparative analysis of different polymerase chain reaction assays in detection of mixed infections / R. Bernotiene [et al.] // *Exp. Parasitol.* – 2016 Apr. – Vol. 163. – P. 31–37.
10. Chun-Yun, L. Investigation on *Toxoplasma gondii* infections among patients with malignant tumors of the digestive tract in Hainan Province / L. Chun-Yun // *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi.* – 2019 Sep. – Vol. 31, N 4. – P. 427–430.
11. *Toxoplasma gondii* in cancer patients receiving chemotherapy: seroprevalence and interferon gamma level / I. A. Mona [et al.] // *J. Parasit Dis.* – 2019 Sep. – Vol. 43, N 3. – P. 464–471.
12. Xi-Ming, Q. Seroepidemiological survey of *Toxoplasma gondii* infection in patients with gynecological malignant tumors / Q. Xi-Ming, S. Guo-Qiang, W. Xiao-Ming // *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi.* – 2019 Feb. – Vol. 19. – Vol. 30, N 6. – P. 682–684.
13. *Toxoplasma* modulates signature pathways of human epilepsy / H. M. Ngô [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7, N 1. – P. 11496.
14. High *Toxoplasma gondii* Seropositivity among Brain Tumor Patients in Korea / B.-K. Jung [et al.] // *Korean J. Parasitol.* – 2016 Apr. – Vol. 54, N 2. – P. 201–204.

Поступила 01.03.2021 г.

Принята в печать 15.06.2021 г.

### References

1. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007 Aug;8(8):685-95. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70207-3
2. Rutkowski S. Timely identification of suspected paediatric CNS tumours. *Lancet Oncol.* 2007 Aug;8(8):664. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70212-7
3. Goldman RD, Cheng S, Cochrane DD. Improving diagnosis of pediatric central nervous system tumours: aiming for early detection. *CMAJ.* 2017 Mar;189(12):E459-E463. doi: 10.1503/cmaj.160074
4. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD,

- Schneider KW, et al. Cancer and central nervous system tumor surveillance in pediatric neurofibromatosis 1. *Clin Cancer Res.* 2017 Jun;23(12):e46-e53. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0589
5. Langston ME, Bhalla A, Alderete JF, Nevin RL, Pakpahan R, Hansen J, et al. *Trichomonas vaginalis* infection and prostate-specific antigen concentration: Insights into prostate involvement and prostate disease risk. *Prostate.* 2019 Oct;79(14):1622-1628. doi: 10.1002/pros.23886
6. Han I-H, Kim J-H, Jang K-S, Ryu J-S. Inflammatory mediators of prostate epithelial cells stimulated with *Trichomonas vaginalis* promote proliferative and invasive properties of prostate cancer. *Prostate.* 2019 Jul;79(10):1133-1146. doi: 10.1002/pros.23826

7. Yang S, Zhao W, Wang H, Wang Y, Li J, Wu X. Trichomonas vaginalis infection-associated risk of cervical cancer: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Sep;228:166-173. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.06.031
8. Berahmat R, Mahami-Oskouei M, Rezamand A, Spotin A, Aminisani N, Ghoyounchi R, et al. Cryptosporidium infection in children with cancer undergoing chemotherapy: how important is the prevention of opportunistic parasitic infections in patients with malignancies? *Parasitol Res.* 2017 Sep;116(9):2507-2515. doi: 10.1007/s00436-017-5560-5
9. Bernotienė R, Palinauskas V, Iezhova T, Murauskaitė D, Valkiūnas G. Avian haemosporidian parasites (Haemosporida): a comparative analysis of different polymerase chain reaction assays in detection of mixed infections. *Exp Parasitol.* 2016 Apr;163:31-7. doi: 10.1016/j.exppara.2016.01.009
10. Chun-Yun L. Investigation on Toxoplasma gondii infections among patients with malignant tumors of the digestive tract in Hainan Province. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi.* 2019 Sep;31(4):427-430. doi: 10.16250/j.32.1374.2019231
11. Mona IA, Wegdan MAEW, Doaa AH, Hassan A. Toxoplasma gondii in cancer patients receiving chemotherapy: seroprevalence and interferon gamma level. *J Parasit Dis.* 2019 Sep;43(3):464-471. doi: 10.1007/s12639-019-01111-9
12. Xi-Ming Q, Guo-Qiang S, Xiao-Ming W. Seroepidemiological survey of Toxoplasma gondii infection in patients with gynecological malignant tumors. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi.* 2019 Feb;30(6):682-684. doi: 10.16250/j.32.1374.2019036
13. Ngô HM, Zhou Y, Lorenzi H, Wang K, Kim T-K, Zhou Y, et al. Toxoplasma modulates signature pathways of human epilepsy. *Sci Rep.* 2017;7(1):11496. doi: 10.1038/s41598-017-10675-6
14. Jung B-K, Song H, Kim M-J, Cho J, Shin E-H, Chai J-Y. High Toxoplasma gondii Seropositivity among Brain Tumor Patients in Korea. *Korean J Parasitol.* 2016 Apr;54(2):201-4. doi: 10.3347/kjp.2016.54.2.201

Submitted 01.03.2021

Accepted 15.06.2021

#### Сведения об авторах:

Пашинская Е.С. – к.б.н., доцент кафедры биологии и фармацевтической ботаники, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

#### Information about authors:

*Pashinskaya E.S. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Biology & Pharmaceutical Botany, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, кафедра биологии и фармацевтической ботаники. E-mail: paschinskaya.cat@yandex.ru – Пашинская Екатерина Сергеевна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Biology & Pharmaceutical Botany. E-mail: paschinskaya.cat@yandex.ru – Ekaterina S. Pashinskaya.

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТАМПОНОВ НОСОВЫХ С СОХРАНЕНИЕМ ФУНКЦИИ НОСОВОГО ДЫХАНИЯ

КОРНЕЛЮК О.А.

Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №3. – С. 34-39.

## THE EXPERIENCE OF NOSE TAMPONS APPLICATION WITH PRESERVATION OF THE NASAL RESPIRATION FUNCTION

KARNIALIUK V.A.

Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(3):34-39.

---

### Резюме.

Тампоны носовые должны обеспечивать эффективный гемостаз при сохранении функции носового дыхания, не оказывать травматического действия на слизистую оболочку носовой полости. В рамках научно-исследовательской работы в РНПЦ оториноларингологии совместно с ООО «Адвантмед» разработаны и изготовлены тампоны носовые с сохранением функции носового дыхания нескольких размеров (14×64×7 мм и 19×84×7 мм). Получено регистрационное удостоверение на изделие медицинского назначения.

Цель – оценить эффективность применения тампонов носовых с сохранением функции носового дыхания.

Материал и методы. В ходе работы выполнено измерение времени остановки кровотечения, анкетирование пациентов на предмет сохранения функции носового дыхания во время тампонады носовой полости, оценка комфортности тампонады полости носа пациентом по 10-ти бальной визуально-аналоговой шкале, определение степени выраженности отека и гиперемии слизистой оболочки полости носа, наличия корок и фибринового налета при эндоскопическом исследовании полости носа по 3-бальной визуально-аналоговой шкале в послеоперационном периоде.

Результаты. Тампоны носовые с сохранением функции носового дыхания обладают хорошими кровоостанавливающими свойствами: скорость остановки кровотечения у пациентов составила 5±1 секунд по сравнению с 9+1 секундами при использовании перчаточно-марлевых тампонов ( $p<0,05$ ). При анкетировании у всех пациентов (100%) в период использования разработанного изделия медицинского назначения функция носового дыхания определена как достаточная.

Заключение. Тампонада полости носа с применением тампонов носовых с сохранением функции носового дыхания переносится пациентами лучше, чем перчаточно-марлевая (комфортность тампонады носовой полости по визуально-аналоговой шкале варьировала в пределах от 4 до 6 баллов (при среднем значении 4,9±0,6) в сравнении с 5-8 баллами (в среднем 6,8±0,3) соответственно ( $p<0,05$ )). Предложенные тампоны носовые оказывают менее выраженное травматическое действие на слизистую оболочку носовой полости по сравнению с перчаточно-марлевыми.

*Ключевые слова:* тампоны носовые, носовые кровотечения, методы остановки носовых кровотечений, тампонада полости носа.

### Abstract.

Nasal tampons should provide effective hemostasis while maintaining the function of nasal breathing, and not produce a traumatic effect on the mucous membrane of the nasal cavity. Within the frames of the research work in the Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology, together with LLC «Advantmed», nasal tampons with preservation of the nasal breathing function of several sizes (14×64×7 mm and 19×84×7 mm) have been developed and manufactured. A registration certificate for a medical device has been received.

Objectives. To evaluate the effectiveness of the use of nasal tampons while maintaining the nasal breathing function.

In the course of the work, the time of stopping bleeding has been measured, patients have been surveyed concerning

preservation of their nasal breathing function during tamponade of the nasal cavity, comfort of the tamponade of the nasal cavity using a 10-point visual analogue scale has been assessed by the patients, the degree of edema and hyperemia of the nasal mucosa has been determined, the presence of scabs and fibrin plaque during endoscopic examination of the nasal cavity using a 3-point visual analogue scale has also been determined.

Results. Nasal tampons with preservation of the nasal breathing function have good hemostatic quality: the speed of stopping bleeding was  $5 \pm 1$  seconds compared to  $9 \pm 1$  seconds in case of glove-gauze tamponade ( $p < 0.05$ ). When questioning all patients (100%) during the period of using the developed medical device, the function of nasal breathing was determined as sufficient.

Conclusions. Tamponade of the nasal cavity using nasal tampons while maintaining the nasal breathing function is better tolerated by patients than the glove-gauze one (the comfort of tamponade of the nasal cavity according to the visual analogue scale varied from 4 to 6 points (with an average value of  $4.9 \pm 0.6$  points) in comparison with 5-8 points (on an average  $6.8 \pm 0.3$  points), respectively ( $p < 0.05$ )). It has a less pronounced traumatic effect on the mucous membrane of the nasal cavity compared to that of the glove-gauze tamponade.

*Key words: nasal tampons, nosebleeds, methods of stopping nosebleeds, tamponade of the nasal cavity.*

Совершенствование методов остановки носового кровотечения является актуальной проблемой в оториноларингологии. Наиболее распространенным способом остановки кровотечения из носовой полости является передняя тампонада с использованием марлевых, перчаточного-марлевых, пневматических тампонов и тампонов из гидрофильных материалов [1-6]. Однако передняя тампонада приводит к полному прекращению функции носового дыхания. Это изменяет частоту дыхания и активность дыхательных мышц, снижает насыщение крови кислородом, нарушает кровообращение головного мозга [7]. Передняя тампонада нередко сопровождается травмированием слизистой оболочки носовой полости, что в дальнейшем приводит к ее некротическим изменениям и функциональным нарушениям [8]. Тампоны носовые (ТН) должны обеспечивать эффективный гемостаз при сохранении функции носового дыхания и не повреждать слизистую оболочку носовой полости.

В рамках научно-исследовательской работы в РНПЦ оториноларингологии совместно с ООО «Адвантмед» разработаны и изготовлены ТН с сохранением функции носового дыхания нескольких размеров ( $14 \times 64 \times 7$  мм и  $19 \times 84 \times 7$  мм). Получено регистрационное удостоверение на изделие медицинского назначения «Тампоны носовые с сохранением функции носового дыхания», ТУ ВУ 192754454.006-2020, производитель ООО «Адвантмед», Республика Беларусь №ИМ-7.108772 от 03.09.2020. Медицинское изделие сшивается из двух одинаковых прямоугольников, вырезанных из полотна целлюлозы толщиной 1 мм каждый, прошивается по длине двумя парал-

лельными прерывистыми швами нитью из шёлка, вискозы или хлопка с выпуском нити длиной не менее 20 см для облегчения извлечения из полости носа. Между сшитыми пластинами тампона носового вставляется трубка внутренним диаметром 3 мм из полиэтилена или полипропилена, предназначенная для обеспечения функции носового дыхания. Для изготовления тампонов применяется целлюлоза. Она широко используется в фармацевтической промышленности и медицинской практике [9, 10]. Это природное высокомолекулярное вещество, растительный полисахарид, являющийся самым распространенным органическим соединением. Отличается безопасностью при применении, высокой гигроскопичностью, отсутствием сыпучих свойств. Является прочным и пластичным, не дорогостоящим материалом [11, 12].

Цель – оценить эффективность применения тампонов носовых с сохранением функции носового дыхания

## Материал и методы

В исследование включено 50 пациентов (средний возраст  $41,5 \pm 3,5$  года, из них 31 мужчины (62%) и 19 женщин (38%)). Всем пациентам выполнено хирургическое лечение (эндоскопическая септопластика, двусторонняя подслизистая вазотомия нижних носовых раковин). Для обеспечения гемостаза у 30 пациентов основной группы использовали разработанные тампоны из целлюлозы с сохранением функции носового дыхания, у 20 пациентов контрольной группы – перчаточного-марлевые. Критериями исключения

из исследования являлись: наличие острой воспалительной патологии, хронических заболеваний в стадии обострения, возраст старше 60 лет.

В ходе исследования проводили:

1. Измерение времени остановки кровотечения при орофарингоскопии с использованием секундомера (в секундах) для оценки эффективности гемостаза,

2. Анкетирование пациентов на предмет сохранения функции носового дыхания в период использования изделия медицинского назначения (функция носового достаточная или недостаточная),

3. Оценку комфортности тампонады полости носа пациентом по 10-ти бальной визуально-аналоговой шкале [13] (ВАШ), где 1–3 балла легкий дискомфорт, 4–5 – умеренный, 6–7 – сильный, 8–9 – очень сильный, 10 – непереносимый.

4. Определение степени выраженности отека и гиперемии слизистой оболочки носовой полости, наличия фибринового налета и корок при эндоскопии по стандартной методике с использованием жесткого эндоскопа с оптикой 0° («KARL STORZ» (Германия)) [14] на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е сутки после удаления носовых тампонов при помощи 3-х бальной визуально-аналоговой шкалы, где 0 – признак отсутствует, 1 – выражен незначительно, 2 – умеренно, 3 – максимально выражен [15].

Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Statistica 10,0. Распределение количественных значений оценивали в соответствии с законом нормального распределения с применением критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка Количественные данные, не соответствующие нормальному распределению за исключением среднего значения, представлены медианой (Me) и интерквартильным диапазоном (LQ-UQ). Непараметрические методы применяли для оценки качественных признаков и количественных признаков с ненормальным распределением (для сравнения двух групп – U-критерий Манна-Уитни). В качестве границ статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Время остановки кровотечения у пациентов основной и контрольной групп представлено в таблице 1.

Скорость остановки кровотечения составила  $5 \pm 1$  секунд с у пациентов в основной группе по сравнению с  $9 \pm 1$  секундами с в контрольной ( $p < 0,05$ ). Тампоны расширялись при контакте с кровью, заполняя всю носовую полость, обеспечивая равномерную и бережную тампонаду. Достижимый медико-биологический эффект от применения изделия базировался на принципах прижатия кровоточащих сосудов в назальной полости за счет их механического сдавления, обеспечивая быструю и эффективную остановку носового кровотечения. Благодаря размерам тампон надежно останавливал кровотечение, как из передних, так и из задних отделов полости носа. Таким образом, предложенные ТН обладают хорошими кровоостанавливающими свойствами.

При анкетировании у всех пациентов основной группы (100%) в период использования изделия медицинского назначения функция носового дыхания определена как достаточная. Для сохранения функции носового дыхания выполнялась санация трубки тампона с помощью электрического аспиратора по мере необходимости (от 3-х до 5-ти раз в сутки). Входящая в состав тампона трубка, обеспечивала носовое дыхание, исключая развитие гипоксии. Таким образом, разработанное медицинское изделие позволяет выполнить адекватную остановку носового кровотечения при сохранении носового дыхания.

Комфортность тампонады носовой полости по ВАШ у пациентов основной группы варьировала от 4 до 6 баллов (в среднем  $4,9 \pm 0,6$  балла). У пациентов контрольной группы признак находился в пределах от 5 до 8 баллов (при среднем значении  $6,4 \pm 0,7$  балла) ( $p < 0,05$ ). Таким образом, тампонада полости носа с применением предложенных изделий медицинского назначения переносилась пациентами лучше, чем при использовании перчаточномарлевых тампонов, повышая качество их жизни в послеоперационном периоде.

Таблица 1 – Время остановки кровотечения у пациентов основной и контрольной групп

Группа	Время остановки кровотечения, секунды ( $M \pm m$ )
Основная (n=30)	$5 \pm 1$
Контрольная (n=20)	$9 \pm 1$

Таблица 2 – Гиперемия слизистой оболочки полости носа у пациентов основной и контрольной групп

Группа	Гиперемия слизистой оболочки полости носа Me, ДИ (25%-75%)			
	1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	7-е сутки
Основная (n=30)	2 балла (1-2)	2 балла (1-2)	1 балл (0-1)	0 баллов (0-1)
Контрольная (n=20)	2 балла (1-3)	2 балла (1-2)	2 балла (1-2)	1 балл (0-1)
p	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05

Таблица 3 – Отечность слизистой оболочки полости носа у пациентов основной и контрольной групп

Группа	Отечность слизистой оболочки полости носа Me, ДИ (25%-75%)			
	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	7-е сутки
Основная (n=30)	2 балла (1-3)	1 балл (0-1,5)	0,5 баллов (0-1)	0 баллов (0-1)
Контрольная (n=20)	2 балла (1-3)	2 балла (1-2)	1 балл (1-2)	1 балл (1-1)
p	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05

Динамика снижения выраженности гиперемии слизистой оболочки полости носа у пациентов после извлечения ТН представлена в таблице 2.

На 1-е сутки после извлечения ТН степень выраженности гиперемии слизистой оболочки носовой полости не имела статистически значимых отличий (у пациентов основной группы Me 2 балла (1-2), контрольной – 2 балла (1-3)) (p>0,05). На 3-и сутки – находилась в пределах значений от 1 до 3 баллов (Me 2 балла (1-2)), статистически значимых различий не выявлено.

На 5-е сутки наблюдалось значительное снижение степени выраженности гиперемии слизистой оболочки носовой полости только у пациентов основной группы, на 7-е сутки регистрировалась положительная динамика у пациентов в контрольной группе. Таким образом, значительная положительная динамика у пациентов в основной группе отмечалась в более ранний период наблюдения.

Динамика снижения выраженности отека слизистой оболочки полости носа у пациентов после извлечения ТН представлена в таблице 3.

На 1-е сутки после извлечения ТН у всех пациентов отмечался умеренный отек слизистой оболочки (Me 2 балла (1-3)). На 3-и и 5-е сутки наблюдалось статистически значимое уменьшение отека слизистой оболочки носовой полости у пациентов основной группы, в сравнении с контрольной (p<0,05). На 7-е сутки в основной группе отек слизистой оболочки не определялся, в контрольной группе сохранялся (медиана равна 1 баллу) (1-1) (p<0,05).

На 3-и сутки после извлечения ТН степень выраженности фибринового налета на слизистой оболочке носовой полости у пациентов в основной и контрольной группах оценена в 2 балла (Me 2 балла (1-3)).

В последующие периоды наблюдения определена наиболее выраженная положительная динамика в основной группе. Так, на 5-е и 7-е сутки у пациентов в основной группе степень выраженности фибринового налета на поверхности слизистой оболочки носовой полости варьировала в диапазоне от 0 до 2 баллов (Me 0 баллов (0-1)) и от 0 до 1 балла (Me 0 баллов (0-0)) соответственно. У пациентов контрольной группы признак находился в пределах значений от 0 до 2 баллов в течение периода наблюдения: на 5-е сутки медиана равна 1 баллу (0-1) (p<0,05), на 7-е – медиана соответствовала 0 баллов (0-1) (p>0,05).

На 3-и сутки после извлечения ТН отмечалась положительная динамика при оценке степени выраженности формирования корок у пациентов в основной группе, где показатель находился в пределах значений от 0 до 2 баллов (Me – 1 балл (0-1)). В контрольной группе динамика отсутствовала, границы колебаний оставались в пределах от 0 до 3 баллов (Me – 1,5 баллов (1-2)) (p>0,05).

В дальнейшем у пациентов исследуемых групп количество корок в носовой полости уменьшалось. Однако у пациентов в основной группе статистически значимое уменьшение зафиксировано на 5-е, а в контрольной – на 7-е сутки. Так, в основной группе показатель на 5-е сутки колебался в пределах значений от 0 до 2 баллов (Me

0 баллов (0-1)); на 7-е сутки – от 0 до 2 баллов (Ме 0 баллов (0-0)). В контрольной группе на 5-е сутки количество корок в полости носа оценивалось от 0 до 3 баллов с медианой в 1 балл (1-2), на 7-е сутки – медиана 1 балл (1-1). Различия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, наиболее значимая положительная динамика (уменьшение степени выраженности отека, гиперемии слизистой оболочки, количества корок и фибринозного налета в полости носа) у пациентов в основной группе наблюдалась на 5-ые сутки после удаления ТН, у пациентов в контрольной группе равнозначный эффект достигнут к 7-м суткам.

В результате выполненных исследований доказано, что тампонада полости носа с использованием тампонов носовых с сохранением функции носового дыхания оказывает менее выраженное травматическое действие на слизистую оболочку носовой полости по сравнению с тампонадой с применением перчаточно-марлевых тампонов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при использовании тампонов изготовленных из целлюлозы воспалительный ответ слизистой оболочки носовой полости является менее выраженным и более кратковременным.

## Заключение

Предложенные тампоны носовые обладают хорошими кровоостанавливающими свойствами: скорость остановки кровотечения составила  $5 \pm 1$  секунд в сравнении с  $9 \pm 1$  секундами при использовании перчаточно-марлевых тампонов ( $p < 0,05$ ).

При анкетировании у всех пациентов (100%) в период использования разработанного изделия медицинского назначения функция носового дыхания определена как достаточная.

Тампонада полости носа с применением тампонов носовых с сохранением функции носового дыхания переносилась пациентами лучше, чем при использовании перчаточно-марлевых (комфортность тампонады полости носа по визуально-аналоговой шкале варьировала в пределах от 4 до 6 баллов (при среднем значении  $4,9 \pm 0,6$ ) в сравнении с 5-8 баллами (в среднем  $6,8 \pm 0,3$ ) соответственно ( $p < 0,05$ )).

Наиболее значимая положительная динамика, выраженная в уменьшении степени выраженности отека, гиперемии, количества корок и фибринозного налета на слизистой оболочке носовой полости при применении разработанных

изделий медицинского назначения наблюдалась на 5-ые сутки после их извлечения, при применении перчаточно-марлевых тампонов равнозначное действие достигнуто к 7-м суткам.

В результате выполненных исследований доказано, что предложенные тампоны носовые оказывают менее выраженное травматическое действие на слизистую оболочку носовой полости по сравнению с перчаточно-марлевыми.

*Исследование одобрено этическим комитетом на этапе выполнения клинических испытаний.*

*В настоящее время получено регистрационное удостоверение на изделие, тампоны рекомендованы для использования в практическом здравоохранении, организован серийный выпуск.*

*The research has been approved by the Ethics Committee at the stage of conducting clinical trials.*

*Currently a registration certificate for a medical device has been received, tampons have been recommended for use in practical health care, their serial production has been organized. The article deals with the experience of registered tampons application.*

## Литература

1. Солдатов, И. Б. Лекции по оториноларингологии : учеб. пособие / И. Б. Солдатов. – Москва : Медицина, 1990. – 288 с.
2. Безшапочный, С. Б. Пневматический передне-задний носовой тампон / С. Б. Безшапочный, В. В. Лобурец // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1990. – № 5. – С. 79–80.
3. Крашутский, В. В. ДВС-синдром в клинической медицине / В. В. Крашутский // Клин. мед. – 1998. – Т. 76, № 3. – С. 8–14.
4. Носовые кровотечения / под общ. ред. И. В. Курилина. – Киев : Здоров'я, 1976. – 112 с.
5. Dowley, A. C. Allergy to Merocel nasal packs causing septal perforation and inferior turbinate necrosis / A. C. Dowley, D. R. Strachan // J. Laryngol. Otol. – 2001 Sep. – Vol. 115, N 9. – P. 735.
6. Носовое кровотечение: методы местного гемостаза / А. А. Картель [и др.] // Медицина неотлож. состояний. – 2013. – № 2. – С. 174–176.
7. Сагалович, Б. М. Физиология и патофизиология верхних дыхательных путей / Б. М. Сагалович. – Москва : Медицина, 1967. – 328 с.
8. New modification of hot-water irrigation in the treatment of posterior epistaxis / S. E. Stangerup [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1999 Jun. – Vol. 125, N 6. – P. 686–690.
9. Ажгихин, И. С. Технология лекарств / И. С. Ажгихин. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – Москва : Медицина, 1980. – 440 с.

10. Чуешов, В. И. Промышленная технология лекарств : учеб. для студентов вузов : в 2 т. Т. 2 / В. И. Чуешов. – Харьков : НФАУ : МТК-Книга, 2002. – 715 с.
11. Азаров, В. И. Химия древесины и синтетических полимеров : учеб. для студентов вузов, обучающихся по направлению 240400 – «Химическая технология органических веществ и топлива» по специальности 240406 – «Технология химической переработки древесины» / В. И. Азаров, А. В. Буров, А. В. Оболенская. – Изд. 2-е, испр. – Санкт-Петербург [и др.] : Лань, 2010. – 618 с.
12. Cellulose and cellulose-based hydrocolloids // Bemiller, J. N. Carbohydrate Chemistry for Food Scientists / J. N. Bemiller. – 3rd ed. – Amsterdam : Woodhead Publishing and AACC International Press, 2018. – P. 223–240.
13. Huskisson, E. C. Measurement of pain / E. C. Huskisson // Lancet. – 1974 Nov. – Vol. 2, N 7889. – P. 1127–1131.
14. Вишняков, В. В. Эндоскопическая диагностика заболеваний околоносовых пазух и выбор тактики хирургического вмешательства / В. В. Вишняков, Г. З. Пискунов // Мед. визуализация. – 2001. – № 1. – С. 86–87.
15. Оптимизация послеоперационного периода у больных хроническим тонзиллитом / В. М. Свистушкин [и др.] // Рус. мед. журн. – 2015. – Т. 23, № 6. – С. 326–331.

Поступила 08.04.2021 г.

Принята в печать 15.06.2021 г.

## References

1. Soldatov IB. Lectures on Otorhinolaryngology: ucheb posobie. Moscow, RF: Meditsina; 1990. 288 p. (In Russ.)
2. Bezshapochnyi SB, Loburetc VV. Pneumatic anteroposterior nasal swab. Zhurn Ushnykh Nosovykh Gorlovykh Boleznei. 1990;(5):79-80. (In Russ.)
3. Krashutskii VV. DIC syndrome in clinical medicine. Klin Med. 1998;76(3):8-14. (In Russ.)
4. Kurilin IV, red. Nosebleeds. Kiev, Ukraine: Zdorov'ia; 1976. 112 p. (In Russ.)
5. Dowley AC, Strachan DR. Allergy to Merocel nasal packs causing septal perforation and inferior turbinate necrosis. J Laryngol Otol. 2001 Sep;115(9):735. doi: 10.1258/0022215011908784
6. Kartel AA, Dolina IV, Butcel ACh, Samson AA. Nosebleeds: methods of local hemostasis. Meditsina Neotlozh Sostoianii. 2013;(2):174-6. (In Russ.)
7. Sagalovich BM. Physiology and pathophysiology of the upper airways. Moscow, RF: Meditsina; 1967. 328 p. (In Russ.)
8. Stangerup SE, Dommerby H, Siim C, Kemp L, Stage J. New modification of hot-water irrigation in the treatment of posterior epistaxis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999 Jun;125(6):686-90. doi: 10.1001/archotol.125.6.686
9. Azhgikhin IS. Drug Technology. Izd 2-e, pererab i dop. Moscow, RF: Meditsina; 1980. 440 p. (In Russ.)
10. Chueshov VI. Industrial drug technology: ucheb dlia studentov vuzov: v 2 t. T 2. Kharkov, Ukraine: NFAU: MTK-Kniga; 2002. 715 p. (In Russ.)
11. Azarov VI, Burov AV, Obolenskaia AV. Chemistry of wood and synthetic polymers: ucheb. dlia studentov vuzov, obuchaiushchikhsia po napravleniiu 240400 – «Khimicheskaia tekhnologiia organicheskikh veshchestv i topliva» po spetsial'nosti 240406 – «Tekhnologiia khimicheskoi pererabotki drevesiny». Izd 2-e, ispr. Saint Petersburg [i dr.], RF: Lan'; 2010. 618 p. (In Russ.)
12. Cellulose and cellulose-based hydrocolloids. In: Bemiller JN. Carbohydrate Chemistry for Food Scientists. 3rd ed. Amsterdam, Netherlands: Woodhead Publishing and AACC International Press; 2018. P. 223-40.
13. Huskisson EC. Measurement of pain. Lancet. 1974 Nov;2(7889):1127-31. doi: 10.1016/s0140-6736(74)90884-8
14. Vishniakov VV, Piskunov GZ. Endoscopic diagnosis of diseases of the paranasal sinuses and choice of surgical tactics. Med Vizualizatsiia. 2001;(1):86-7. (In Russ.)
15. Svistushkin VM, Nikiforova GN, Dedova MG, Shevchik EA. Optimization of postoperative period in patients with chronic tonsillitis. Rus Med Zhurn. 2015;23(6):326-31. (In Russ.)

Submitted 08.04.2021

Accepted 15.06.2021

## Сведения об авторах:

Корнелюк О.А. – к.м.н., старший научный сотрудник, Республиканский научно-практический центр оториноларингологии.

## Information about authors:

Karnialiuk V.A. – Candidate of Medical Sciences, senior researcher, Republican Scientific and Practical Centre of Otorhinolaryngology.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220113, г. Минск, ул. Л. Беды, 45-119. E-mail: olsol70@mail.ru – Корнелюк Ольга Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220113, Minsk, 45 L. Bedy str., 119. E-mail: olsol70@mail.ru – Volha A. Karnialiuk.

## ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЁЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

ПРАВАДА Н.С., БУДРИЦКИЙ А.М., СЕРЁГИНА В.А.

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №3. – С. 40-45.

## THE PECULIARITIES OF DETECTION AND DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

PRAVADA N.S., BUDRITSKIY A.M., SERYOGINA V.A.

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

Vestnik VGMU. 2021;20(3):40-45.

### Резюме.

Цель – оценка особенностей диагностики и клинического течения туберкулёза у детей и подростков.

Материал и методы. Ретроспективный анализ амбулаторных карт детей и подростков, заболевших туберкулёзом в Витебской области за период 2016 – 2020 годы.

Результаты. В структуре заболевания туберкулёзом у детей и подростков преобладает туберкулёз лёгких (инфильтративный туберкулёз лёгких). В большинстве случаев туберкулёз выявлялся в подростковом возрасте. Практически все заболевшие имели тесный семейный контакт с больными туберкулёзом. К группе медицинского риска относились 25% пациентов. У пациентов с инфильтративным туберкулёзом лёгких симптоматика и изменения в общем анализе крови были только в фазе распада и обсеменения. Бактериовыделителями были 75% заболевших. Более половины детей и подростков с туберкулёзом имели множественную лекарственную устойчивость микобактерий туберкулёза. Важную роль в выявлении туберкулёза у детей и подростков играет иммунодиагностика. Среди заболевших детей были зарегистрированы только внелегочные формы туберкулёза.

Заключение. Чаще всего туберкулёз у детей и подростков поражает органы дыхания и протекает бессимптомно или малосимптомно. 75% заболевших являлись бактериовыделителями, при этом более половины имели множественную лекарственную устойчивость. Важную роль в заболевании туберкулёзом детей и подростков играет семейный контакт. Врачам всех специальностей необходимо иметь фтизиатрическую настороженность в отношении пациентов с заболеваниями различной локализации, резистентной к неспецифической терапии, особенно лицам с хроническими заболеваниями и из контакта с пациентами с туберкулёзом. При неэффективной антибактериальной терапии необходимо производить забор материала для исследования и верификации туберкулёзной инфекции и проводить иммунодиагностику туберкулёза.

*Ключевые слова:* туберкулёз, дети, подростки, диагностика, клиника, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза.

### Abstract.

Objectives. To assess the peculiarities of diagnosis and clinical course of tuberculosis in children and adolescents.

Material and methods. Retrospective analysis of outpatient records of children and adolescents with tuberculosis in Vitebsk region during the period from 2016 to 2020 was made.

Results. In the tuberculous disease structure in children and adolescents, pulmonary tuberculosis (infiltrative pulmonary tuberculosis) prevails.

In the majority of cases, tuberculosis was diagnosed during adolescence. Almost all of the sick had close family contact with tuberculosis patients. The medical risk group included 25% of patients. In patients with infiltrative pulmonary tuberculosis, symptoms and changes in the total blood count were observed only in the phase of disintegration and seeding. Bacteriological excreters made up 75% of cases. More than half of children and adolescents with tuberculosis

had multidrug resistance of mycobacterium tuberculosis. Immunodiagnosing plays an important role in the detection of tuberculosis in children and adolescents. Among the sick children, only extrapulmonary forms of tuberculosis were recorded.

Conclusions. Most often, tuberculosis in children and adolescents affects the respiratory organs and is asymptomatic or oligosymptomatic. 75% of patients were bacteria discharging persons, more than half of them having multidrug resistance. Family contact is of great importance in tuberculosis in children and adolescents. Doctors of all specialties need to have phthisiatric alertness in relation to patients with diseases of various localization resistant to nonspecific therapy, especially to persons with chronic diseases and to those who contact with patients suffering from tuberculosis. In case of ineffective antibiotic therapy, it is necessary to take the material for the study and verification of tuberculous infection and to carry out immunodiagnosing of tuberculosis.

*Key words: tuberculosis, children, adolescents, diagnosing, clinic, drug resistance of mycobacterium tuberculosis.*

Разработка новых молекулярно-генетических методов диагностики (GeneXpert, LPA-test и другие), лечения и профилактики туберкулёза позволила достигнуть значительного улучшения эпидемиологических показателей по данному заболеванию в мире. Тем не менее, в настоящее время туберкулёз остаётся серьёзной международной проблемой здравоохранения. По данным ВОЗ за 2019 г., в мире туберкулезом заболели 10 миллионов человек (5,6 миллиона мужчин, 3,2 миллиона женщин и 1,2 миллиона детей), умерло 1,4 миллиона человек (из них 208 000 человек с ВИЧ-инфекцией). Во всем мире туберкулез является одной из 10 основных причин смерти, опережая ВИЧ/СПИД [1]. Люди с латентной туберкулёзной инфекцией являются резервуаром туберкулёза, и при снижении иммунитета в будущем у них возможно развитие туберкулёза. Своевременная профилактика и адекватное лечение туберкулёза у детей и подростков позволят улучшить здоровье всего населения. В настоящее время причинами несвоевременной диагностики туберкулёза являются отсутствие фтизиатрической настороженности и особенности клинических проявлений туберкулёза у детей и подростков [2, 3].

Цель исследования – оценка особенностей диагностики и клинического течения туберкулёза у детей и подростков.

### Материал и методы

Заболеваемость туберкулёзом в Беларуси была и остаётся на низком уровне и составляет за 2020 год: дети до 4 лет 0,18 на 100000 населения, 5 – 14 лет 0,29 на 100000 населения, 15 – 17 лет 2,65 на 100000 населения. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт всех детей и подростков, заболевших туберкулёзом в

Витебской области за период 2016 – 2020 год. За указанный период зарегистрировано 12 человек (2 детей (16,7%) (возраст до 12 лет) и 10 подростков (83,3%) (возраст 13-17 лет)). По полу: 8 человек (66,7%) – женского пола, 4 человека (33,3%) – мужского пола. Шесть человек (50%) проживало в городе, 6 пациентов (50%) – сельские жители. В 2016 году зарегистрировано 3 случая туберкулёза у детей и подростков, в 2017 г. – 5 случаев, в 2018 г. – 2 случая, в 2019 г. – 1 случай, в 2020 г. – 1 случай. В связи с низкой заболеваемостью туберкулёзом в Беларуси и в Витебской области, из-за малого количества случаев, статистический анализ не проводился.

### Результаты

Среди заболевших туберкулёз органов дыхания зарегистрирован у 9 человек (75%): 8 случаев (66,7%) инфильтративного туберкулёза лёгких (ИТЛ), 1 случай (8,3%) – очаговый туберкулёз лёгких. У всех пациентов при объективном обследовании (перкуссия, аускультация, пальпация) изменений по органам и системам не выявлено. Внелёгочный туберкулёз зарегистрирован у 3 человек (25%): туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов – 1 пациент (8,3%) в возрасте 2 лет, туберкулёз шейки плечевой кости – 1 пациент (8,3%) в возрасте 8 лет, левосторонний хронический эпителио-антральный средний отит туберкулёзной этиологии у 1 пациента (8,3%) в возрасте 17 лет.

Все пациенты с инфильтративным туберкулёзом лёгких были в подростковом возрасте (4 человека в возрасте 17 лет, 1 – в 15 лет, 2 – в 14 лет, 1 – в 13 лет). Инфильтративный туберкулёз правого лёгкого зарегистрирован у 5 человек, левого – у 3 человек. Среди детей и подростков с инфильтративным туберкулёзом лёгких у 4 паци-

ентов туберкулёз выявлен в фазе инфильтрации, у 2 пациентов – в фазе распада, у 2 – в фазе распада и обсеменения. У 1 пациента ИТЛ сочетался с экссудативным плевритом. Таким образом, позднее выявление ИТЛ было у 4 человек (50% среди пациентов с ИТЛ). У 6 пациентов с ИТЛ в мокроте выявлены микобактерии туберкулёза (МБТ): у 3 из 6 человек методом микроскопии, у 5 из 6 – посевом на плотные питательные среды, у 4 из 6 – на жидкой питательной среде (Бактек), у 5 из 6 – методом GeneXpert. У 1 пациента МБТ выявлены при исследовании гистологического материала (посев на плотные питательные среды). Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ выявлена у 4 из 8 пациентов с ИТЛ, 1 пациент без бактериовыделения имел контакт с МЛУ туберкулёзом и в дальнейшем получал лечение как МЛУ туберкулёз. Таким образом, МЛУ МБТ была у 62,5% пациентов с ИТЛ. Профиль МЛУ: у 1 пациента выявлена лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду (H), рифампицину (R), этамбутолу (E), амикацину (Am), капреомицину (Km); у 1 – к HREKm и к пиразинамиду (Z); у 1 – к HRZE, у 1 – к HRZ.

Инфильтративный туберкулёз лёгких у детей и подростков был выявлен при профилактическом исследовании у 5 человек (62,5%). При профилактическом рентгенологическом исследовании выявлены 2 пациента (при поступлении в колледж и при вселении в общежитие), 1 – при профилактическом исследовании с использованием кожной пробы с препаратом Диаскинтест (инвалид по зрению), 2 пациента выявлены при профилактическом исследовании по контакту с пациентом с туберкулёзом, 2 пациента – по жалобам, 1 пациент после гистологического исследования операционного материала (нижняя лобэктомия справа). При обследовании у фтизиатра жалобы отсутствовали у 4 пациентов (50% пациентов с ИТЛ): у 2 пациентов, выявленных по контакту, у 1 – выявленного при профилактическом рентгенологическом обследовании, у 1 – выявленного с использованием кожной пробы с препаратом Диаскинтест. У этих пациентов ИТЛ выявлен своевременно, в фазе инфильтрации. Из них у 3 человек выявлены МБТ (у 2 посевом, у 1 молекулярно-генетическим методом GeneXpert).

Жалобы на кашель предъявляли 4 пациента, у 2 пациентов была фебрильная температура, 2 пациента жаловались на слабость, утомляемость. Данные жалобы были у пациентов с ИТЛ в фазе распада (у 2) и в фазе распада и обсемене-

ния (у 2). Из них у 3 пациентов было массивное бактериовыделение (МБТ выявлены при микроскопии мокроты), у 1 пациента МБТ выявлены из гистологического материала.

У 5 пациентов с ИТЛ кожная проба с препаратом Диаскинтест была положительная (папула), у 1 гиперергическая (папула 18 мм), 2 пациентам пробы не ставили. Таким образом, следует отметить высокую чувствительность пробы Диаскинтест в диагностике ИТЛ у детей и подростков.

Семейный контакт с больным туберкулёзом имели 6 из 8 пациентов (75%). Выявлены при обследовании по контакту 4 человека, из них 1 пациент имел туберкулёзный контакт на протяжении трёх лет 4 года назад, у 1 пациента вираж туберкулиновой пробы был 10 лет назад, получал курс химиопрофилактического лечения. У 1 пациента был зарегистрирован контакт 4 года назад, проходил курс химиопрофилактического лечения и через год выявлены кальцинаты в С5и С6 сегментах справа. У 1 пациента туберкулёзный контакт установлен за 13 лет до развития ИТЛ, 10 лет назад вираж туберкулиновой пробы, 5 лет назад нарастание туберкулиновой чувствительности, получено 2 курса химиопрофилактического лечения (5 и 10 лет до заболевания).

Сопутствующие заболевания были у 4 человек (50%): у 1 пациента врождённый порок развития лёгких (интралобарная секвестрация нижней доли правого лёгкого), у 1 пациента пролапс митрального клапана 1 степени и миопия слабой степени обоих глаз, у 1 пациента кальцинаты в лёгком, у 1 пациента хронический увеит (инвалидность). Факторы медицинского риска по развитию туберкулёза (согласно приказу МЗ РБ № 622 от 23.05.2012 года) имели 2 детей и подростков с ИТЛ.

Проведена оценка изменений показателей общего анализа крови (ОАК) у пациентов с ИТЛ. У 3 пациентов (37,5%) был умеренный лейкоцитоз (до  $10,6 \times 10^9/\text{л}$ ): у 1 пациента с ИТЛ в фазе инфильтрации (25% пациентов с ИТЛ в фазе инфильтрации) и у 2 в фазе распада и обсеменения (100% пациентов в фазе распада и обсеменения). Увеличение скорости оседания лейкоцитов (СОЭ) (от 17 до 48 мм/ч) было у 5 из 8 пациентов (62,5% пациентов с ИТЛ), 2 из них пациенты в фазе распада и 2 в фазе распада и обсеменения.

Очаговый туберкулёз С1, С2 сегментов правого лёгкого в фазе инфильтрации, МБТ (+) был зарегистрирован у подростка 17 лет. МБТ обнаружены при исследовании мокроты методом

GeneXpert (выявлена устойчивость МБТ к R) и посевом на плотные питательные среды. Пациент выявлен при профилактическом рентгенологическом осмотре. За 2 года до выявления имел контакт с больной туберкулезом тётёй, но по контакту не наблюдался. Сопутствующей патологии нет. Отмечал жалобы на кашель, температуру до 37,5°C. Проба Манту ППД-Л с 2 ТЕ положительная, проба Диаскинтест отрицательная. В ОАК лейкоцитоз ( $13,7 \times 10^9/\text{л}$ ), СОЭ в норме (4 мм/ч). Таким образом, очаговый туберкулез у подростка протекал с жалобами на малопродуктивный кашель и субфебрильную температуру, выявлен лейкоцитоз при нормальной СОЭ.

Левосторонний хронический эпитимпаноантральный средний отит туберкулезной этиологии зарегистрирован у 1 пациента в возрасте 17 лет. Туберкулез уха, по литературным данным [4], – редкое заболевание. Чаще данная форма туберкулеза встречается как осложнение диссеминированного туберкулеза легких при гематогенном распространении возбудителя. Сопутствующие заболевания у пациента: хронический тубоотитимпаноантральный средний отит слева с 11 лет, с частыми обострениями, левосторонняя смешанная тугоухость 2 степени, хронический тонзиллит, гипертрофия аденоидов. В 16 лет оперирован (тимпанопластика 3-го типа, установлен частичный титановый протез на левом ухе). Послеоперационный период без особенностей. Контакт с больной туберкулезом матерью в прошлом (15, 9 лет и за 2 года до развития заболевания у подростка). Ребенок наблюдался по контакту и трижды получал курсы химиопрофилактического лечения (за 15, 13, 12 лет до развития заболевания). Инфицирован МБТ с трёх лет (по результатам пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л). В 15, 16 лет зарегистрирована положительная реакция на Диаскинтест, что свидетельствует о высокой активности МБТ в организме. В 17 лет обострение отита, появилось гнойное отделяемое из уха. Курс неспецифической антибактериальной терапии без эффекта. При обследовании патологии лёгких не выявлено, анализ крови и мочи в норме. Проведен анализ отделяемого из уха на МБТ. МБТ выявлены методом бактериоскопии и ПЦР (GeneXpert), также получен рост МБТ на плотных питательных средах и на Bactec. Подростку выставлен диагноз: левосторонний хронический эпитимпаноантральный средний отит туберкулезной этиологии, МБТ (+), МЛУ (H, R, Km, Am, левофлоксацину (Lfx)). Тугоухость 2 степени слева.

Туберкулез шейки правой плечевой кости зарегистрирован у ребёнка в возрасте 8 лет. С 5 лет инфицирован (контакт с больной туберкулезом матерью), наблюдался по контакту, получил курс химиопрофилактического лечения. В 8 лет после ушиба правого плеча поднялась температура, появилась боль в плече. ОАК, рентгенография органов грудной клетки без патологии. Диаскинтест – 10 мм папула. После рентгенологического исследования правой плечевой кости и неэффективного лечения изменений, расцененных как неспецифический остеомиелит, выставлен диагноз туберкулеза шейки правой плечевой кости.

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов зарегистрирован у ребёнка в возрасте 2 лет. Сопутствующая патология – гипотиреоз – выявлен впервые. Контакт с больным туберкулезом отцом (выявлены одновременно). Заболела остро: фебрильная температура, сухой кашель. В ОАК лейкоцитоз ( $13,8 \times 10^9/\text{л}$ ), ускорение СОЭ (20 мм/ч). Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л положительная, Диаскинтест гиперергический. Курс противовоспалительной терапии без эффекта.

## Обсуждение

В структуре заболевания туберкулезом у детей и подростков преобладает туберкулез лёгких (75%). Инфильтративный туберкулез лёгких составил 66,7%. В большинстве случаев туберкулез выявлялся в подростковом возрасте (83,3%), что соответствует литературным данным, так как в этом возрасте снижается резистентность к туберкулезной инфекции и у пациентов этой возрастной группы возникает туберкулез вторичного периода [5]. Особенности подросткового периода связаны с рядом факторов: интенсивный рост, нейроэндокринная перестройка организма, функциональная незрелость иммунной системы, завершение роста и развития дыхательной системы, социальные особенности (переутомление, стрессы), психологические особенности (часто подростки при наличии незначительной симптоматики, характерной для туберкулезной инфекции, не обращаются по данному поводу к врачу) [5]. Практически все заболевшие имели тесный семейный контакт с больными туберкулезом (83,3%). К группе медицинского риска относились 25% пациентов. При этом туберкулезный контакт при отсутствии сопутствующих заболеваний был у 6 пациентов (50%), туберкулезный контакт и сопутствующая патология (группа

медицинского риска) была у 4 человек (33,4%), один пациент (8,3%) был без установленного туберкулёзного контакта, но с наличием сопутствующей патологии (группа медицинского риска), и только 1 пациент (8,3%) не имел туберкулёзного контакта и сопутствующей патологии. Следует отметить, что туберкулёз у детей и подростков, имеющих и туберкулёзный контакт и состоящих в группе медицинского риска был выявлен своевременно. Четыре пациента (33,4%) заболели туберкулёзом в течение 10 лет после того, как был впервые установлен туберкулёзный контакт, (суперинфекция). На наш взгляд, целесообразно продлить данной категории детей и подростков ежегодную иммунодиагностику до 18 лет.

У пациентов с ИТЛ симптоматика и изменения в ОАК (лейкоцитоз, ускорение СОЭ) были только у выявленных в фазе распада или распада и обсеменения. ИТЛ в фазе инфильтрации протекал бессимптомно. Таким образом, своевременно выявить туберкулёз у детей и подростков достаточно сложно и для постановки диагноза требуется тщательный сбор анамнеза, включая туберкулёзный контакт, проведение дополнительных исследований, особенно при отсутствии эффекта от неспецифической терапии. Диагноз туберкулёза верифицирован бактериологически у 9 пациентов (75%), у 5 из них (55,5%) выявлена МЛУ МБТ. Два пациента без бактериовыделения имели контакт с пациентом с МЛУ МБТ и, соответственно, лечились как пациенты с МЛУ МБТ. Важную роль в выявлении туберкулёза у детей и подростков играет иммунодиагностика. В случае наличия у детей хронической патологии следует сохранять фтизиатрическую настороженность.

### Заключение

Чаще всего туберкулёз у детей и подрост-

ков поражает органы дыхания и протекает бессимптомно или малосимптомно. У 75% заболевших выявлены микобактерии туберкулёза, при этом более чем у половины пациентов установлена множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза. Важную роль в заболевании туберкулёзом играет семейный контакт с пациентами туберкулёзом. Таким образом, при неэффективной терапии различных заболеваний, особенно хронической патологии, врачам всех специальностей необходимо иметь фтизиатрическую настороженность и обследовать окружение ребёнка для исключения туберкулёзного контакта, а также производить забор материала для исследования и верификации туберкулёзной инфекции и проводить иммунодиагностику туберкулёза. Целесообразно продлить детям и подросткам, имеющим в анамнезе туберкулёзный контакт, ежегодную иммунодиагностику (пробу Манту с использованием ППД-Л 2 ТЕ, кожную пробу Диаскинтест, IGRA test) до 18 лет.

### Литература

1. Туберкулёз [Электронный ресурс] / ВОЗ. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. – Дата доступа: 01.04.2021.
2. Аксенова, В. А. Особенности туберкулёза у детей в XXI веке, достижения и перспективы в области профилактики и диагностики / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, Н. Н. Моисеева // Лечащий врач. – 2017. – № 2. – С. 58–62.
3. Корецкая, Н. М. Современный подход к выявлению туберкулёза у детей школьного возраста: оптимизация диагностики или упущенные возможности? / Н. М. Корецкая // Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – № 3. – С. 138–143.
4. Вишняков, В. В. Отоларингология : учебник / В. В. Вишняков. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 328 с.
5. Туберкулёз у детей и подростков : руководство / под ред. О. И. Король, М. Э. Лозовской. – Санкт-Петербург : Питер, 2005. – 432 с.

Поступила 29.12.2020 г.

Принята в печать 15.06.2021 г.

### References

1. ВОЗ. Tuberculosis. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. [Accessed 01th April 2021]. (In Russ.)
2. Aksenova VA, Klevno NI, Moiseeva NN. Features of tuberculosis in children in the XXI century, achievements and prospects in the field of prevention and diagnosis. Lechashchii Vrach. 2017;(2):58-62. (In Russ.)

3. Koretckaia NM. Modern approach to the identification of tuberculosis in school children: optimization of diagnostics or missed capabilities? *Pediatrria Zhurn im GN Speranskogo*. 2017;(3):138-43. (In Russ.)
4. Vishniakov VV. *Otolaryngology: uchebnik*. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2014. 328 p. (In Russ.)
5. Korol OI, Lozovskaia ME, red. *Tuberculosis in children and adolescents: rukovodstvo*. Saint Petersburg, RF: Piter; 2005. 432 p.

Submitted 29.12.2020

Accepted 15.06.2021

**Сведения об авторах:**

Правада Н.С. – к.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3674-4576>;

Будрицкий А.М. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8276-1625>;

Серёгина В.А. – к.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7088-6914>.

**Information about authors:**

*Pravada N.S. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Phthisiopulmonology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3674-4576>;*

*Budritsky A.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Phthisiopulmonology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8276-1625>;*

*Seryogina V.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Phthisiopulmonology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7088-6914>.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра фтизиопульмонологии с курсом ФПК и ПК.  
E-mail: [provada@mail.ru](mailto:provada@mail.ru) – Правада Наталия Сергеевна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Phthisiopulmonology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining.  
E-mail: [provada@mail.ru](mailto:provada@mail.ru) – Nataliya S. Pravada.

## ВАЛИДИЗАЦИЯ НАИБОЛЕЕ ИНФОРМАТИВНЫХ МЕТОДИК УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

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

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №3. – С. 46-54.

## VALIDIZATION OF THE MOST INFORMATIVE TECHNIQUES FOR ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF VISCERAL OBESITY

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

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

Vestnik VGMU. 2021;20(3):46-54.

---

### Резюме.

Целью исследования явилась валидизация ультразвукового метода диагностики висцерального ожирения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическим синдромом.

Материал и методы. Обследовано 115 человек в возрасте от 19 до 60 лет, которые представляли собой сплошную случайную выборку (экзаменационная выборка). Диагностическая эффективность метода ультразвуковой эластографии сдвиговой волной нижней части периренальной висцеральной жировой ткани (ВЖТ) оценивалась с участием 59 пациентов. Ультразвуковое исследование выполнялось на аппарате «Logiq E9» (фирма «GE Healthcare», США); использовались конвексный 3,5 МГц и линейный 10,0 МГц датчики.

Результаты и обсуждение. Для оценки висцерального ожирения рекомендуется использовать следующие измерения: площадь нижней части периренальной жировой ткани (ЖТ), расстояние между поверхностью прямой мышцы живота и передней стенкой аорты, толщины эпикардиальной и перикардиальной ЖТ, а также выполнение эластографии нижней части периренальной ЖТ. По результатам проведенной валидизации ультразвуковых методик измерения ВЖТ точность диагностики висцерального ожирения у пациентов с артериальной гипертензией с использованием граничных значений площади нижней части периренальной ЖТ составила 87,8%. Точность диагностики висцерального ожирения у пациентов с ишемической болезнью сердца с учетом граничных значений толщины эпикардиальной ЖТ равнялась 86,2%, а перикардиальной ЖТ – 95,4%. Диагностика висцерального ожирения у пациентов с метаболическим синдромом при измерении четырех УЗ показателей (площади нижней части периренальной ЖТ, толщины внутрибрюшной ЖТ, эпикардиальной и перикардиальной ВЖТ) осуществлена с точностью 86,1%. Определение модуля упругости при эластографии нижней части периренальной ЖТ по граничным значениям, установленным для пациентов с метаболическим синдромом, выполнено с точностью 91,5%.

*Ключевые слова:* ультразвуковое исследование, висцеральная жировая ткань, воспроизводимость, метаболический синдром, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, валидизация.

### Abstract.

Objectives. To validate the ultrasound method of diagnosing visceral obesity in patients with cardiovascular diseases and metabolic syndrome.

Material and methods. The study involved 115 people aged from 19 to 60 years, who represented a continuous random sample (examination sample). The diagnostic efficacy of shear wave ultrasound elastography of the lower perirenal visceral adipose tissue (VAT) was evaluated in 59 patients. Ultrasound examination was performed on the Logiq E9 ultrasound machine (GE Healthcare, USA); convex 3.5 MHz and linear 10.0 MHz sensors were used.

Results. To assess visceral obesity, the following measurements are recommended: the area of the lower perirenal adipose tissue (AT), the distance between the surface of the rectus abdominis muscle and the anterior wall of the aorta, the thickness of the epicardial and pericardial AT, as well as the elastography of the lower part of the perirenal AT. According

to the results of the performed validation of ultrasound VAT measuring techniques, the accuracy of visceral obesity diagnosing in patients with arterial hypertension with the use of the boundary values of the lower part perirenal AT area made up 87.8%. The accuracy of visceral obesity diagnosing in patients with coronary heart disease, taking into account the boundary values of the epicardial AT thickness equalled 86.2%, and pericardial AT thickness amounted to 95.4%. Diagnosing of visceral obesity in patients with metabolic syndrome by measuring four ultrasound parameters (area of the lower part of perirenal AT, thickness of intraabdominal AT, epicardial and pericardial VAT) was carried out with an accuracy of 86.1%. Elastic modulus determination during elastography of the lower part of the perirenal AT using the boundary values, established for patients with metabolic syndrome, was performed with an accuracy of 91.5%.

*Key words: ultrasound investigation, visceral adipose tissue, reproducibility, metabolic syndrome, arterial hypertension, ischemic heart disease, validization.*

По данным Всемирной организации здравоохранения частота случаев ожирения резко возросла в течение последних десятилетий. Ожирение является одним из факторов сокращения ожидаемой продолжительности жизни вследствие развития многочисленных коморбидных патологий [1], таких как сахарный диабет (СД) 2 типа, артериальная гипертензии (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, стеатогепатит [2]. Существует взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ), кардиометаболическим риском и смертностью [1].

Однако не у всех пациентов с ожирением выявляются сопутствующие патологические состояния [3]. В ряде случаев лучшими предикторами сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболических нарушений могут быть индивидуальные различия в составе тела, распределении жира и функции жировой ткани (ЖТ), а не ожирение как таковое. Индивидуумы с нормальным весом и небольшим количеством подкожной жировой клетчатки, но увеличенной массой висцеральной жировой ткани (ВЖТ) имеют более высокий кардиометаболический риск [4], чем субъекты с так называемым периферическим ожирением, т.е. подкожным распределением жира и отсутствием инсулинорезистентности [1].

Несмотря на то, что ИМТ является индикатором общего ожирения, этот показатель не позволяет различить типы ожирения, диагностировать абдоминальное или центральное ожирение, которое характеризует наиболее неблагоприятную для здоровья форму. ИМТ не отражает содержание ВЖТ и ее локализацию в организме, а также степень метаболических нарушений, которые с ней связаны, и не может служить адекватным маркером риска ССЗ для каждого конкретного случая [1].

Методы визуализации позволяют количе-

ственно определять содержание ЖТ и оценивать ассоциацию различных жировых депо с коморбидной патологией [7, 8].

Ультразвуковые (УЗ) методы представляют особый интерес из-за многих присущих им преимуществ, таких как широкая доступность и относительно низкая стоимость. Ультразвуковая (УЗ) оценка регионального ожирения является хорошей альтернативой сложным визуальным методам и сбору антропометрических данных, может быть выполнена у детей, беременных женщин и использоваться в широкомасштабных скрининговых исследованиях. Результаты ультразвукового исследования (УЗИ) коррелируют с данными более дорогостоящих и менее доступных методов визуализации. Применение УЗИ в клинической практике может помочь в оценке сердечно-сосудистого и метаболического риска. Выбор соответствующих значений отсечения (cut-off) для пациентов с метаболическими нарушениями может способствовать неинвазивной диагностике метаболического синдрома (МС) и оценке степени сердечно-сосудистого риска [9].

Проведенные нами ранее исследования позволили установить оптимальные варианты УЗ методик оценки количества ВЖТ с учетом затрат времени на исследование, доступности визуализации анатомических ориентиров, воспроизводимости методик и корреляции результатов измерений с данными компьютерной томографии, а также операционных характеристик ROC-анализа граничных значений ЖТ при МС, АГ, ИБС и эректильной дисфункции. Для практического использования было предложено выполнять измерение площади нижней части периренальной ЖТ, расстояние между поверхностью прямой мышцы живота и передней стенкой аорты, а также измерение эпикардиальной и перикардиальной ЖТ [10-12].

Одним из этапов внедрения в практическую работу медицинских учреждений предлагаемого УЗ метода является проведение валидации, т.е. апробация предлагаемых методик и оценка их диагностической эффективности в условиях рутинной практики.

Цель исследования – валидизация наиболее информативных УЗ методик диагностики висцерального ожирения.

### Материал и методы

Валидизация предложенных нами для клинического использования УЗ методик оценки висцерального ожирения выполнена с участием 115 человек в возрасте от 19 до 60 лет, которые представляли собой сплошную случайную выборку (экзаменационная выборка). Диагностическая эффективность метода УЗ эластографии сдвиговой волной нижней части периренальной ВЖТ оценивалась с участием 59 пациентов из аналогичной случайной выборки.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при учреждении здравоохранения «Витебская областная клиническая больница». Все включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие. У обследованных отсутствовали заболевания, которые могли бы оказать существенное влияние на величину жировых депо [12].

Всем участникам исследования измеряли окружность талии, рост и массу тела, рассчитывали ИМТ. В сыворотке крови определяли содержание глюкозы, уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности и триглицеридов. Всем пациентам с ИБС выполнялась коронароангиография в рамках рутинной практики.

Диагностика МС основывалась на критериях Международной Федерации Диабета

(International Diabetes Federation) и Американской кардиологической ассоциации/Национального института сердца, легких и крови (American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute) [13], которые включают абдоминальное ожирение, определяемое по ОТ с учетом этнических значений (в отношении европейцев оно составляет  $\geq 94$  см для мужчин и  $\geq 80$  см для женщин) плюс любые два из следующих признаков: 1) высокий уровень триглицеридов  $\geq 150$  мг/дл (1,7 ммоль/л) или лечение этой дислипидемии; 2) низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (хЛПВП), который составляет  $< 40$  мг/дл (1,03 ммоль/л) для мужчин и  $< 50$  мг/дл (1,29 ммоль/л) для женщин или лечение этой дислипидемии; 3) высокое артериальное давление (АД), т.е. систолическое АД  $\geq 130$  мм рт.ст. и/или диастолическое АД  $\geq 85$  мм рт.ст. или лечение АГ; 4) высокий уровень глюкозы натощак ( $\geq 100$  мг/дл (5,6 ммоль/л) или уже установленный диагноз СД 2-го типа).

УЗИ выполнялось на аппарате «Logiq E9» (фирма «GE Healthcare», США); использовались конвексный 3,5 МГц и линейный 10,0 МГц датчики. Соблюдались необходимые для измерения ЖТ требования – минимальное давление на датчик. Измерение количества ЖТ осуществляли с использованием общепринятых методик, которые были описаны нами ранее [11].

Эластографию сдвиговой волной нижней части периренальной висцеральной ЖТ выполняли по описанной ранее методике [14].

При оценке валидности УЗ методик рассчитывали общепринятые показатели (табл.): чувствительность (Ч), специфичность (С), точность (Т) диагностики, предсказательную ценность положительного результата (ПЦПР), предсказательную ценность отрицательного результата (ПЦОР), относительный риск (ОР) развития со-

Таблица – Расчет диагностических показателей

Показатель	Вычисление показателя
Точность	$\text{ИП} + \text{ИО} / (\text{ИП} + \text{ЛП} + \text{ЛО} + \text{ИО}) \times 100\%$
Чувствительность	$\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100\%$
Специфичность	$\text{ИО} / (\text{ЛП} + \text{ИО}) \times 100\%$
ПЦПР	$\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛП}) \times 100\%$
ПЦОР	$\text{ИО} / (\text{ЛО} + \text{ИО}) \times 100\%$
Индекс Юдена	$\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) + \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}) - 1$

Примечание: ИП – истинно положительные результаты, ИО – истинно отрицательные результаты, ЛП – ложно положительные результаты, ЛО – ложно отрицательные результаты.

бытия с 95%-м ДИ с использованием четырех-польной таблицы сопряженности [15].

Диагностическая информативность метода определения ВЖТ и эластографии нижней части периренальной ВЖТ была также оценена при помощи ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) с использованием программы MedCalc Software (Belgium). При этом градация значений площади под кривой (ППК) соответствовала следующим диапазонам: 0,9-1,0 – отличное качество модели, 0,8-0,9 – очень хорошее качество модели, 0,7-0,8 – хорошее, 0,6-0,7 – среднее и 0,5-0,6 – неудовлетворительное качество модели [16].

### Результаты и обсуждение

Результаты УЗ измерения площади нижней части периренальной ЖТ как одного из методов выявления пациентов с риском развития АГ проанализированы у 115 человек экзаменационной выборки. Установленное в обучающей выборке граничное значение, равное 24,5 см<sup>2</sup>, являлось критерием диагностики висцерального ожирения у пациентов с АГ. Полученные УЗ показатели сравнивали с клиническими данными и результатами многократного измерения уровня АД. АГ имела место у 71 пациента. ИП результаты получены у 61 человека, ЛО – у 10, ИО – у 40, ЛП – у 4 человек. Т диагностики висцерального ожирения составила 87,8%, Ч – 85,9%, С – 90,94%, ПЦПР – 93,9%, ПЦОР – 80,0%, индекс Юдена – 0,77, ОР – 4,69 с 95% ДИ, равным 2,69-8,20.

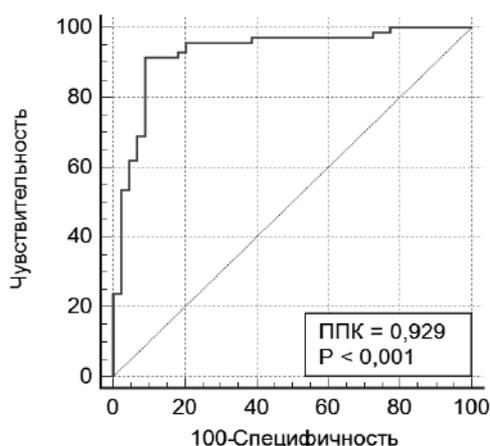


Рисунок 1 – РОК-кривая валидации методики определения площади нижней части периренальной висцеральной жировой ткани у пациентов с артериальной гипертензией.

Проведенный РОК-анализ продемонстрировал отличное качество модели (рис. 1).

УЗИ с целью выявления пациентов, имеющих факторы риска развития ИБС, базировалось на установленных в обучающей выборке значениях толщины эпикардиальной ЖТ, равной или более 4,0 мм, и толщины перикардиальной ЖТ, равной или превышающей 2,7 мм. Диагноз ИБС у 31 пациента основывался на клинической картине заболевания, электрокардиографическом исследовании и во всех случаях был верифицирован коронароангиографией. Группа сравнения состояла из 30 пациентов без ССЗ.

Измерение толщины эпикардиальной ВЖТ у пациентов с ИБС из экзаменационной выборки показал, что соответствие предложенным граничным значениям было в 23 случаях, ЛО результаты получены у 8 пациентов, ИО – у 33 человек и ЛП – у 1 обследованного. Т диагностики висцерального ожирения составила 86,2%, Ч – 74,2%, С – 97,1%, ПЦПР – 95,8%, ПЦОР – 80,5%, индекс Юдена равнялся 0,71, а ОР – 4,91 (2,62; 9,20).

Измерение перикардиальной ЖТ позволило верно диагностировать висцеральное ожирение, характерное для пациентов с ИБС, в 29 случаях, ЛО результаты были у 2 пациентов, ИО – у 33 обследованных, а ЛП – у 1 человека. Т диагностики при этом составила 95,4%, Ч – 93,6%, С – 97,1%, ПЦПР – 96,7%, ПЦОР – 94,3%, индекс Юдена – 0,91, ОР – 16,92 (4,40; 65,09).

Проведенный РОК-анализ в экзаменационной выборке представлен на рисунке 2.

Полученные в обучающей выборке граничные эхографические значения ВЖТ для пациентов с МС (толщина внутрибрюшной ЖТ – 47 мм, площадь нижней части периренальной ЖТ – 21,1 см<sup>2</sup>, толщина эпикардиальной ЖТ – 3,5 мм и толщина перикардиальной ЖТ – 2,6 мм) явились основой УЗД висцерального ожирения у пациентов с данной патологией. Исследование проведено с участием 115 человек экзаменационной выборки, из которых у 42 пациентов диагностирован МС.

Наличие всех четырех УЗ показателей, соответствующих граничным значениям, позволило верно определять характерное для МС висцеральное ожирение у 33 пациентов, ЛО результаты получены у 9 обследованных, ИО – у 66 человек и ЛП – у 7. В этом случае Т диагностики висцерального ожирения при УЗИ составила 86,1%, Ч – 78,6%, С – 90,4%, ПЦПР – 82,5%, ПЦОР – 88,0%, индекс Юдена равнялся 0,69, а ОР составил 6,88 (3,66-12,90).

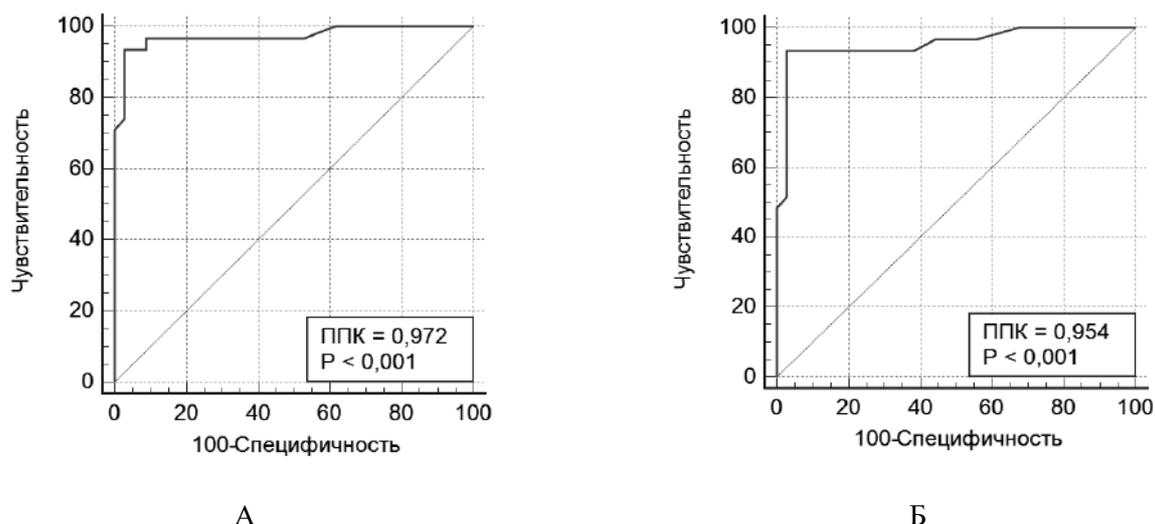


Рисунок 2 – ROC-кривая валидации ультразвуковой методики измерения толщины эпикардиальной (А) и перикардиальной (Б) жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца.

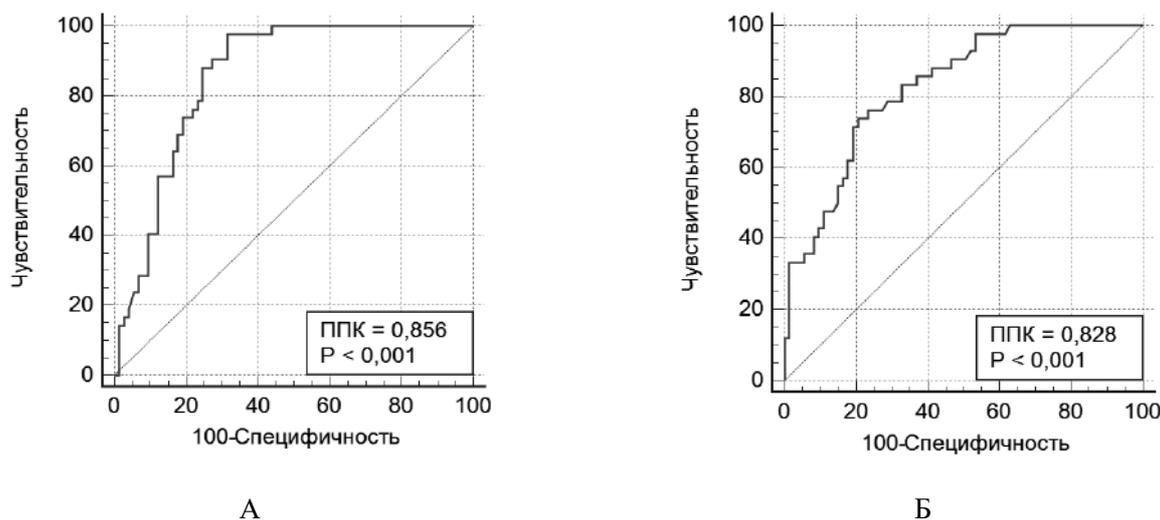


Рисунок 3 – ROC-кривая валидации ультразвуковой методики измерения площади нижней части периренальной жировой ткани (А) и внутрибрюшной жировой ткани (Б) у пациентов с метаболическим синдромом.

В том случае, если УЗД висцерального ожирения у пациентов с МС основывалась на соответствии граничным значениям трех из четырех предложенных УЗ показателей, ИП результаты были зафиксированы в 41 случае, ИО – у 54 обследованных, ЛО – у 1 пациента, ЛП – у 19 человек. При этом Т диагностики составила 82,6%, Ч – 97,6%, С – 74,0%, ПЦПР – 68,3%, ПЦОР – 98,2%, а индекс Юдена – 0,72.

Если при оценке висцерального ожирения у пациентов с МС учитывали граничные значения двух из четырех УЗ показателей, ИП результаты установлены у 42 пациентов, ИО – у 42, ЛП – у 31

человека, ЛО – не было. Т диагностики равнялась 73,0%, Ч – 100,0%, С – 57,5%, ПЦПР – 57,5%, ПЦОР – 100,0%, индекс Юдена – 0,58. Таким образом, УЗ диагностика висцерального ожирения при МС будет надежнее в случае использования всех четырех предложенных показателей. РОК-анализ УЗ показателей ВЖТ в экзаменационной выборке продемонстрировал очень хорошее качество модели (рис. 3).

Валидация УЗ эластографии сдвиговой волной нижней части периренальной ВЖТ выполнена у 59 пациентов экзаменационной выборки. При этом учитывалось граничное значение

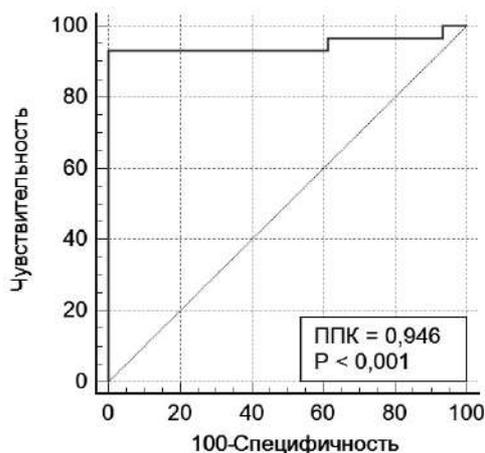


Рисунок 4 – ROC-кривая валидации ультразвукового метода эластографии нижней части периренальной висцеральной жировой ткани.

модуля упругости для пациентов с МС, равное 4,3 кПа. ИП результаты имели место в 27 случаях, ИО – у 27 обследованных, ЛО – у 2 пациентов и ЛП – у 3 человек. Т метода составила 91,5%, Ч – 93,1%, С – 90,1%, ПЦПР – 90,0%, ПЦОР – 93,1%, индекс Юдена – 0,83, ОР – 13,05 (3,40-49,9). Выполненный РОК-анализ в экзаменационной выборке представлен на рисунке 4.

Таким образом, проведенная валидация УЗ методик определения висцерального ожирения позволяет рекомендовать их для выявления пациентов с кардиометаболическим риском, а также в качестве дополнительного диагностического критерия МС.

Взаимоотношения ожирения, заболеваемости и смертности определяются составом, типом ЖТ, ее распределением в организме человека и функциональными особенностями [1]. Накапливается все больше данных о том, что региональное распределение жира является более важным показателем сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, чем общая масса ЖТ или объем жира. Это обусловлено тем, что ЖТ метаболически гетерогенна [9, 17].

Имеются отдельные исследования, которые продемонстрировали сильную корреляцию между подкожной жировой клетчаткой и метаболическим риском, но в целом таких исследований меньше, чем тех, которые свидетельствуют о негативном влиянии именно ВЖТ на метаболические показатели. Кроме того, связь между метаболическими нарушениями и ВЖТ всегда была намного сильнее, чем с подкожной жировой клет-

чаткой в одной и той же когорте [7]. Несколько крупных проспективных исследований показали, что подкожная ЖТ является наименее метаболически опасным местом хранения избыточного жира. Индивидуумы с одинаковыми величинами подкожной ЖТ, но разным количеством ВЖТ имели заметно отличающиеся показатели инсулинорезистентности [7, 18].

В большом проспективном исследовании (Dallas Heart Study) с участием 732 пациентов с ожирением (ИМТ  $\geq 30$ ) в возрасте 30-65 лет было установлено, что избыток висцерального жира, но не общее ожирение или количество подкожной жировой клетчатки были независимо связаны с наличием СД 2 типа у взрослых с ожирением [19].

Подкожная ЖТ не может накапливать дополнительное количество свободных жирных кислот в связи с ограниченной возможностью адипоцитов к пролиферации и дифференцировке. Это приводит к гипертрофии подкожной жировой клетчатки вместо гиперплазии. Расширение подкожной ЖТ является следствием ограниченной способности этой ткани рекрутировать новые жировые клетки. Неспособность хранить избыточные калории в так называемых «здоровых» подкожных жировых депо может приводить к последующему эктопическому отложению жира в висцеральных депо, печени и клетках других типов. Было показано, что подкожная ЖТ, в отличие от висцеральной, обладает большей способностью к увеличению капиллярной сети, однако по мере накопления жира способность подкожной ЖТ к васкуляризации уменьшается. Это приводит к ее дисфункции, развитию инсулинорезистентности и, возможно, ведет к метаболическим нарушениям. Такие факторы, как старение, избыточное потребление калорий, малоподвижный образ жизни, поллютанты и микробиота, могут влиять на отложение эктопического жира [8, 20].

Эктопические жировые отложения могут оказывать системный или местный эффект. Системное воздействие осуществляет внутрибрюшная ВЖТ, а также внутripеченочный и внутримышечный жир. Эктопическими жировыми отложениями с преимущественно локальными эффектами являются эпикардальная, перикардальная и периваскулярная ЖТ, жир почечного синуса, а также стеатоз миокарда. Внутрибрюшная ВЖТ является одним из многих эктопических жировых депо, которые начинают использоваться организмом при условии, что подкожная ЖТ уже

не может накапливать избытки жира. Перикардиальная, периваскулярная ЖТ и жир в почечном синусе способны оказывать прямой липотоксический эффект на находящиеся рядом органы, а также косвенное воздействие посредством секреции цитокинов [8, 21].

Перикардиальная или эпикардиальная ЖТ анатомически расположены в непосредственной близости от миокарда и коронарных артерий и ассоциированы с метаболическими факторами риска и ИБС. В нескольких исследованиях отмечена прогностическая роль дисфункции эпикардиальной ЖТ в возникновении основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как внезапная смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия и повторный стеноз стента коронарной артерии [8].

Эпикардиальная ЖТ у пациентов с ИБС связана с повышенной экспрессией воспалительных факторов, которые могут влиять на развитие или прогрессирование атеросклероза. Кроме того, она также может играть важную роль в развитии стеатоза миокарда благодаря своей анатомической близости к сердечной мышце и отсутствию фасции, отграничивающей ЖТ [8, 18].

Существенное увеличение эктопических жировых депо при МС было подтверждено в ряде исследований. W. Gong et al. [22] сообщили об увеличении площади нижней части периренальной ЖТ при МС, а M. Bellan et al. [23] об избыточном количестве внутрибрюшного жира. С МС и его компонентами ассоциируется накопление эпикардиального жира, однако его величина значительно варьирует среди субъектов разных этнических групп, также как общее распределение жира и риск ССЗ. Это ограничивает установление общих точек отсечения для толщины или объема эпикардиального жира как предиктора риска МС.

Тем не менее, количество эпикардиального жира остается объективным маркером уровня висцерального ожирения и хорошим предиктором риска развития МС. Объем и толщина эпикардиального жира, вероятно, определяются генетическими факторами. В частности, установлено, что масса эпикардиального жира у белых пациентов или японцев больше, чем у африканцев [18]. По этой причине исследования по оценке величины различных депо ЖТ представляются актуальными для своевременного выявления риска патологических состояний, значимых для прогноза жизни и здоровья пациентов.

Проведенное нами исследование позволяет

рекомендовать для оценки висцерального ожирения следующие измерения: площадь нижней части периренальной ЖТ, расстояние между поверхностью прямой мышцы живота и передней стенкой аорты, толщины эпикардиальной и перикардиальной ЖТ, а также выполнение эластографии нижней части периренальной ЖТ.

## Заключение

1. По результатам проведенной валидации УЗ методик измерения ВЖТ точность диагностики висцерального ожирения у пациентов с АГ с использованием граничных значений площади нижней части периренальной ЖТ составила 87,8%.

2. Точность диагностики висцерального ожирения у пациентов с ИБС с учетом граничных значений толщины эпикардиальной ЖТ равнялась 86,2%, а перикардиальной ЖТ – 95,4%.

3. Диагностика висцерального ожирения у пациентов с МС при измерении четырех УЗ показателей (площади нижней части периренальной ЖТ, толщины внутрибрюшной ЖТ, эпикардиальной и перикардиальной ВЖТ) осуществлена с точностью 86,1%.

4. Определение модуля упругости при эластографии нижней части периренальной ЖТ по граничным значениям, установленным для пациентов с МС, выполнено с точностью 91,5%.

## Литература

1. Goyal, A. Is there a paradox in obesity? / A. Goyal, K. R. Nimmakayala, J. Zonszein // *Cardiol. Rev.* – 2014 Jul.-Aug. – Vol. 22, N 4. – P. 163–170.
2. Blüher, M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases / M. Blüher // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013 Apr. – Vol. 27, N 2. – P. 163–177.
3. Blüher, M. Are there still healthy obese patients? / M. Blüher // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2012 Oct. – Vol. 19, N 5. – P. 341–346.
4. Overview of epidemiology and contribution of obesity and body fat distribution to cardiovascular disease: an update / M. E. Piché [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2018 Jul.-Aug. – Vol. 61, N 2. – P. 103–113.
5. Insulin-sensitive obesity / N. Klöting [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2010 Sep. – Vol. 299, N 3. – P. E506–E515.
6. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004) / R. P. Wildman [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2008 Aug. – Vol. 168, N 15. – P. 1617–1624.
7. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue

- compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham heart study / C. S. Fox [et al.] // *Circulation*. – 2007 Jul. – Vol. 116, N 1. – P. 39–48.
8. Britton, K. A. Ectopic fat depots and cardiovascular disease / K. A. Britton, C. S. Fox // *Circulation*. – 2011 Dec. – Vol. 124, N 24. – P. e837–e841.
  9. Sonographic assessment of regional adiposity / I. S. Vlachos [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2007 Dec. – Vol. 189, N 6. – P. 1545–1553.
  10. Пиманов, С. И. Выбор оптимальной ультразвуковой методики измерения количества висцеральной жировой ткани / С. И. Пиманов, В. М. Бондаренко, Е. В. Макаренко // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2019. – Т. 62, № 4. – С. 105–113.
  11. Оценка результатов измерения количества висцеральной жировой ткани при ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии / С. И. Пиманов [и др.] // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. – 2016. – № 4. – С. 59–72.
  12. Pimanov, S. Visceral fat in different locations assessed by ultrasound: Correlation with computed tomography and cut-off values in patients with metabolic syndrome / S. Pimanov, V. Bondarenko, E. Makarenko // *Clin. Obes.* – 2020. – Vol. 10, N 6. – e12404.
  13. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; american heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity / K. G. Alberti [et al.] // *Circulation*. – 2009 Oct. – Vol. 120, N 16. – P. 1640–1645.
  14. Пиманов, С. И. Двумерная эластография сдвиговой волной околопочечной висцеральной жировой ткани у пациентов с метаболическим синдромом / С. И. Пиманов, В. М. Бондаренко, Е. В. Макаренко // *Вестн. ВГМУ*. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 81–88.
  15. Корнеенков, А. А. Вычисление и интерпретация показателей информативности диагностических медицинских технологий / А. А. Корнеенков, С. В. Рязанцев, Е. Э. Вяземская // *Мед. совет.* – 2019. – № 20. – С. 45–51.
  16. Akobeng, A. K. Understanding diagnostic tests 3: receiver operating characteristic curves / A. K. Akobeng // *Acta Paediatr.* – 2007 May. – Vol. 96, N 5. – P. 644–647.
  17. Localization of fat depots and cardiovascular risk / O. Gruzdeva [et al.] // *Lipids Health. Dis.* – 2018 Sep. – Vol. 17, N 1. – P. 218.
  18. Low subcutaneous thigh fat is a risk factor for unfavourable glucose and lipid levels, independently of high abdominal fat. The health ABC study / M. B. Snijder [et al.] // *Diabetologia*. – 2005 Feb. – Vol. 48, N 2. – P. 301–308.
  19. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults / I. J. Neeland [et al.] // *JAMA*. – 2012 Sep. – Vol. 308, N 11. – P. 1150–1159.
  20. Bays, H. E. Adiposopathy, diabetes mellitus, and primary prevention of atherosclerotic coronary artery disease: treating «sick fat» through improving fat function with antidiabetes therapies / H. E. Bays // *Am. J. Cardiol.* – 2012 Nov. – Vol. 110, N 9, suppl. – P. 4B–12B.
  21. Lim, S. Ectopic fat assessment focusing on cardiometabolic and renal risk / S. Lim // *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. – 2014 Mar. – Vol. 29, N 1. – P. 1–4.
  22. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging to assess visceral fat in the metabolic syndrome / W. Gong [et al.] // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 16, suppl. 1. – P. 339–345.
  23. Ultrasound-assessed visceral fat and associations with glucose homeostasis and cardiovascular risk in clinical practice / M. Bellan [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2018 Jun. – Vol. 28, N 6. – P. 610–617.

*Поступила 04.05.2021 г.  
Принята в печать 15.06.2021 г.*

## References

1. Goyal A, Nimmakayala KR, Zonszein J. Is there a paradox in obesity? *Cardiol Rev.* 2014 Jul-Aug;22(4):163-70. doi: 10.1097/CRD.0000000000000004.
2. Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;27(2):163-77. doi: 10.1016/j.beem.2013.02.005
3. Blüher M. Are there still healthy obese patients? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012 Oct;19(5):341-6. doi: 10.1097/MED.0b013e328357f0a3
4. Piché M-E, Poirier P, Lemieux I, Després J-P. Overview of epidemiology and contribution of obesity and body fat distribution to cardiovascular disease: an update. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018 Jul-Aug;61(2):103-113. doi: 10.1016/j.pcad.2018.06.004
5. Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010 Sep;299(3):E506-15. doi: 10.1152/ajpendo.00586.2009
6. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med.* 2008 Aug;168(15):1617-24. doi: 10.1001/archinte.168.15.1617
7. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu C-Y, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham heart study. *Circulation.* 2007 Jul;116(1):39-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355
8. Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation.* 2011 Dec;124(24):e837-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.077602
9. Vlachos IS, Hatzioannou A, Perelas A, Perrea DN. Sonographic assessment of regional adiposity. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Dec;189(6):1545-53. doi: 10.2214/AJR.07.2366
10. Pimanov SI, Bondarenko VM, Makarenko EV. Selection of the optimal ultrasound technique for measuring the amount of visceral adipose tissue. *Problemy Zdorov'ia Ekologii.* 2019;62(4):105-13. (In Russ.)
11. Pimanov SI, Bondarenko VM, Marchuk VP, Mikhailova NA, Sapego AL, Makarenko EV. Evaluation of visceral adipose tissue measurement by ultrasonography and computed

- tomography. Ul'trazvukovaia Funktsion Diagnostika. 2016;(4):59-72. (In Russ.)
12. Pimanov S, Bondarenko V, Makarenko E. Visceral fat in different locations assessed by ultrasound: Correlation with computed tomography and cut-off values in patients with metabolic syndrome. Clin Obes. 2020;10(6):e12404. doi: 10.22263/2312-4156.2019.3.81
  13. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; american heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. Circulation. 2009 Oct;120(16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
  14. Pimanov SI, Bondarenko VM, Makarenko EV. Two-dimensional shear wave elastography of peri-renal visceral adipose tissue in patients with metabolic syndrome. Vestn VGMU. 2019;18(3):81-8. (In Russ.)
  15. Korneenkov AA, Riazantsev SV, Viazemskaia EE. Calculation and Interpretation of Indicators of Informativeness of Diagnostic Medical Technologies. Med Sovet. 2019;(20):45-51. (In Russ.)
  16. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: receiver operating characteristic curves. Acta Paediatr. 2007 May;96(5):644-7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.00178.x
  17. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, Dyleva Y, Barbarash O. Localization of fat depots and cardiovascular risk. Lipids Health Dis. 2018 Sep;17(1):218. doi: 10.1186/s12944-018-0856-8
  18. Snijder MB, Visser M, Dekker JM, Goodpaster BH, Harris TB, Kritchevsky SB, et al. Low subcutaneous thigh fat is a risk factor for unfavourable glucose and lipid levels, independently of high abdominal fat. The health ABC study. Diabetologia. 2005 Feb;48(2):301-8. doi: 10.1007/s00125-004-1637-7
  19. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Powell-Wiley TM, Vega GL, Farzaneh-Far R, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. JAMA. 2012 Sep;308(11):1150-9. doi: 10.1001/2012.jama.11132
  20. Bays HE. Adiposopathy, diabetes mellitus, and primary prevention of atherosclerotic coronary artery disease: treating «sick fat» through improving fat function with antidiabetes therapies. Am J Cardiol. 2012 Nov;110(9 Suppl):4B-12B. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.08.029
  21. Lim S. Ectopic fat assessment focusing on cardiometabolic and renal risk. Endocrinol Metab (Seoul). 2014 Mar;29(1):1-4. doi: 10.3803/EnM.2014.29.1.1
  22. Gong W, Ren H, Tong H, Shen X, Luo J, Chen S, et al. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging to assess visceral fat in the metabolic syndrome. Asia Pac J Clin Nutr. 2007;16 Suppl 1:339-45.
  23. Bellan M, Menegatti M, Ferrari C, Carnevale GP, Pirisi SM. Ultrasound-assessed visceral fat and associations with glucose homeostasis and cardiovascular risk in clinical practice. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2018 Jun;28(6):610-7. doi: 10.1016/j.numecd.2018.01.006

Submitted 04.05.2021

Accepted 15.06.2021

#### Сведения об авторах:

Бондаренко В.М. – старший преподаватель кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;  
 Пиманов С.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;  
 Макаренко Е.В. – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

#### Information about authors:

*Bondarenko V.M. – senior lecturer of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*  
*Pimanov S.I. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*  
*Makarenko E.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК.  
 E-mail: bondarenko\_v@tut.by – Бондаренко Владимир Михайлович.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining.  
 E-mail: bondarenko\_v@tut.by – Vladimir M. Bondarenko.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕСТА ИМПЛИЦИТНЫХ АССОЦИАЦИЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

УСЕЛЁНОК Г.О., КИРПИЧЕНКО А.А., МАРЦИНКЕВИЧ А.Ф.

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №3. – С. 55-62.

## THE USE OF IMPLICIT ASSOCIATIONS TEST FOR DIAGNOSING ALCOHOL DEPENDENCE

USIALIONAK G.O., KIRPICHENKA A.A., MARTSINKEVICH A.F.

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

Vestnik VGMU. 2021;20(3):55-62.

### Резюме.

Синдром алкогольной зависимости является тяжёлым заболеванием, влияющим не только на здоровье, но и на социальное функционирование человека и приводящим к тяжёлым последствиям. Ранняя диагностика этого заболевания поможет минимизировать наносимый вред.

Цель работы – разработка метода диагностики синдрома алкогольной зависимости при помощи теста имплицитных ассоциаций.

Материал и методы. Исследованы показатели прохождения теста имплицитных ассоциаций 152 пациентов с диагнозом «Синдром алкогольной зависимости», составивших контрольную группу, и 189 практически здоровых добровольцев. Статистический анализ проводили в среде R 4.0.3. Для построения модели использовали множественную логистическую регрессию, качество которой оценивали при помощи ROC-анализа. Отличия считали статистически значимыми при  $p$ -значении  $<0,05$ .

Результаты. Эти показатели использовались для построения модели логистической регрессии. Полученная модель обладает высокой предсказательной способностью: чувствительность и специфичность составили 90,32% и 67,74% соответственно, AUC (площадь под кривой) и  $F_{mes}$ . (общие характеристики прогностической способности) равнялись 88,06% и 83,17% соответственно.

Заключение. В итоге проведённой работы разработан высокочувствительный метод диагностики синдрома алкогольной зависимости при помощи теста имплицитных ассоциаций, который может быть использован для скрининга и диагностики, а также для динамического наблюдения пациентов с синдромом алкогольной зависимости.

*Ключевые слова:* нейropsихология, тест имплицитных ассоциаций, диагностика, синдром алкогольной зависимости.

### Abstract.

Alcohol dependence syndrome is a severe disease that affects not only the health but also the social functioning of a person and leads to dangerous consequences. Early diagnosis of this disease will help to minimize the damage.

Objectives. To develop a method for diagnosing alcohol dependence syndrome by means of implicit associations test.

Material and methods. The indices of passing the implicit associations test by 152 patients with the diagnosis «Alcohol dependence syndrome», who made up the control group, and those of 189 practically healthy volunteers were investigated. The statistical analysis was made in R 4.0.3 format. To build the model, multiple logistic regression was used, the quality of which was assessed using ROC analysis. The differences were considered statistically significant at  $p$ -value  $<0.05$ .

Results. These values were used to build a logistic regression model. The resulting model has a high predictive power – sensitivity and specificity made up 90.32% and 67.74%, respectively, AUC (area under the curve) and  $F_{mes}$  (general characteristics of predictive power) were 88.06% and 83.17%, correspondingly.

Conclusions. As a result of the work carried out, a highly sensitive method for diagnosing alcohol dependence syndrome using an implicit associations test has been developed, which can be used for screening and diagnosing, as well as for dynamic observation of patients with alcohol dependence syndrome.

*Key words: neuropsychology, implicit associations test, diagnosing, alcohol dependence syndrome.*

Алкогольная зависимость является одной из наиболее значимых проблем не только современной медицины, но общества в целом, так как приводит к тяжелейшим соматическим и социально-экономическим последствиям. В докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о глобальном статусе алкоголя и здоровья (GSRAN) приводятся данные о том, что в 2016 г. во всем мире в результате вредного употребления алкоголя погибли в общей сложности 3 млн. человек [1]. Из них 1 млн. приходится на Европейский регион ВОЗ. Потребление алкоголя является причиной 10,1% всех смертей и 10,8% всех утраченных лет здоровой жизни в данном регионе в 2019 г. (индекс DALY) [2]. Из всех случаев смерти от умышленных травм, таких как убийства или самоубийства, 38,8% были обусловлены употреблением алкоголя и 29,6% случаев смерти от неумышленных травм, полученных в результате дорожно-транспортных происшествий или падений, также были вызваны употреблением алкоголя. Потребление алкоголя обуславливает почти треть случаев смерти в результате болезней органов пищеварения, а также каждую 10-ую смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и каждую 16-ую смерть от онкологических заболеваний в Европейском регионе ВОЗ [2]. Наибольшее беспокойство вызвано тем, что вред, наносимый потреблением алкоголя молодежью в странах Европы, неприемлемо высок: примерно каждая 4-ая смерть в возрастной группе от 20 до 24 лет вызвана потреблением алкоголя [3]. Таким образом, значительная доля вреда, наносимого потреблением алкоголя, приходится на ранние этапы жизни, что делает алкоголь основной причиной потери лет трудоспособной жизни и, следовательно, потерь в области экономической продуктивности и развития.

Распространённость алкогольной зависимости в Республике Беларусь также остаётся высокой. Статистика свидетельствует, что на диспансерном учете в Беларуси стоят 158 тысяч человек. Еще около 95 тыс. находятся под профилактическим наблюдением [4]. Беларусь занимает 27-е место в мире по потреблению алкоголя

на душу населения в возрасте от 15 лет, и это 11,2 литра чистого спирта [1]. По данным ВОЗ, потребление человеком более 8 литров несет угрозу не только его здоровью, но и ведет к деградации общества, снижению трудовой продуктивности и влияет на последующие поколения. Следует отметить, что в последние годы отмечается постепенное снижение как потребления алкоголя в Республике Беларусь, так и уменьшение количества лиц с синдромом зависимости от алкоголя, однако степень пагубного влияния алкоголизма остаётся достаточной и представляют собой серьёзную угрозу национальной безопасности и стабильности развития общества.

Известно, что употребление алкоголя оказывает широкий спектр воздействий на центральную нервную систему [5], причем сила воздействия зависит от стажа употребления. Таким образом, можно предположить, что нарушение нормального функционирования нервной системы будет находиться в прямой зависимости от стадии синдрома алкогольной зависимости.

Одним из перспективных методов оценки функционального состояния нервной системы является нейропсихологическая диагностика, зародившаяся в прошлом веке и получившая к настоящему времени широкое распространение. Изначально тестирование требовало высококвалифицированных кадров и дорогостоящего оборудования, что позже было нивелировано развитием ЭВМ и их доступностью.

Нейропсихологические исследования примечательны тем, что совмещают в себе анализ высших психических функций и, одновременно с этим, выявляют состояния мозговых структур, участвующих в их реализации. Нейропсихологическое тестирование является также специфическим и чувствительным, обеспечивая, таким образом, выявление незначительных и трудно идентифицируемых обычными методами патологий. Так, например, нейропсихологическая диагностика успешно применяется в наркологии [6], подростковой и детской психиатрии [7], психиатрии пожилого возраста [8] и при многих других заболеваниях нервной системы. Также стоит от-

метить высокую достоверность результатов диагностики, так как, в отличие от психометрического тестирования, нейропсихологический подход измеряет, зачастую, неосознанные проявления психической деятельности.

«Золотым стандартом» нейропсихологической диагностики является автоматизированная батарея тестов SANTAB, разработанная в Кембриджском университете. Вместе с тем, не отрицая очевидные преимущества указанной батареи, необходимо отметить ее платный статус и достаточно высокую стоимость – порядка €1750 за 100 исследований. Кроме того, батарея тестов SANTAB переведена на русский язык частично и не учитывает социокультурные особенности жителей нашего региона.

Для решения перечисленных трудностей авторами к настоящему времени разработан программный комплекс, функционирующий на базе операционной системы Android [9]. В состав комплекса входит тест подсознательных ассоциаций – IAT (implicit association test). Данный метод разрабатывался социальными психологами для исследования неосознаваемых (имплицитных) ассоциаций, которые определяются как автоматическое оценивание каких-либо объектов без понимания его причин [10]. Кроме того, IAT позволяет также исследовать тенденции, которые люди не хотят демонстрировать публично и скрывают их. Таким образом, тест IAT потенциально может быть использован для выявления алкогольной зависимости на ранней стадии, а также для динамического наблюдения и оценки эффективности лечения алкогольной зависимости.

Цель исследования – разработка метода диагностики синдрома алкогольной зависимости при помощи теста имплицитных ассоциаций.

## Материал и методы

Данное исследование является эмпирическим, наблюдательным, аналитическим, «случай-контроль». В опытную группу (ОГ) вошло 152 пациента с верифицированным диагнозом «Синдром алкогольной зависимости» (согласно исследовательским критериям МКБ-10) [11], проходившие лечение в отделении №5 УЗ «Витебский областной клинический центр психиатрии и наркологии». Подтверждение диагноза проводилось при помощи структурированного наркологического интервью.

Контрольная группа (КГ) состояла из 189

практически здоровых добровольцев, не состоящих на учёте у нарколога. Участники контрольной группы при прохождении опросника AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) [12] имели результаты ниже 8 баллов, что может служить подтверждением отсутствия проблем с алкоголем на момент проведения обследования. Группы были сопоставимы по полу (исследование проводилось среди мужчин) и возрасту.

Каждый участник подписывал добровольное информированное согласие и был ознакомлен с целями, длительностью и предполагаемыми результатами исследования.

Критериями исключения из исследования были: когнитивные нарушения вследствие умственной отсталости, органического поражения центральной нервной системы, которые не позволяют выполнять инструкции к тестам; эндогенные психические расстройства, тяжёлые соматические заболевания, регулярное употребление ПАВ, отличных от никотина и алкоголя; отказ от исследования.

Испытуемые проходили тест имплицитных ассоциаций NeuroSMG:IAT (Neuro systematization, measurements and generalization: Implicit Association Test) [9]. Перед началом теста испытуемому даются разъяснения о содержании заданий исследования. В первом задании в центре экрана устройства отображается название алкоголя или напитка (пиво, водка, морс, сок и т.д.), а в поле слева и справа – информационные поля «напитки» и «алкоголь» соответственно. Участнику необходимо соотнести слово с категориями «напитки» или «алкоголь». Во втором задании предлагается сопоставить слова (вкусно, приятно, мерзко и т.д.), появляющиеся в центре экрана, с характеристиками «хорошо» или «плохо». Третье задание представляет собой комбинацию «категория + характеристика», взятую из двух первых заданий. Например, на экране слева находится поле «Напитки или хорошо», а справа – «Алкоголь или Плохо». В центре экрана появляются названия жидкостей и слова. Испытуемым следует сделать выбор между изображенными слева и справа парами категория / характеристика. Четвертое задание повторяет третье задание с той лишь разницей, что предьявляется новая серия слов. Пятое задание повторяет первое задание, но расположение информационных полей «напитки» и «алкоголь» на экране меняется местами (то есть поле «напитки» находится справа, а поле «алкоголь» – слева). Шестое задание по-

вторяет третье, но характеристики и категории меняются: на экране слева находится «Алкоголь / хорошо», а справа – «Напитки / плохо». Седьмое задание повторяет шестое с новой серией слов.

Полученные данные проходят автоматическую обработку, которая включает в себя:

- для каждого из ответов рассчитывается время ответа;
- первые два ответа в каждом из заданий отбрасываются;
- ответы, время которых было менее 400 миллисекунд или более 10000 миллисекунд отбрасываются из исследования;
- ответы, отмеченные как ошибочные, отбрасываются из исследования;
- время ответа, следующего за ошибочным, считается равным сумме времени ответа на предыдущий и текущий вопросы.

Затем для каждого из семи заданий рассчитывается среднее время ответа ( $M_1, \dots, M_7$ ). Для тренировочных заданий (за номерами 3 и 6) рассчитывают показатель  $D_p$ , равный отношению разности среднего времени ответа шестого и третьего заданий к стандартному отклонению времен ответа шестого и третьего заданий:

$$D_p = \frac{(M_6 - M_3)}{SD(B_6, B_3)}$$

Для контрольных заданий (за номерами 4 и 7) рассчитывают показатель  $D_t$ , равный отношению разности среднего времени ответа седьмого и четвертого заданий к стандартному отклонению времен ответа седьмого и четвертого заданий:

$$D_t = \frac{(M_7 - M_4)}{SD(B_7, B_4)}$$

Также для исследования находят суммарное количество допущенных ошибок (errs).

Статистический анализ проводили в среде R 4.0.3 [13]. Нормальность исследуемых показателей оценивали согласно критерию Шапиро-Уилка, исходя из которого межгрупповое сравнение выполняли с использованием либо

параметрических (t-критерий Стьюдента), либо непараметрических (W-критерий Вилкоксона) методов. Для построения модели использовали множественную логистическую регрессию, качество которой оценивали при помощи ROC-анализа. Отличия считали статистически значимыми при p-значении <0,05.

## Результаты

В ходе исследования было показано, что значение  $D_p$  в ОГ (0,29 (-0,74; 0,92) в сравнении с КГ (1,21 (0,93; 1,31) было статистически значимо ниже (p-значение < 0,001). Значение  $D_t$  в ОГ также было статистически значимо ниже, в сравнении с КГ (0,28 (-0,42; 0,87) и 1,06 (0,80; 1,18) соответственно, p-значение <0,001).

Количество совершенных ошибок (неверных соотношений категории и характеристики) в ОГ (13,00 (5,00; 19,00) было статистически значимо выше, чем в КГ (1,00 (0,00; 6,50, p-значение <0,001).

Значения  $D_p$ ,  $D_t$  и суммарное количество ошибок использовались для построения модели логистической регрессии, характеристики которой приведены в таблице 1.

Исходя из приведенных выше коэффициентов, вероятность развития синдрома алкогольной зависимости может быть рассчитана по следующей формуле:

$$\text{Вероятность} = \frac{1}{1+e^{-x}} \times 100\%,$$

где:

$$x = 0,9039 - 1,7321 \times D_p - 0,3875 \times D_t + 0,0709 \times \text{errs},$$

e – основание натурального логарифма (2,718).

При интерпретации нейропсихологического исследования значения выше 35,85% указывают на наличие алкогольной зависимости с высокой степенью вероятности.

Модель обладает высокой предсказательной способностью (рис. 1) – чувствительность (доля истинно положительных случаев, коррек-

Таблица 1 – Характеристики модели логистической регрессии

Параметр	Коэффициент	Стд. ошибка	z-значение	p-значение
Свободный член	0,9039	0,2945	3,0689	0,0021
$D_p$	-1,7321	0,4575	-3,7858	< 0,001
$D_t$	-0,3875	0,5178	-0,7485	0,4542
Errs	0,0709	0,0130	5,4793	< 0,001

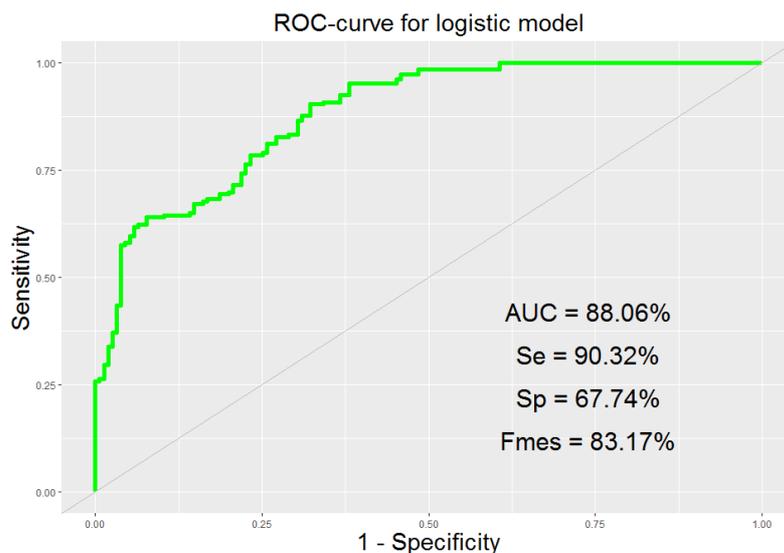


Рисунок 1 – Прогностические характеристики полученной модели согласно результатам ROC-анализа.

тно распознанных моделью) и специфичность (доля истинно отрицательных случаев, которые были правильно идентифицированы моделью) составили 90,32% и 67,74% соответственно, AUC (площадь под кривой) и  $F_{mes}$  (общие характеристики прогностической способности) равнялись 88,06% и 83,17% соответственно.

### Обсуждение

Математический смысл величины  $D_p$  ( $D_t$ ) представляет собой стандартизованную разность времен ответа на блоки 6 (7) и 3 (4), из чего можно заключить, что участникам ОГ требовалось больше времени на ответы из комбинации «Напитки / хорошо» и меньше времени на ответы из комбинации «Алкоголь / хорошо». Предположительно это может быть связано с тем, что у пациентов с синдромом алкогольной зависимости существует более сильная ассоциация (аттитюд) между алкоголем и положительными эмоциями.

Суммарное количество ошибок при прохождении исследования в ОГ многократно превышало таковое в КГ, что может трактоваться как следствие когнитивных нарушений на фоне злоупотребления алкоголем.

Полученная модель логистической регрессии может быть использована как для автоматического, так и ручного расчета вероятности наличия синдрома алкогольной зависимости. Так, предположим, что у Пациента-1 результаты прохождения NeuroSMG:IAT следующие:  $D_p=0,4334$ ,  $D_t=0,1761$ ,

$errs=16$ . Подставляя их в приведенную выше формулу, получаем  $x=0,9039-1,7321 \times 0,4334-0,3875 \times 0,1761+0,0709 \times 16=1,3556$ , что соответствует вероятности наличия синдрома алкогольной зависимости, равной 79,5%. Так как данное значение превышает порог отсечения, результат может быть интерпретирован как сопровождающийся высоким риском.

Допустим, Пациент-2 завершил исследование со следующими результатами:  $D_p=1,675$ ,  $D_t=1,899$ ,  $errs=2$ . В этом случае результаты по формуле будут такими:  $x=0,9039-1,7321 \times 1,675-0,3875 \times 1,899+0,0709 \times 2=1,3556$ , что соответствует вероятности наличия синдрома алкогольной зависимости, равной 6,96%, что можно интерпретировать как низкий риск.

Исходя из ROC-анализа видно, что модель является высокочувствительной, то есть качественно определяет пациентов с алкогольной зависимостью. Вместе с тем, значение специфичности относительно невелико, что не умаляет диагностической ценности метода.

Операционная система Android была выбрана нами ввиду особенностей проведения нейропсихологического тестирования, требующего высокоточного измерения скорости реакции (миллисекунды), что невозможно на ПК вследствие высокой задержки при работе с интерфейсом мышью, при непосредственном нажатии на экран данные недостатки нивелируются. Следует также отметить, что выбор в качестве платформы смартфона обусловлен высокой мобильностью

и портативностью в сравнении с персональным компьютером. Единственным системным требованием для корректной работы мобильного приложения является операционная система Android 5.1.1 и выше, что в современном мире не является значительным затруднением.

Ещё одно неоспоримое преимущество применения автоматизированных нейропсихологических программных комплексов заключается в том, что получение данных происходит в игровой форме. Пациенты с аддикциями зачастую обладают низким комплаенсом и плохой мотивацией как к лечению, так и к диагностике их состояния, стараясь скрывать или занижать степень злоупотребления при прохождении психометрических опросников. Нейропсихологический подход лишён данного недостатка, а также способствует повышению интереса участников диагностики.

Согласно приведенным выше результатам, тест IAT может быть использован для выявления алкогольной зависимости на ранней стадии, а также для системного мониторинга и оценки эффективности лечения алкогольной зависимости.

### Заключение

Проблема алкогольной зависимости остаётся чрезвычайно актуальной как в Беларуси, так и во всём мире ввиду трудностей в курации, высокой прогрессивности болезни, большого количества рецидивов и скрытности проявлений заболевания, особенно на начальных этапах. В современном, динамично развивающемся мире требуется изменение подходов не только к лечению и диагностике, но и к общественному отношению к проблеме. Грань между зависимостью и бытовым пьянством «размыта» как в понимании самих злоупотребляющих лиц, так и, зачастую, у их близкого окружения. Для улучшения качества медицинской помощи данному контингенту лиц необходимо раннее выявление алкогольной болезни, что, безусловно, должно положительно повлиять на прогноз заболевания и на ресоциализацию пациентов. Поэтому особое внимание сегодня необходимо уделять современным методам диагностики синдрома алкогольной зависимости именно на ранних стадиях.

В итоге проведённой работы нами разработан высокочувствительный метод диагностики синдрома алкогольной зависимости при помощи теста имплицитных ассоциаций NeuroSMG:IAT на базе Android 5.1.1 и выше, который может

быть использован широким кругом специалистов в области наркологии. Описанный метод может применяться для скрининга и диагностики, а также для динамического наблюдения пациентов с синдромом алкогольной зависимости, так как он обладает рядом преимуществ перед психометрическими опросниками и биохимическими методами диагностики.

Дальнейшие исследования по выявлению дополнительных критериев начальной стадии алкогольной зависимости являются необходимым звеном в системе мер по вторичной профилактике и своевременной эффективной медицинской помощи данному контингенту пациентов.

### Литература

1. Global status report on alcohol and health 2018 [Electronic resource] / World Health Organization. – Mode of access: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>. – Date of access: 21.05.2021.
2. Disability-adjusted life years [Electronic resource] / World Health Organization. – Mode of access: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/>. – Date of access: 21.05.2021.
3. Реализация алкогольной политики в странах содружества независимых государств [Электронный ресурс] : рабочее совещание «стран-первопроходцев» / Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/335948/WHO-EURO-2020-1202-40948-55498-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y/>. – Дата доступа: 21.05.2021.
4. Об утверждении формы государственной статистической отчетности 1-наркология (Минздрав) «Отчет о заболеваниях психическими расстройствами в связи с употреблением психоактивных веществ и контингентах пациентов» и указаний по ее заполнению : постановление Нац. стат. ком. Респ. Беларусь, 11 авг. 2017 г., № 88 // Министерство здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/statisticheskaya-otchetnost/formy-gosudarstvennoy-statisticheskoy-otchetnosti.php>. – Дата доступа: 21.05.2021.
5. Mukherjee, S. Alcoholism and its effects on the central nervous system / S. Mukherjee // Curr. Neurovasc. Res. – 2013 Aug. – Vol. 10, N 3. – P. 256–262.
6. Донской, Д. А. Выбор индивидуальных эффективных методов психотерапии при алкогольной зависимости с учетом функций пространственной оперативной памяти / Д. А. Донской // Воен. медицина. – 2017. – № 3. – С. 32–42.
7. Семенович, А. В. Нейропсихологическая диагностика и коррекция в детском возрасте : учеб. пособие для высш. учеб. заведений, ведущих подготовку кадров по психол. направлениям и специальностям / А. В. Семенович. – Москва : Академия, 2002. – 232 с.
8. Новикова, Ю. Г. Нейропсихологическая феноменология стратегий компенсации при нарушениях высших пси-

хических функций у лиц пожилого возраста с хронической недостаточностью мозгового кровообращения / Ю. Г. Новикова, Н. Г. Ермакова // Сибир. психол. журн. – 2017. – № 63. – С. 102–118.

9. А. с. 1304 Республика Беларусь. NeuroSMG (Neuro systematization, measurments and generalization) / Г. О. Уселёнок, А. Ф. Марцинкевич. – Заявл. 26.05.20 ; опубл. 11.06.20.
10. Greenwald, A. G. Measuring individual differences in implicit cognition: The implicit association test / A. G. Greenwald, D. E. McGhee, J. L. K. Schwartz //
11. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств : МКБ-10/УСД-10 : клинич. описания и

указания по диагностике / ВОЗ. – Санкт-Петербург : Адис, 1994. – 303 с.

12. AUDIT: the Alcohol Use Disorders Identification Test : guidelines for use in primary health care [Electronic resource] / T. F. Babor [et al.]. – 2nd ed. – Geneva : World Health Organization, 2001. – Mode of access: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67205/WHO\\_MSD\\_MSB\\_01.6a-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67205/WHO_MSD_MSB_01.6a-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y). – Date of access: 21.05.2021.
13. The R Project for Statistical Computing [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.r-project.org>. – Date of access: 21.05.2021.

*Поступила 23.03.2021 г.*

*Принята в печать 15.06.2021 г.*

## References

1. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018 Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>. – [Accessed 21th May 2021].
2. World Health Organization. Disability-adjusted life years. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/>. [Accessed 21th May 2021].
3. Vsemirnaia organizatsiia zdavookhraneniia. Implementation of alcohol policy in the countries of the commonwealth of independent states: rabochee soveshchanie «stran-pervoprophodtsev». Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/335948/WHO-EURO-2020-1202-40948-55498-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y/>. [Accessed 21th May 2021]. (In Russ.)
4. On the approval of the state statistical reporting form 1-Narcology (Ministry of Health) "Report on mental disorders in connection with the use of psychoactive substances and patient populations" and instructions for filling it out: postanovlenie Nats stat kom Resp Belarus', 11 avg 2017 g, № 88. Ministerstvo zdavookhraneniia Respubliki Belarus'. Available from: <http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/statisticheskaya-otchetnost/formy-gosudarstvennoy-statisticheskoy-otchetnosti.php>. [Accessed 21th May 2021]. (In Russ.)
5. Mukherjee S. Alcoholism and its effects on the central nervous system. Curr Neurovasc Res. 2013 Aug;10(3):256-62. doi: 10.2174/15672026113109990004
6. Donskoi DA. The choice of individual effective methods of psychotherapy for alcohol dependence, taking into account the functions of spatial working memory. Voen Meditsina. 2017;(3):32-42. (In Russ.)
7. Semenovich AV. Neuropsychological diagnostics and correction in childhood: ucheb posobie dlia vyssh ucheb zavedenii, vedushchikh podgotovku kadrov po psikhol. napravleniiam i spetsial'nostiam. Moscow, RF: Akademiia; 2002. 232 p. (In Russ.)
8. Novikova IuG, Ermakova NG. Neuropsychological phenomenology of compensation strategies for disorders of higher mental functions in elderly people with chronic cerebrovascular accident. Sibir Psikhol Zhurn. 2017;(63):102-18. (In Russ.)
9. Uselenok GO, Martinkevich AF. As. 1304 Respublika Belarus'. NeuroSMG (Neuro systematization, measurments and generalization). Zaiavl 26.05.20; opubl 11.06.20. (In Russ.)
10. Greenwald AG, McGhee DE, Schwartz JLK. Measuring individual differences in implicit cognition: The implicit association test. J Pers Soc Psychol. 1998 Jun;74(6):1464-80. doi: 10.1037//0022-3514.74.6.1464
11. VOZ. International Classification of Diseases (10th revision). Classification of mental and behavioral disorders: ICD-10 / USD-10: clinical descriptions and guidelines for diagnosis. Saint Petersburg, RF: Adis; 1994. 303 p. (In Russ.)
12. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. AUDIT: the Alcohol Use Disorders Identification Test: guidelines for use in primary health care. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2001. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67205/WHO\\_MSD\\_MSB\\_01.6a-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67205/WHO_MSD_MSB_01.6a-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y). [Accessed 21th May 2021].
13. The R Project for Statistical Computing. Available from: <http://www.r-project.org>. [Accessed 21th May 2021].

*Submitted 23.03.2021*

*Accepted 15.06.2021*

**Сведения об авторах:**

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

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

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

**Information about authors:**

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

*Kirpichenka A.A. – Doctor of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Psychiatry & Narcology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

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

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

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Psychiatry & Narcology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: [glebmaster@bk.ru](mailto:glebmaster@bk.ru) – Gleb O. Usialionak.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ НАРКОПОТРЕБИТЕЛЕЙ НА ЭТАПЕ ВСТУПЛЕНИЯ В ПРОГРАММУ ОПИОИДНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В г. МИНСКЕ

ШИЛОВА М.А.<sup>1</sup>, АБРАМОВИЧ А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Городской клинический наркологический диспансер, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №3. – С. 63-70.

## EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HIV-INFECTED DRUG USERS AT THE STAGE OF BECOMING A MEMBER OF THE OPIOID SUBSTITUTION THERAPY PROGRAM IN THE CITY OF MINSK

SHYLAVA M.A.<sup>1</sup>, ABRAMOVICH A.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>City Clinical Narcological Dispensary, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(3):63-70.

### Резюме.

Цель исследования – выявить медико-социальные и эпидемиологические особенности ВИЧ-инфицированных лиц, употреблявших инъекционные наркотики (ЛУИН) на этапе вступления в программу опиоидной заместительной терапии (ОЗТ), принимавших ее в 2019 г. в г. Минске.

Материал и методы. Проанализированы данные первичной учетной документации УЗ «Городской клинический наркологический диспансер» и УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» на ВИЧ-инфицированных ЛУИН при вступлении в программу опиоидной заместительной терапии, принимавших ее в 2019 г. в г. Минске (n=91).

Результаты. Установлено, что среди участников программы опиоидной заместительной терапии (ОЗТ) наибольший удельный вес составили мужчины (73,63%) в возрасте 36 лет и старше (73,62%); 64,84% были судимы более 3 раз, 83,52% – не состояли в официальном браке, 64,84% – были официально нетрудоустроенными. Средний стаж потребления опиоидных наркотических средств составлял 21 (19-24) год. Половина ВИЧ-инфицированных наркопотребителей состояла в программе ОЗТ в течение 3 (1-5) лет в 2019 г.

Большинство участников программы ОЗТ (83,52%) имели до 3 периодов без употребления наркотиков, при этом в 54,95% эти перерывы были обусловлены отбыванием заключения, а в 21,98% – прохождением реабилитации.

Анализ распространенности коморбидной патологии показал, что все участники исследуемой группы были инфицированы вирусным гепатитом С, 6,59% – гепатитом В на фоне ВГС, а 1,01% – и гепатитом Д.

Заключение. Выявленные медико-социальные и эпидемиологические особенности ВИЧ-инфицированных ЛУИН на этапе вступления в программу опиоидной заместительной терапии позволят повысить эффективность оказания медицинской помощи потребителям опиоидных наркотиков с ВИЧ-инфекцией и парентеральными вирусными гепатитами и расширить охват изучаемого контингента данной программой.

*Ключевые слова: заместительная терапия метадонем, ВИЧ, лица, употребляющие инъекционные наркотики, потребители инъекционных наркотиков, наркопотребители, вирусный гепатит С, вирусный гепатит В, вирусный гепатит Д.*

### Abstract.

Objectives. To identify the medico-social and epidemiological peculiarities of HIV-infected people injecting drugs (PWID) at the stage of joining the opioid substitution therapy (OST) program, who adopted it in 2019 in the city of Minsk.

Material and methods. The data of the primary accounting documentation of the Health Care Institution «City Clinical Narcological Dispensary» and the Health Care Institution «City Clinical Infectious Diseases Hospital» of PWID HIV-

infected patients were analyzed on joining the opioid substitution therapy program who adopted it in 2019 in the city of Minsk (n=91).

Results. It has been found that the largest proportion of the OST program participants constituted males (73.63%) aged 36 years and older (73.62%); 64.84% of them were convicted more than 3 times, 83.52% were not officially married, 64.84% were officially unemployed. The median experience of using opioid drugs made up 21 (19-24) years. Almost ½ (46.15%) of HIV-infected drug users were members of OST program for 3 (1-5) years in 2019.

Most of the OST program participants (83.52%) had up to 3 periods without drug use, while in 54.95% of them these breaks were due to serving a sentence, and in 21.98% because of undergoing rehabilitation.

Lifestyle changes and socialization in society were authentically the most significant reasons and motives for the participation of PWID HIV-infected persons in the OST program in Minsk (p<0.05).

The analysis of the comorbidity rate showed that all the participants in the studied group were infected with viral hepatitis C, 6.59% – with hepatitis B against the background of hepatitis C virus (HCV), and 1.01% – with hepatitis D.

Conclusions. The revealed medical, social and epidemiological features of HIV-infected PWID persons at the stage of joining the opioid substitution therapy program will make it possible to increase the efficiency of providing medical care to opioid drug users with HIV infection and parenteral viral hepatitis and extend the coverage of the studied contingent by this program.

*Key words: methadone maintenance treatment, HIV, PWID, IDUs, drug users, HCV, HBV, HDV.*

Широкое распространение наркопотребления, медицинские и социальные аспекты, сопровождающие данную патологию (инфицирование ВИЧ-инфекцией, парентеральными вирусными гепатитами и др.), являются ведущими направлениями для медико-социальной и профилактической работы систем здравоохранения во всем мире [1]. Ведущие мировые организации в области сохранения здоровья (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Управление ООН по наркотикам и преступности и ЮНЭЙДС) рекомендуют странам организовывать и предоставлять людям, употребляющим инъекционные наркотики (ЛУИН), комплексный набор услуг снижения вреда, включая лечение наркозависимости, в т.ч. опиоидную заместительную терапию, тестирование на ВИЧ и консультирование; наиболее раннее назначение антиретровирусной терапии (АРТ); диагностику, лечение и вакцинацию от парентеральных вирусных гепатитов, информирование и просвещение ЛУИН и их сексуальных партнеров [2, 3].

По данным литературных источников, употребление наркотических средств среди ВИЧ-инфицированных лиц связано с низкой приверженностью к АРТ и субоптимальными результатами лечения, в то время как участие в программе ОЗТ является одним из самых эффективных методов лечения лиц с опиоидной зависимостью, способствует социальной адаптации и снижению вероятности заражения ЛУИН парентеральными вирусными гепатитами (ПВГ), ВИЧ [4-7].

На территории республики масштабы проведения программы опиоидной заместительной терапии (ОЗТ) ограничены. По данным литературы, масштаб охвата наркопотребителей программой ОЗТ непосредственно сказывается как на инфицированности ВИЧ-популяции ЛУИН, так и на популяции в целом, снижении уровня смертности от сопутствующих заболеваний, улучшении физического и психического состояния ЛУИН, повышении качества их социального функционирования и снижении уровня преступности [8].

Для увеличения охвата ЛУИН, в т.ч. имеющих положительный ВИЧ-статус, программой ОЗТ, улучшения качества оказания медико-социальной помощи, коррекции проводимых профилактических мероприятий, медицинским работникам необходимо владеть полной и достоверной информацией о целевом контингенте.

## Материал и методы

Для анализа данных применялись описательно-оценочные, аналитические и статистические методы исследования. Материалом эпидемиологического исследования послужили данные первичной учетной документации УЗ «Городской клинический наркологический диспансер» (УЗ «ГКНД») и медицинских карт пациентов (ф. № 025/у-07 «Медицинская карта амбулаторного больного», ф. № 003/у-07 «Медицинская карта стационарного больного») УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» (УЗ «ГКИБ») с

установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция», являвшихся участниками программы ОЗТ в 2019 г. (n=91) в г. Минске.

Для составления баз данных и их статистической обработки использовались стандартные пакеты статистических программ Microsoft Excel 10, STATISTICA 10, RStudio. Расчет доверительных интервалов к показателям удельного веса проводился с использованием метода Клоппера-Пирсона. Критический уровень значимости – 0,05 (5%). Описательная статистика количественных признаков представлена медианными значениями показателей с расчетом 25%-75% квартилей (Me (Q25%-Q75%)).

### Результаты и обсуждение

Анализ личных дел ВИЧ-инфицированных ЛУИН, состоявших на учете в УЗ «ГКНД» г. Минска в 2019 г. показал, что доля мужчин составила 73,63% (CI 63,35-82,31%, p<0,05), что достоверно превышает удельный вес женщин (26,37% (CI 17,69-36,65%, p<0,05)) и соответствует половой структуре наркопотребителей в г. Минске (p<0,05).

Возрастная структура ЛУИН, включенных в программу ОЗТ в 2019 г., представлена на рисунке 1.

Наибольший удельный вес среди ЛУИН, включенных в программу ОЗТ в 2019 г., занимали лица 36-40 лет – 46,15% (CI 35,64-56,92%, p<0,05). Чуть больше 1/3 – лица 41 г. и старше (27,47% (CI 18,63-37,83%, p<0,05)). На более молодых участников программы (31-35 лет и до 30 лет) приходилось 18,68% (CI 11,28-28,22%,

p<0,05) и 7,69% (CI 3,15-15,21%, p<0,05) соответственно. Медианный возраст участников программы ОЗТ составил 38 (35-41) лет.

Среди участников программы ОЗТ 83,52% (CI 74,27-90,47%, p<0,05) являлись официально холостыми/незамужними, что достоверно (p<0,05) превышает долю (53,39% (CI 52,05-54,73%, p<0,05)) холостых (незамужних) наркопотребителей, состоящих на учете в г. Минске, в 2019 г.

У 45,05% (CI 34,60-55,84%, p<0,05) участников программы ОЗТ имеются дети, 64,84% (CI 54,12-74,56%, p<0,05) – официально не трудоустроены.

Структура участников программы ОЗТ по длительности потребления наркотических средств выглядела следующим образом: удельный вес лиц, стаж потребления наркотиков которых составлял 21-25 лет, составляли 45,05% (CI 34,60-55,84%, p<0,05), 16-20 лет – 26,37% (CI 17,69-36,65%, p<0,05), более 26 лет – 15,38% (CI 8,67-24,46%, p<0,05), до 15 лет – 13,19% (CI 7,00-21,90%, p<0,05) (рис. 2).

Показатель удержания в программе ОЗТ является одним из критериев ее эффективности: 46,15% (CI 35,64-56,92%, p<0,05) участников программы состояли в программе ОЗТ 2-4 года. Медианное число лет участия в программе ОЗТ составило 3 (1-5) года.

Среди ВИЧ-позитивных ЛУИН, принимавших ОЗТ, достоверно преобладали лица, судимые более 3 раз (64,84% (CI 54,12-74,56%, p<0,05)), а 20,88% (CI 13,06-30,67%, p<0,05) участников программы были судим 1-2 раза (p<0,05).

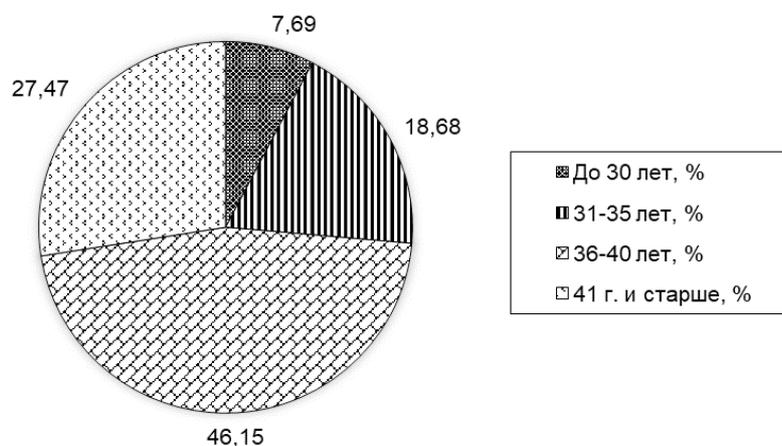


Рисунок 1 – Возрастная структура лиц, употреблявших инъекционные наркотики, включенных в программу опиоидной заместительной терапии в 2019 г.

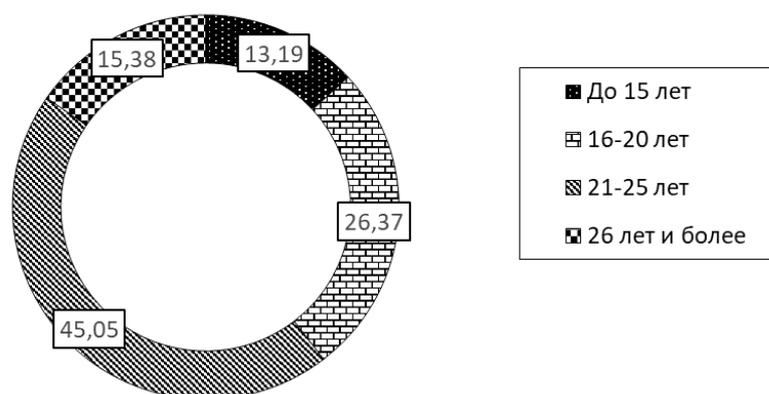


Рисунок 2 – Структура участников программы опиоидной заместительной терапии по длительности потребления наркотических средств.

Более трети участников программы ОЗТ – 39,56% (CI 29,46-50,36%,  $p < 0,05$ ) – страдали полинаркоманией, что значительно (в 3,15 раза,  $p < 0,05$ ) выше удельного веса лиц, страдающих полинаркоманией среди наркопотребителей, состоящих на учете в УЗ «ГКНД» в 2019 г. (12,56% (CI 11,69-13,48%,  $p < 0,05$ )). Причем 33,33% потребляли психостимуляторы на фоне основного наркотика (отвара маковых зерен («семяк»)), еще 33,33% – иные опиоиды (героин, маковую соломку и др.), 19,44% – наркотические средства из обеих групп. Удельный вес ЛУИН, состоявших в программе ОЗТ, потреблявших каннабиноиды и спайс, составила 8,33% и 5,56% соответственно.

Более половины ЛУИН, являвшихся участниками ОЗТ, не употребляли алкогольных напитков (58,24% (CI 47,43-68,50%,  $p < 0,05$ )), а 36,26% (CI 26,44-47,01%,  $p < 0,05$ ) – употребляли алкогольные напитки реже 1 раза в неделю, что оговорено в условиях участия в программе ОЗТ [9]. Среди причин употребления алкоголя доминирует отсутствие определенной причины, абстиненция и стресс (25,57% (CI 16,75-35,47%,  $p < 0,05$ ), 9,89% (CI 4,62-17,95%,  $p < 0,05$ ) и 6,59% (CI 2,46-13,80%,  $p < 0,05$ ) соответственно), это может свидетельствовать о недостаточной суточной дозе получаемого метадона [9, 10].

Среди участников программы ОЗТ наибольший удельный вес составляли лица, интерес к наркотикам у которых возник в возрасте 16-20 лет – 62,64% (CI 51,87-72,56%,  $p < 0,05$ ), представленные данные подтверждены литературными источниками [11, 12]. Медианный возраст начала потребления наркотических средств составил 17 (15-18) лет. У 28,57% (CI 19,59-39,00%,  $p < 0,05$ )

ЛУИН, состоявших в программе ОЗТ, интерес к наркотикам возник в возрасте до 15 лет. Причем 83,52% (CI 74,27-90,47%,  $p < 0,05$ ) ЛУИН начали потребление наркотиков с опиоидов, что способствовало быстрому формированию зависимости. Аналогичная ситуация характерна и для других стран [12]. У 8,79% участников программы (CI 3,87-16,59%,  $p < 0,05$ ) наркотическая зависимость начиналась с потребления психостимуляторов, а у 7,69% (CI 3,15-15,21%,  $p < 0,05$ ) – с каннабиноидов.

Удельный вес лиц, состоявших в программе ОЗТ, имевших до 3 периодов без употребления наркотических средств, составил 83,52% (CI 74,27-90,47%,  $p < 0,05$ ), что достоверно превышало доли участников программы, имевших более 4 периодов без употребления наркотиков и не имевших таковых – 6,59% (CI 2,46-13,80%,  $p < 0,05$ ) и 9,89% (CI 4,62-17,95%,  $p < 0,05$ ) соответственно ( $p < 0,05$ ).

Среди причин прекращения потребления наркотических средств 54,95% (CI 44,16-65,40%,  $p < 0,05$ ) лиц изучаемой группы указали невозможность продолжения потребления во время отбывания заключения, 21,98% (CI 13,97-31,88%,  $p < 0,05$ ) – во время прохождения реабилитации, а 5,49% (CI 1,81-12,36%,  $p < 0,05$ ) ВИЧ-позитивных ЛУИН, принимавших ОЗТ в 2019 г., прекращали потребление наркотических средств в связи с наличием обеих причин. До 3 попыток лечения от наркозависимости имели 89,01% (CI 80,72-94,60%,  $p < 0,05$ ).

Ведущей причиной участия в программе ОЗТ 48,35% (CI 37,74-59,07%,  $p < 0,05$ ) ВИЧ-инфицированных ЛУИН назвали изменение об-

Таблица 1 – Стадии ВИЧ-инфекции у лиц, употреблявших инъекционные наркотики, принимавших опиоидную заместительную терапию в 2019 г.

Текущая стадия ВИЧ	Абс.	%	ДИ <sub>-95%</sub>	ДИ <sub>+95%</sub>
1	51	56,04	45,25	66,44
2	26	28,57	19,59	39
3	10	10,99	5,4	19,28
4	4	4,40	1,21	10,87
Всего:	91	100		

раза жизни. Нормализация отношений в семье, боязнь попадания в поле зрения правоохранительных органов и поиск постоянной работы являются причинами нахождения в программе ОЗТ для 24,18% (СІ 15,81-34,28%,  $p < 0,05$ ), 15,38% (СІ 8,67-24,46%,  $p < 0,05$ ) и 12,09% (СІ 6,19-20,60%,  $p < 0,05$ ) ВИЧ-инфицированных участников программы соответственно.

Основой мотивации участия в программе для 48,35% (СІ 37,74-59,07%,  $p < 0,05$ ) ВИЧ-позитивных ЛУИН, являлась социализация в обществе, для 27,47% (СІ 18,63-37,83%,  $p < 0,05$ ) – прекращение приема наркотических средств, а для 13,19% (СІ 7,00-21,90%,  $p < 0,05$ ) – улучшение состояния здоровья. Несколько вышеперечисленных причин являются мотивацией участия в программе ОЗТ для 10,99% (СІ 5,40-19,28%,  $p < 0,05$ ) ВИЧ-позитивных ЛУИН.

При постановке на учет в ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии» большинство участников программы ОЗТ (89,01%; СІ 80,72-94,60%,  $p < 0,05$ ) имели 1-3 стадию, 4 стадию – 10,99% (СІ 5,40-19,28%,  $p < 0,05$ ) [13].

Текущие стадии ВИЧ-инфицированных ЛУИН, принимавших ОЗТ, представлены в таблице 1.

Разница между постановкой на учет в ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии» и УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» (УЗ «ГКИБ»), была следующей: до 1 года – 69,23% (СІ 58,68-78,49%,  $p < 0,05$ ), от 2 до 4 лет – 25,27% (СІ 16,75-35,47%,  $p < 0,05$ ), 5 и более лет – 5,49% (СІ 1,81-12,36%,  $p < 0,05$ ).

АРТ терапию получали 90,11% ВИЧ-позитивных ЛУИН, принимавших заместительную терапию (метадон). Неопределяемая вирусная нагрузка была достигнута у 83,52% (СІ 74,27-90,47%,  $p < 0,05$ ) участников программы ОЗТ, а число СД4 клеток составило у 51,65% (СІ 40,93-62,26%,  $p < 0,05$ ) – более 500 кл./мкл., у 19,78% (СІ 12,16-29,45%,  $p < 0,05$ ) – 350-500 кл./мкл.

При анализе сопутствующей патологии было установлено, что все ВИЧ-инфицированные участники программы ОЗТ имели вирусный гепатит С (ВГС). Высокие показатели инфицированности данной группы возбудителем ВГС объясняется легкостью заражения при парентеральном употреблении наркотических средств, асимптомным / малосимптомным течением острых форм ВГС, поздним обращением за медицинской помощью данной группы пациентов и отсутствием средств специфической профилактики данного заболевания [2, 14].

У 6,59% (СІ 2,46-13,80%,  $p < 0,05$ ) участников программы имелся вирусный гепатит В (ВГВ) на фоне ВГС, а 1,01% (СІ 0,03-5,97%,  $p < 0,05$ ) представителей изучаемой группы, кроме вышеперечисленных гепатитов, страдал от гепатита Д (ВГД). Невысокий удельный вес участников программы ОЗТ, страдавших от ВГВ и ВГД, обусловлен внедрением вакцинации против ВГВ в Национальный календарь профилактических прививок Республики Беларусь, что позволило значительно снизить заболеваемость этой инфекцией населения г. Минска и Республики Беларусь. ВГД является неэндемичным заболеванием для Беларуси. Абсолютное большинство случаев ВГД является завозным, а внедренная в Национальный календарь профилактических прививок вакцинация против ВГВ позволяет предотвратить случаи инфицирования ВГД [14, 15].

Полученные данные свидетельствуют о недостаточной скорости постановки на учет ВИЧ-инфицированных наркопотребителей в клиничко-диспансерные отделения (КДО), оказывающие медицинскую помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией в УЗ «ГКИБ». В то же время, показатели приверженности к приему АРТ, удельный вес лиц, достигших неопределяемой вирусной нагрузки в изучаемой группе, являются высокими и свидетельствуют об эффективности работы с ЛУИН, принимающих ОЗТ. Необходи-

димо внедрение комплексного сопровождения ВИЧ-инфицированных ЛУИН для последующей постановки на диспансерное наблюдение в клинко-диспансерные отделения (КДО), оказывающие медицинскую помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией, и последующего назначения АРТ, что позволит снизить эпидемическую опасность данной группы пациентов как источников ВИЧ-инфекции для популяции в целом.

### Заключение

При вступлении в программу ОЗТ в г. Минске социально-эпидемиологический портрет ЛУИН с позитивным ВИЧ-статусом выглядел следующим образом: мужчина в возрасте 36 лет и старше, судимый более 3 раз, не состоявший в официальном браке, не имевший официального трудоустройства, с медианным стажем потребления опиоидных наркотиков 21 год, имевший до 3 периодов без употребления наркотических средств по причине отбывания заключения (судимости) или прохождения реабилитации. По состоянию на 2019 г. 46,15% ВИЧ-инфицированных участников программы ОЗТ состояли в ней в течение 2-4 лет, были коинфицированы ВГС и в незначительном числе случаев – ВГВ.

Изменение образа жизни и социализация в обществе являются достоверно наиболее значимыми причинами и мотивами участия ВИЧ-инфицированных ЛУИН в программе ОЗТ в г. Минске ( $p < 0,05$ ).

Высокие показатели приверженности к приему АРТ, а также доля лиц, достигших неопределяемой вирусной нагрузки среди ВИЧ-позитивных ЛУИН, принимавших метадон, свидетельствуют о высокой эффективности программы ОЗТ в предупреждении распространения ВИЧ-инфекции и необходимости более широкого охвата изучаемого контингента данной программой.

### Литература

- World drug report 2019: резюме, выводы и политические последствия [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR2019\\_B1\\_R.pdf](https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR2019_B1_R.pdf). – Дата доступа: 08.06.2021.
- HIV and HCV prevalence among entrants to methadone maintenance treatment clinics in China: a systematic review and meta-analysis / X. Zhuang [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2012 Jun. – Vol. 12. – P. 130.
- Здоровье, права и наркотики: снижение вреда, декриминализация и нулевая дискриминация людей, употребляющих наркотики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/JC2954\\_UNAIDS\\_drugs\\_report\\_2019\\_ru.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2954_UNAIDS_drugs_report_2019_ru.pdf). – Дата доступа: 08.06.2021.
- Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS prevention : WHO/UNODC/UNAIDS position paper / World Health Organization, United Nations Office on Drugs and Crime, UNAIDS. – Geneva, Switzerland, 2004. – 36 p.
- The Impact of Methadone Maintenance Treatment on HIV Risk Behaviors among High-Risk Injection Drug Users: A Systematic Review / P. Karkil [et al.] // *Evid. Based Med. Public Health.* – 2016. – Vol. 2. – e1229.
- Пикиреня, В. И. Факторы, влияющие на эффективность заместительной терапии метадонном / В. И. Пикиреня, А. В. Копытов // *Мед. журн.* – 2018. – № 1. – С. 30–34.
- HIV, HBV and HCV in people who inject drugs and are placed on methadone maintenance therapy / N. S. Aye [et al.] // *Public Health Action.* – 2018 Dec. – Vol. 8, N 4. – P. 202–210.
- Vlahov, D. Prevention of HIV Infection among Injection Drug Users in Resource-Limited Settings / D. Vlahov, A. M. Robertson, S. A. Strathdee // *Clin. Infect. Dis.* – 2010 May. – Vol. 50, suppl. 3. – P. S114–S121.
- О применении заместительной терапии у лиц с наркотической опиоидной зависимостью : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 16 нояб. 2010 г., № 1233 // *Бизнес-Инфо [Электронный ресурс] / ООО «Профессиональные правовые системы»*. – Минск, 2021.
- О клиническом протоколе оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 31 дек. 2010 г., № 1387 // *Министерство здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс] : [сайт]*. – Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/2010-god.php>. – Дата доступа: 08.06.2021.
- Zapata, M. A. Methadone Substitution Therapy for Heroin Addiction: A Treatment Program Assessment in Colombia / M. A. Zapata, L. F. Giraldo // *Adicciones.* – 2012. – Vol. 24, N 1. – P. 69–75.
- Moran, L. Barriers to progressing through a methadone maintenance treatment programme: perspectives of the clients in the Mid-West of Ireland's drug and alcohol services / L. Moran, E. Keenan, K. Elmusharaf // *BMC Health Serv. Res.* – 2018 Nov. – Vol. 18, N 1. – P. 911.
- Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 01 июня 2017 г., № 41. – Режим доступа: [http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077\\_878477\\_41\\_vich.pdf](http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_878477_41_vich.pdf). – Дата доступа: 08.06.2021.
- Об утверждении Санитарных норм и правил «Требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и распространения вирусных гепатитов» и признании утратившим силу постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14 ноября 2011 года № 112 : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 06 февр. 2013 г., № 11 // *ByMed [Электронный ресурс] : [сайт]*. – Режим доступа: <https://bymed.top/docs/by-regulatory/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B0-%D0%B2%D0%B8%D1%80%D1>

83%D1%81%D0%BD%D1%8B%D1%85-%D0%B3%D0-%B5%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%B2-11-1015. – Дата доступа: 08.0.2021.

15. О профилактических прививках : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 17 мая 2018 г., № 42

// Министерство здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс] : [сайт]. – Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-belorusskikh-grazhdan/vaktsinatsiya/natsionalnyy-kalendar-privivok.php>. – Дата доступа: 08.06.2021.

*Поступила 14.04.2021 г.*

*Принята в печать 15.06.2021 г.*

## References

- World drug report 2019: summary, conclusions, and policy implications. Available from: [https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR2019\\_B1\\_R.pdf](https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR2019_B1_R.pdf). [Accessed 08th Jun 2021]. (In Russ.)
- Zhuang X, Liang Y, Chow EPF, Wang Y, Wilson DP, Zhang L. HIV and HCV prevalence among entrants to methadone maintenance treatment clinics in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2012 Jun;12:130. doi: 10.1186/1471-2334-12-130
- Health, Rights and Drugs: Harm Reduction, Decriminalization and Zero Discrimination for People Who Use Drugs. Available from: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/JC2954\\_UNAIDS\\_drugs\\_report\\_2019\\_ru.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2954_UNAIDS_drugs_report_2019_ru.pdf). [Accessed 08th Jun 2021]. (In Russ.)
- World Health Organization, United Nations Office on Drugs and Crime, UNAIDS. Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS prevention: WHO/UNODC/UNAIDS position paper. Geneva, Switzerland; 2004. 36 p.
- Karki P, Shrestha R, Huedo-Medina TB, Copenhaver M. The Impact of Methadone Maintenance Treatment on HIV Risk Behaviors among High-Risk Injection Drug Users: A Systematic Review. *Evid Based Med Public Health.* 2016;2:e1229.
- Pikirenia VI, Kopytov AV. Factors affecting the effectiveness of methadone substitution therapy. *Med Zhurn.* 2018;(1):30-4. (In Russ.)
- Aye NS, Oo MM, Harries AD, Mon MM, Hone S, Oo HN, et al. HIV, HBV and HCV in people who inject drugs and are placed on methadone maintenance therapy. *Public Health Action.* 2018 Dec;8(4):202-210. doi: 10.5588/pha.18.0050
- Vlahov D, Robertson AM, Strathdee SA. Prevention of HIV Infection among Injection Drug Users in Resource-Limited Settings. *Clin Infect Dis.* 2010 May;50(Suppl 3):S114-21. doi: 10.1086/651482
- On the Use of Substitution Therapy in Opioid Dependent Individuals: prikaz M-va zdavookhraneniia Resp Belarus', 16 noiab 2010 g, № 1233. ООО «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-Info [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2021. (In Russ.)
- About the clinical protocol of medical care for patients with mental and behavioral disorders: prikaz M-va zdavookhraneniia Resp Belarus', 31 dek 2010 g, № 1387. Ministerstvo zdavookhraneniia Respubliki Belarus': [sait]. Available from: <http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/2010-god.php>. [Accessed 08th Jun 2021]. (In Russ.)
- Zapata MA, Giraldo LF. Methadone Substitution Therapy for Heroin Addiction: A Treatment Program Assessment in Colombia. *Adicciones.* 2012;24(1):69-75.
- Moran L, Keenan E, Elmusharaf K. Barriers to progressing through a methadone maintenance treatment programme: perspectives of the clients in the Mid-West of Ireland's drug and alcohol services. *BMC Health Serv Res.* 2018 Nov;18(1):911. doi: 10.1186/s12913-018-3717-2
- Clinical Protocol "Diagnosis and Treatment of Patients with HIV Infection: postanovlenie M-va zdavookhraneniia Resp Belarus', 01 iunია 2017 g, № 41. Available from: [http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077\\_878477\\_41\\_vich.pdf](http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_878477_41_vich.pdf). [Accessed 08th Jun 2021]. (In Russ.)
- On approval of sanitary norms and rules "Requirements for organization and carrying out sanitary and anti-epidemic measures aimed at preventing the emergence and spread of viral hepatitis" and invalidation of Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of November 14, 2011 № 112: postanovlenie M-va zdavookhraneniia Resp Belarus', 06 fevr 2013 g, № 11. ByMed: [sait]. Available from: <https://bymed.top/docs/by-regulatory/%D0%BF%D1%80%D0%B E%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1 %82%D0%B8%D0%BA%D0%B0-%D0%B2%D0%B8% D1%80%D1%83%D1%81%D0%BD%D1%8B%D1%85-%D0%B3%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8 %D1%82%D0%BE%D0%B2-11-1015>. [Accessed 08th Jun 2021]. (In Russ.)
- About preventive vaccinations: postanovlenie M-va zdavookhraneniia Resp Belarus', 17 maia 2018 g, № 42. Ministerstvo zdavookhraneniia Respubliki Belarus': [sait]. Available from: <http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-belorusskikh-grazhdan/vaktsinatsiya/natsionalnyy-kalendar-privivok.php>. [Accessed 08th Jun 2021]. (In Russ.)

*Submitted 14.04.2021*

*Accepted 15.06.2021*

**Сведения об авторах:**

Шилова М.А. – старший преподаватель кафедры эпидемиологии, Белорусский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2365-2138>;

Абрамович А.В. – врач-психиатр-нарколог, Городской клинический наркологический диспансер.

**Information about authors:**

*Shylava M.A. – senior lecturer of the Chair of Epidemiology, Belarusian State Medical University,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2365-2138>;*

*Abramovich A.V. – psychiatrist-narcologist, City Clinical Narcological Dispensary.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83, Белорусский государственный медицинский университет, кафедра эпидемиологии. E-mail: [makluk.sasha@gmail.com](mailto:makluk.sasha@gmail.com) – Шилова Маргарита Александровна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 220116, Minsk, 83 Dzerzhinskogo ave., Belarusian State Medical University, Chair of Epidemiology. E-mail: [makluk.sasha@gmail.com](mailto:makluk.sasha@gmail.com) – Marharyta A. Shylava.

## ПСИХОМЕТРИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ШКАЛЫ ОЦЕНКИ ПОЗИТИВНЫХ СИМПТОМОВ SAPS У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

АССАНОВИЧ М.В.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №3. – С. 71-81.

## PSYCHOMETRIC PROPERTIES AND DIAGNOSTIC CRITERIA OF THE SCALE FOR POSITIVE SYMPTOMS ASSESSMENT – SAPS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

ASSANOVICH M.V.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(3):71-81.

---

### Резюме.

Цель исследования – оценка психометрических свойств шкалы оценки позитивных симптомов (Scale for the Assessment of Positive Symptoms – SAPS) с разработкой критериев оценки выраженности позитивных симптомов в динамике терапии, клиническая верификация метрических критериев SAPS.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 157 пациентов с диагнозом «шизофрения». Психометрический анализ SAPS проводился на основе метрической системы Раша с разработкой критериев оценки выраженности позитивных симптомов на основе индекса минимальных определяемых изменений для 95%-ой вероятности (Minimum detectable change 95% – MDC95%). Клиническая верификация проводилась путем статистического анализа таблиц сопряженности клинических и метрических критериев с использованием шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale – CGI).

Результаты. Все пункты SAPS имеют достаточный уровень конструктивной валидности. Шкала характеризуется умеренной надежностью ( $r=0,84$ ) и высокой дискриминативностью. Факторный анализ выявил неоднородность метрической структуры SAPS: пункты первой группы оценивают галлюцинаторные и бредовые симптомы, пункты второй группы характеризуют нарушения поведения и формальные нарушения мышления. Неоднородность SAPS отражает размерную структуру позитивного синдрома, позволяя рассматривать суммарную оценку по шкале как показатель выраженности этого психопатологического конструкта. На основе метрического подхода разработаны критерии оценки выраженности позитивных симптомов в динамике терапии. Обнаружены статистически значимые линейные отношения между уровнями шкал SAPS и CGI: SAPS показал более высокую дискриминативность при оценке тяжелых уровней и менее выраженную дискриминативность при оценке низких уровней позитивных симптомов по сравнению с CGI.

Заключение. SAPS имеет приемлемые психометрические характеристики. Разработанные диагностические критерии пригодны для использования в клинической практике и в научных исследованиях.

*Ключевые слова:* позитивные симптомы, шизофрения, психометрические характеристики, метрическая система Раша, индекс минимальных определяемых изменений, шкала общего клинического впечатления.

### Abstract.

Objectives. To assess psychometric properties of Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) and to develop criteria for assessing the severity of positive symptoms in the dynamics of therapy, to clinically verify SAPS metric criteria.

Material and methods. The study involved 157 patients with the diagnosis of schizophrenia. Psychometric analysis of SAPS was carried out on the basis of the Rasch metric system with the development of criteria for assessing the severity of positive symptoms based on the index of minimum detectable changes for 95% probability (Minimum detectable change

95% – MDC95%). Clinical verification was conducted by statistical analysis of contingency tables of clinical and metric criteria using the Clinical Global Impression Scale (CGI).

Results. All items of SAPS have reasonable level of construct validity. The scale is characterized by moderate reliability ( $r=0.84$ ) and high discrimination. Factor analysis has revealed heterogeneity of SAPS metric structure: items in the first group assess hallucinatory and delusional symptoms, items in the second group characterize behavioral disorders and formal thinking disorders. The heterogeneity of SAPS reflects dimensional structure of positive syndrome, which allows to consider total score on the scale as an indicator of this psychopathological construct severity. On the basis of metric approach, criteria for assessing the severity of positive symptoms in the dynamics of therapy have been developed. Statistically significant linear relationship has been found between the levels of SAPS and CGI scales: SAPS has shown higher discriminativeness in assessing severe levels and less marked discriminativeness in assessing low levels of positive symptoms compared to CGI.

Conclusions. SAPS has acceptable psychometric characteristics. The developed diagnostic criteria are suitable for the use in clinical practice and research.

*Key words: positive symptoms, schizophrenia, psychometric properties, Rasch measurement, index of minimal detectable changes, Clinical Global Impression Scale.*

Первые попытки оценить выраженность позитивных симптомов предпринимались в 60-70-х годах XX века, когда отдельные психотические симптомы (галлюцинации, необычное содержание мыслей, бредовые идеи) были включены в первые шкалы оценки психотических симптомов: Краткую психиатрическую рейтинговую шкалу (Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS) и Психиатрическую оценочную шкалу М. Кравиека (Psychiatric Assessment Scale) [1, 2]. Данные шкалы нашли применение для оценки изменений в процессе терапии у пациентов с различными психическими расстройствами. Первой методикой в современной психиатрии, разработанной для оценки выраженности позитивных симптомов при шизофрении, явилась Шкала оценки позитивных симптомов (Scale for the Assessment of Positive Symptoms – SAPS) [3]. Данный инструмент, созданный N. Andreasen в 1984 году, охватывает оценку 34 пунктов, характеризующих 4 группы симптомов: галлюцинации, бредовые идеи, странности в поведении, позитивные формальные нарушения мышления. Для оценки выраженности симптоматики используются 6 градаций (от 0 до 5): 0 баллов - отсутствие симптома, 5 баллов – симптом значительно выражен. Суммарная оценка по шкале может составлять от 0 до 170 баллов, длительность обследования – порядка 35-40 минут. SAPS переведена на немецкий, французский, испанский, итальянский, русский, голландский, японский, корейский и китайский языки. Методика является одним из самых широко используемых инструментов для оценки позитивных симптомов, в том числе в

русскоязычной популяции на постсоветском пространстве. Однако, несмотря на более чем 35-летнее использование, оценка диагностических свойств SAPS не является исчерпывающей. Шкала имеет удовлетворительную валидность и надежность, однако имеет неоднородную структуру [4-6]. Русскоязычная версия SAPS не прошла проверки психометрических характеристик: не оценивалась конструктивная валидность и одномерность шкалы, не определялись диагностические критерии интерпретации, представляющие собой пороговые оценки, соответствующие определенной тяжести позитивной симптоматики. Не установлены динамические критерии, на которых базируется оценка изменений в процессе лечения [7, 8].

Цель исследования – оценка психометрических свойств методики SAPS, разработка пороговых и динамических критериев выраженности позитивных симптомов шкалы SAPS, клиническая верификация метрических критериев SAPS.

## Материал и методы

Методологией, положенной в основу настоящего исследования, явилась метрическая система Раша (MSP). Данная современная технология разработки и анализа психометрических методик базируется на вероятностном построении связей между трудностями диагностических пунктов, ответами пациентов на данные пункты, полученной суммарной оценкой по шкале и уровнями измеряемого психопатологического конструкта [9].

Для эффективного выполнения измери-

тельных функций шкала должна соответствовать ряду параметров. Каждый включенный в шкалу диагностический пункт должен иметь адекватную конструктивную валидность, то есть направленно оценивать именно данный психопатологический признак. Шкала должна быть однородной, то есть оценивать только один психопатологический конструкт. В противном случае суммарную оценку нельзя рассматривать как измерительный показатель данного конструкта. Шкала должна иметь приемлемые характеристики надежности и обладать достаточной дискриминативностью. МСР позволяет разрабатывать равноинтервальные клиничко-метрические шкалы, имеющие методологически доказанные критерии интерпретации, не связанные с популяционными особенностями. Данная технология дает возможность оценить конструктивную валидность и диагностическую состоятельность каждого пункта, обосновать достаточность суммарной оценки по шкале как показателя выраженности конструкта, оценить надежность и дискриминативность методики, однородность измеряемого конструкта [10]. На основе МСР и индекса минимально значимых изменений для 95%-ой вероятности (Minimum detectable change – MDC95%) устанавливаются диагностические критерии оценки выраженности измеряемого конструкта. Шкала, построенная на основе данной технологии, состоит из суммарных оценок, соответствующих им мер конструкта, выраженных в логитах, и индивидуальных ошибок измерения для каждой меры [9, 10]. Проведенное исследование состояло из следующих этапов: получение первичных диагностических данных, определение конструктивной валидности каждого пункта SAPS, определение одномерности методики с использованием анализа матрицы остатков, оценка дискриминативности и надежности шкалы, определение метрических уровней SAPS с установлением критериев оценки выраженности позитивных симптомов. Конструктивная валидность пунктов оценивалась на основании значений индексов среднеквадратичных остатков WMS и UMS, определяемых на основании разностей моделированных с помощью МРС вероятностей ответов и фактических ответов респондентов. Удовлетворительные значения индексов UMS и WMS не должны превышать значение, равное 1,4, в противном случае предоставляемые на него ответы расцениваются как диссоциирующие с диагностической направленностью шкалы [10].

Оценка однородности SAPS проводилась методом главных компонент (МПК) с использованием анализа матрицы остатков от построенной модели шкалы. В случае, если между остатками не формируется значимых связей и дополнительные группировки пунктов отсутствуют, то структура исследуемой методики является однородной. Наличие дополнительных группировок свидетельствует о наличии в структуре шкалы факторов, снижающих ее однородность и конструктивную валидность. Оценка надежности методики производилась при помощи коэффициента надежности МСР. Дискриминативность шкалы демонстрирует число метрически значимых слоев, которые способна выделить данная шкала в выборке респондентов. Оценка дискриминативности производится на основе индекса числа слоев, минимальное количество которых должно быть не менее 3. Разделение SAPS на статистические уровни и установление критериев оценки выраженности позитивных симптомов выполнялись на основе величин минимальных определяемых клинических различий для 95%-й вероятности (MDC95%) с поправкой на стандартную ошибку (SE) для каждой оценки шкалы [10].

Клиническая верификация была проведена с использованием статистического анализа таблиц сопряженности метрических и клинических критериев. В качестве внешнего клинического критерия использовались показатели оценки позитивных симптомов по шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impressions Scale – CGI), разработанной Guy в 1976 году. [11]. CGI включает в себя две подшкалы: CGI-S (CGI-Severity), позволяющую субъективно оценить тяжесть состояния пациента, и CGI-I (CGI-Improvement), предназначенную для субъективной оценки клинического улучшения состояния пациента. CGI-S оценивает тяжесть состояния пациента с использованием 7-балльного рейтинга, где 1 балл соответствует норме, а 7 баллов – максимальной тяжести состояния. CGI-I оценивает клиническое улучшение также с использованием 7-балльного рейтинга, при этом оценка 1 соответствует значительно выраженному улучшению состояния пациента, оценка 7 соответствует значительно выраженному ухудшению его состояния. Статистический анализ состоял в нахождении максимальной частоты внешнего клинического критерия, совпадающей с максимальной частотой конкретного метрического критерия. Свойство клинической верифицируе-

мости присваивалось метрическому критерию, совпавшему по максимальной частоте с определенным клиническим критерием. Определение значимой максимальной частоты производилось с использованием точного метода Фишера (ТМФ) на основе сетевого алгоритма Mehta-Clarkson, позволяющего проводить статистическую оценку максимальных частот в многопольных таблицах. Проведена оценка корреляционной связи между показателями CGI и критериями SAPS.

В исследовании участвовали 157 респондентов, проходивших стационарное лечение в мужском и женском психиатрических отделениях УЗ «ГОКЦ «Психиатрия-наркология». Из них женщины составили 42% (66 человек), мужчины – 58% (91 человек). Возраст участников исследования: от 18 до 59 лет. В соответствии с исследовательскими диагностическими критериями МКБ-10 114 (72,6%) пациентам выставлен диагноз «параноидная шизофрения», 26 (16,6%) пациентам – «простая шизофрения», 14 (8,9%) – «кататоническая шизофрения», 3 (1,9%) пациентам – «тебефренная шизофрения». Непрерывный тип течения расстройства отмечался у 108 (68,8%) пациентов, эпизодический – у 37 (23,6%), период наблюдения заболевания составил менее года у 12 (7,6%) пациентов. Критериями включения в исследование являлись: письменное информированное согласие пациента либо его законного представителя на участие в обследовании; клинический диагноз «шизофрения» (F20) в соответствии с исследовательскими диагностическими критериями Международной классификации болезней десятого пересмотра; возраст 18-59 лет. Критерии невключения: хронические соматические заболевания в стадии обострения, коморбидные психические и поведенческие расстройства; возраст участников менее 18 и более 60 лет. Психометрическое обследование проведено дважды: первый раз - в течение первых 4 дней госпитализации, второй раз – накануне выписки, в среднем, через 35-40 дней после госпитализации. Всем пациентам назначались стандартные схемы психофармакотерапии, соответствующие клиническому протоколу оказания помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами.

## Результаты и обсуждение

В таблице 1 приведены значения показателей конструктивной валидности диагностических пунктов шкалы SAPS.

Анализ значений индексов остатков WMS и UMS в таблице 1 показывает, что все пункты методики имеют приемлемые значения индексов WMS и UMS. Отсюда следует, что пункты шкалы SAPS имеют достаточный уровень конструктивной валидности.

Шкала характеризуется умеренной степенью надежности ( $r=0,84$ ). Оценка структурной валидности методики SAPS выявила ее неоднородную структуру: собственное число первого фактора составило 6,45, что значительно превышает критерий однородности шкалы (не более 2). В таблице 2 представлены факторные нагрузки первого фактора матрицы остатков.

Оценка факторных нагрузок, указанных в таблице 2, показывает, что структура шкалы включает две группы пунктов. Первая группа пунктов с преимущественно отрицательными нагрузками характеризует галлюцинаторные и бредовые симптомы. Вторая группа пунктов с положительными нагрузками описывает нарушения поведения и формальные нарушения мышления. Обе группы пунктов имеют отношение к позитивному синдрому при шизофрении. Отсюда можно заключить, что неоднородность шкалы SAPS обусловлена размерной структурой позитивного синдрома, включающего разные группы психопатологических симптомов.

На рисунке 1 представлена диагностическая схема оценки значимых изменений в выраженности позитивной симптоматики при повторных обследованиях. Диагностическая схема составлена на основе разработанных с помощью MCP и индекса MDC95% критериев минимальных статистически значимых различий в выраженности позитивной симптоматики. Стрелками показаны минимальные различия между оценками шкалы, которые необходимы для фиксации значимых изменений тяжести позитивных симптомов.

Анализ схемы на рисунке 1 показывает, что методика SAPS позволяет дифференцировать 12 статистически независимых уровней выраженности позитивных симптомов: один уровень – отсутствия клинической значимости, два уровня – низкой степени выраженности, три уровня – умеренной степени выраженности и шесть уровней – высокой степени выраженности позитивных симптомов. Среднее значение минимальных значимых различий между мерами шкалы в логитах составило  $0,427 \pm 0,335$ . Данное значение соответствует среднему значению в баллах, равному  $17,503 \pm 4,776$ .

Таблица 1 – Значения показателей конструктивной валидности диагностических пунктов шкалы SAPS

Название пункта	Индекс WMS	Индекс UMS
1. Слуховые галлюцинации	0,95	0,96
2. Комментирующие голоса	1,05	1,22
3. Беседующие голоса	1,12	1,18
4. Телесные и тактильные галлюцинации	1,11	1,17
5. Обонятельные галлюцинации	1	1,32
6. Зрительные галлюцинации	0,95	0,87
7. Общая оценка галлюцинаций	0,98	1
8. Бред преследования	1,2	1,24
9. Бред ревности	1,01	0,95
10. Бред вины или греха	1,03	1,3
11. Бред величия	0,91	0,99
12. Религиозный бред	0,97	0,92
13. Соматический бред	1,06	1,37
14. Бред отношения	1,17	1,18
15. Бред воздействия	1,04	1,08
16. Бред чтения мыслей	0,8	0,58
17. Трансляция мыслей	0,79	0,58
18. Вкладывание мыслей	0,91	0,9
19. Уход мыслей	0,92	1
20. Общая оценка бреда	1,22	1,28
21. Одежда и внешний вид	1,04	1,11
22. Социальное и сексуальное поведение	1,04	0,9
23. Агрессивное и возбужденное поведение	1,03	1,04
24. Повторяющееся или стереотипное поведение	0,9	0,86
25. Общая оценка странного поведения	0,87	0,9
26. Соскальзывание	1,05	1,18
27. Тангенциальность	0,82	0,84
28. Несвязность	0,84	0,86
29. Нелогичность	0,92	0,98
30. Обстоятельность	1,17	1,21
31. Давление речи	1,11	1,17
32. Отвлекаемость в разговоре	0,99	0,97
33. Изменение	0,8	0,67
34. Общая оценка формальных нарушений мышления	0,75	0,76

В таблице 3 представлены показатели чувствительности к изменениям шкалы SAPS.

Оценка показателей, приведенных в таблице, показывает, что шкала обладает высокой чувствительностью к изменениям.

Анализ распределения пациентов по уровням выраженности позитивной симптоматики при первичном обследовании (рис. 2) показал значимое ( $p < 0,001$ ) преобладание средних степеней выраженности позитивных симптомов (уровни 3-4). Весь диапазон уровней составил от 0 (отсутствие клинической значимости) до 6 (умеренно повышенная выраженность).

Оценка распределения уровней позитив-

ных симптомов при повторном обследовании (рис. 3) свидетельствует о значимом ( $p < 0,01$ ) преобладании уровней низкой выраженности позитивной симптоматики.

На рисунке 4 представлена гистограмма распределения степеней снижения выраженности позитивной симптоматики в выборке пациентов, обследованных с использованием методики SAPS.

Как следует из оценки гистограммы на рисунке 4, у большинства пациентов (82%,  $p < 0,0001$ ) отмечалось значимое снижение тяжести позитивных симптомов при повторном обследовании. При этом с наибольшей частотой

Таблица 2 – Значения факторных нагрузок пунктов шкалы SAPS по первому фактору матрицы остатков

Название пункта	Факторная нагрузка
1. Слуховые галлюцинации	-0,61
2. Комментирующие голоса	-0,48
3. Беседующие голоса	-0,47
4. Телесные и тактильные галлюцинации	-0,47
5. Обонятельные галлюцинации	-0,05
6. Зрительные галлюцинации	-0,2
7. Общая оценка галлюцинаций	-0,71
8. Бред преследования	-0,48
9. Бред ревности	-0,09
10. Бред вины или греха	-0,05
11. Бред величия	0,26
12. Религиозный бред	0,06
13. Соматический бред	0,11
14. Бред отношения	-0,45
15. Бред воздействия	-0,42
16. Бред чтения мыслей	-0,07
17. Трансляция мыслей	0,09
18. Вкладывание мыслей	-0,38
19. Уход мыслей	-0,28
20. Общая оценка бреда	-0,59
21. Одежда и внешний вид	0,38
22. Социальное и сексуальное поведение	0,45
23. Агрессивное и возбужденное поведение	0,43
24. Повторяющееся или стереотипное поведение	0,53
25. Общая оценка странного поведения	0,69
26. Соскальзывание	0,29
27. Тангенциальность	0,78
28. Несвязность	0,75
29. Нелогичность	0,35
30. Обстоятельность	0,05
31. Давление речи	0,29
32. Отвлекаемость в разговоре	0,38
33. Изменение	0,35
34. Общая оценка формальных нарушений мышления	0,74

встречалось снижение выраженности симптомов на 1-2 уровня ( $p < 0,001$ ).

В таблице 4 представлены результаты сопряжения уровней выраженности позитивных симптомов по шкале SAPS со степенями выраженности позитивных симптомов по шкале CGI-S по результатам первого обследования. Анализ соответствия частот обнаруживает статистически значимые линейные отношения между уровнями шкал SAPS и CGI-S.

Шкала SAPS имеет существенный запас метрических уровней в зоне значительной тяжести позитивных симптомов. Тяжелая и крайне

тяжелая степень по CGI-S эквивалентна лишь 5 (средний) и 6 (умеренно повышенный) уровням SAPS. При этом шкала SAPS имеет еще 5 статистически значимых уровней выше шестого, которые по шкале CGI-S будут соответствовать только одной крайне тяжелой степени позитивных симптомов. Таким образом, шкала SAPS имеет значительно более высокую дискриминативность в оценке тяжелых степеней выраженности позитивных симптомов по сравнению со шкалой общего клинического впечатления.

В таблице 5 представлены результаты сопряжения уровней выраженности позитивных

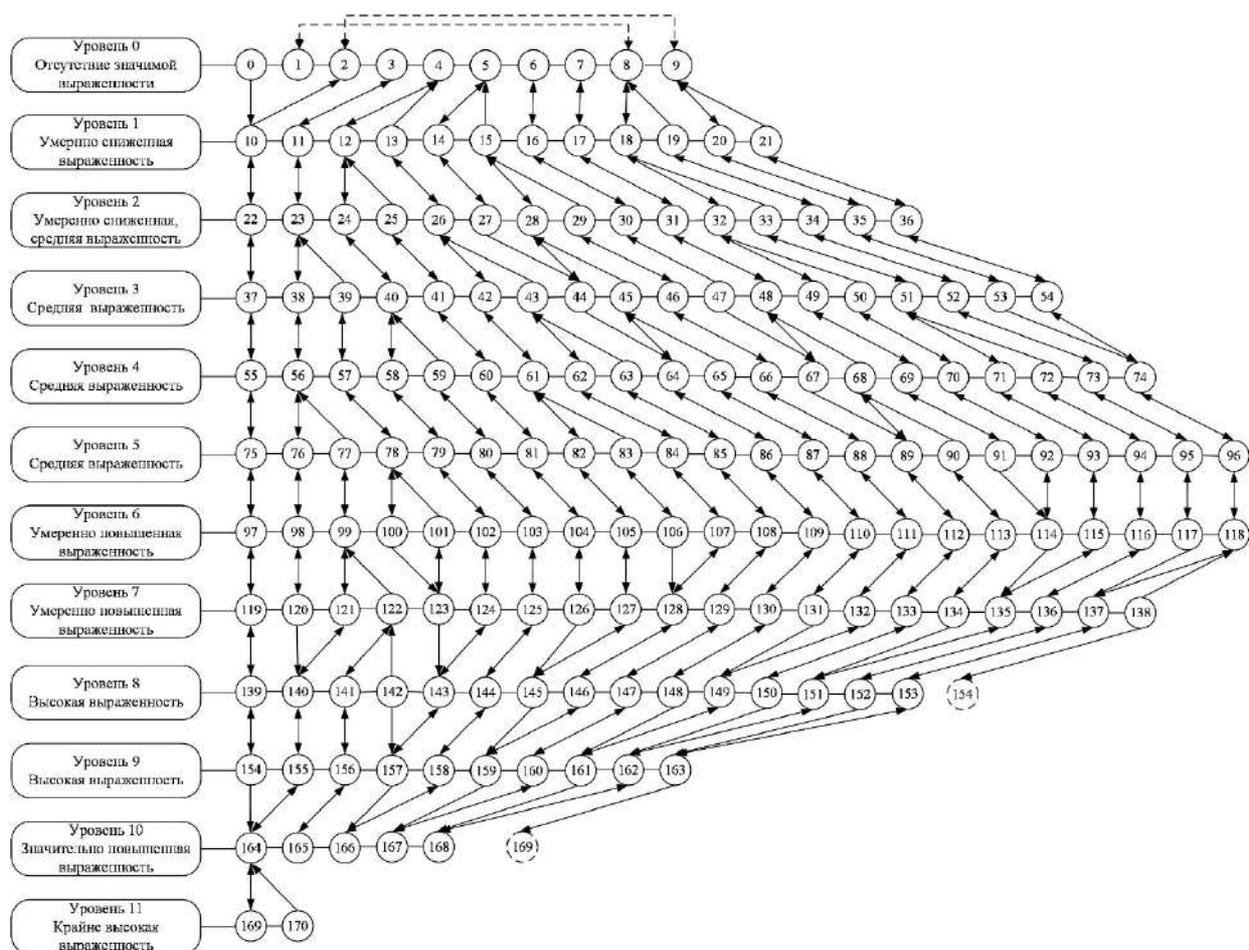


Рисунок 1 – Схема определения изменений в выраженности позитивных симптомов по шкале SAPS.

Таблица 3 – Показатели чувствительности к изменениям шкалы SAPS

Показатель	Значение	95% CI
Сила эффекта (исходное SD)	1,3052	1,0523...1,5789
Сила эффекта (объединенное SD)	1,3281	1,1124... 1,5631
SRM	0,4685	0,4604... 0,4743

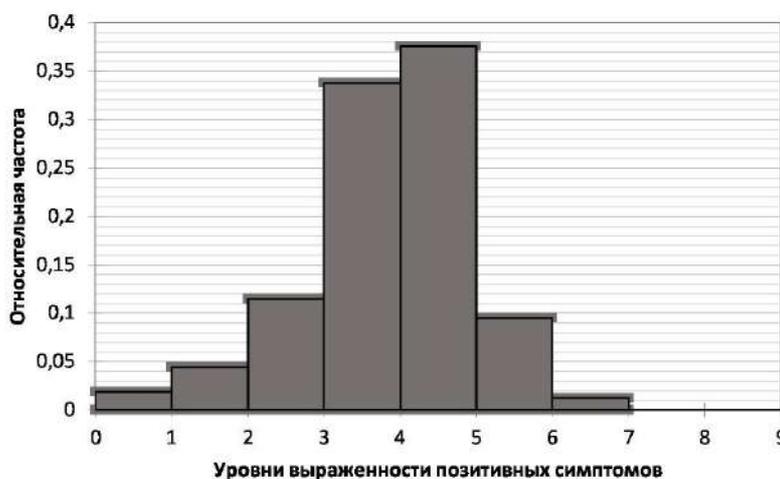


Рисунок 2 – Гистограмма распределения уровней выраженности позитивных симптомов при первичном обследовании с помощью шкалы SAPS.

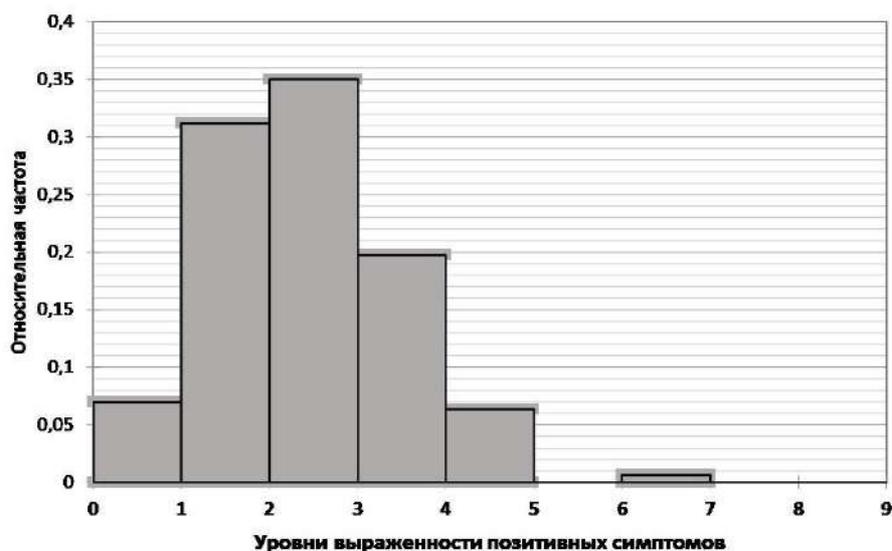


Рисунок 3 – Гистограмма распределения уровней выраженности позитивных симптомов при повторном обследовании с помощью шкалы SAPS.

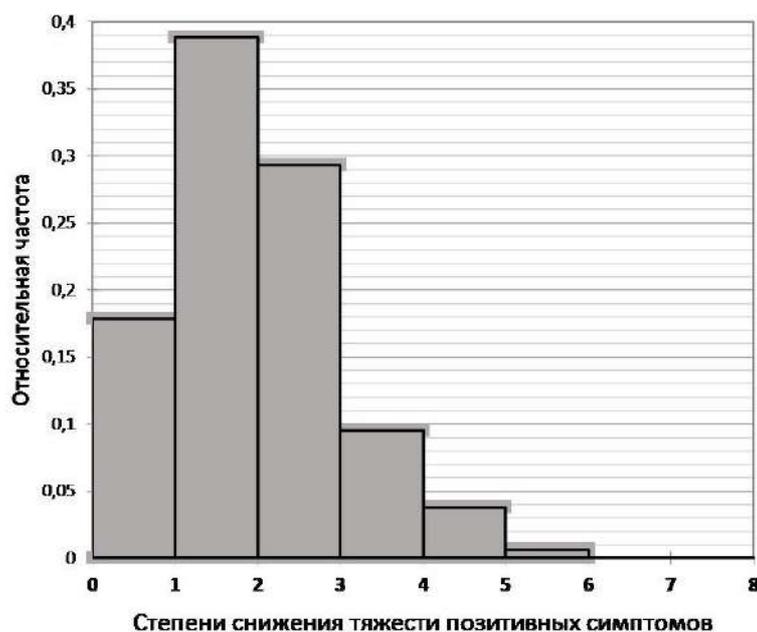


Рисунок 4 – Гистограмма распределения степеней снижения выраженности позитивной симптоматики в выборке пациентов, обследованных с помощью шкалы SAPS.

симптомов по шкале SAPS со степенями выраженности позитивных симптомов по шкале CGI-S по результатам второго обследования. Анализ соответствия частот обнаруживает статистически значимые линейные отношения между уровнями шкал SAPS и CGI-S.

Статистический анализ показал значимые связи между частотами в строках и столбцах таблицы сопряженности ( $\chi^2=275,085$ ;  $p<0,0001$ ).

Если при первом обследовании второй метрический уровень SAPS (умеренно сниженная, средняя выраженность) был статистически эквивалентен легкой и умеренной степеням тяжести по CGI-S, то при втором обследовании выявлена статистически значимая связь ( $p<0,05$ ) и с минимальной степенью тяжести. Это свидетельствует о том, что шкала SAPS имеет недостаточную дискриминативность в оценке низких уровней выра-

Таблица 4 – Таблица сопряженности частот метрических и клинических уровней выраженности позитивных симптомов и результаты оценки максимальных частот с помощью ТМФ на основе алгоритма Mehta-Clarkson по результатам первого обследования

Метрические уровни SAPS	Степень выраженности клинических проявлений по шкале CGI-S						
	1 отсутствуют	2 минимальные	3 легкие	4 умеренные	5 явные	6 тяжелые	7 крайне тяжелые
0) Отсутствует клиническая значимость	1>	0	0	0	0	0	0
1) Умеренно сниженный	2>	5>	2	0	0	0	0
2) Умеренно сниженный, средний	0	2	13>	19>	0	0	0
3) Средний	0	0	3	29>	21	0	0
4) Средний	0	0	0	5	36>	8	1
5) Средний	0	0	0	0	2	6>	0
6) Умеренно выраженный	0	0	0	0	0	1	1

Таблица 5 – Таблица сопряженности частот метрических и клинических уровней выраженности позитивных симптомов и результаты оценки максимальных частот с помощью ТМФ на основе алгоритма Mehta-Clarkson по результатам второго обследования

Метрические уровни SAPS	Степень выраженности клинических проявлений по шкале CGI-S						
	1 отсутствуют	2 минимальные	3 легкие	4 умеренные	5 явные	6 тяжелые	7 крайне тяжелые
0) Отсутствует клиническая значимость	4>	7	0	0	0	0	0
1) Умеренно сниженный	3	41>	5	0	0	0	0
2) Умеренно сниженный, средний	0	35>	19>	1	0	0	0
3) Средний	0	7	18>	6>	0	0	0
4) Средний	0	0	4	5>	0	1	0
5) Средний	0	0	0	0	0	0	0
6) Умеренно выраженный	0	0	0	0	1	0	0

Таблица 6 – Таблица сопряженности частот показателей снижения тяжести позитивных симптомов, установленных по шкалам CGI и SAPS, по результатам первого и второго обследований

Показатели снижения тяжести по шкале CGI	Степени снижения выраженности позитивных симптомов по критериям SAPS					
	снижение отсутствует	на 1 уровень	на 2 уровня	на 3 уровня	на 4 уровня	на 5 уровней
снижение отсутствует	13>	3	0	0	0	0
на 1 градацию	15>	37>	8	0	0	0
на 2 градации	0	18	26>	5	0	0
на 3 градации	0	3	12>	6>	3	0
на 4 градации	0	0	0	4>	3>	1

женности позитивных симптомов.

В таблице 6 представлены результаты частотного анализа показателей снижения тяжести

позитивных симптомов, установленных по шкалам SAPS и CGI-S.

Статистическая оценка обнаружила значи-

Таблица 7 – Таблица сопряженности частот показателей снижения тяжести позитивных симптомов, установленных на основе клинического впечатления по шкале CGI-I и критериев методики SAPS по данным первого и второго обследований группы пациентов

Показатели улучшения состояния по шкале CGI-I	Степени снижения выраженности позитивных симптомов по шкале SAPS					
	снижение отсутствует	на 1 уровень	на 2 уровня	на 3 уровня	на 4 уровня	на 5 уровней
Очень выраженное улучшение	0	0	1	0	2>	1
Значительное улучшение	2	14	26>	15>	4	0
Минимальное улучшение	7	43>	19	0	0	0
Без изменений	19>	4	0	0	0	0

мые связи между показателями снижения тяжести по шкалам CGI и SAPS ( $\chi^2=275,085$ ;  $df=20$ ;  $p<0,0001$ ). Анализ соответствий по максимальным частотам показал, в целом, соответствие между уровнями обеих шкал. Вместе с тем, обнаружено частичное запаздывание на один уровень в шкале SAPS. Значительное число пациентов, обнаруживших сдвиги по шкале CGI-S, не показали эквивалентных изменений по SAPS.

В таблице 7 представлены результаты сопряжения показателей снижения тяжести позитивных симптомов, установленных по шкале CGI-I, и показателей снижения выраженности позитивных симптомов по критериям SAPS.

Выявлены статистически значимые связи между показателями динамики в изменении тяжести позитивных симптомов по обоим шкалам ( $\chi^2=181,807$ ;  $df=15$ ;  $p<0,0001$ ). Оценка значений частот показывает эквивалентность изменений уровней выраженности позитивной симптоматики по шкале CGI-I и SAPS. При этом шкала SAPS по сравнению со шкалой CGI-I имеет более выраженные дискриминативные свойства в определении степени снижения тяжести симптомов.

### Заключение

Таким образом, шкала SAPS включает пункты с приемлемой конструктивной валидностью, имеет умеренную надежность, отражаетdimensionальную структуру позитивного синдрома, дифференцирует 12 уровней выраженности позитивных симптомов, обладает высокой дискриминативностью и чувствительностью к изменениям. Метрически разработанные диагностические критерии шкалы SAPS статистически соответствуют клиническим критериям оценки

тяжести позитивных симптомов и их изменениям в динамике терапии. В группе обследованных пациентов с шизофренией обнаружено значимое снижение тяжести позитивных симптомов у подавляющего большинства пациентов в среднем на 1-2 уровня. Разработанные диагностические критерии позволяют в динамике отслеживать эффективность проводимого лечения и могут использоваться в научных исследованиях и клинической практике.

### Литература

- Overall, J. E. The brief psychiatric rating scale / J. E. Overall, D. R. Gorham // Psychol. Rep. – 1962 Jun. – Vol. 10, N 3. – P. 799–812.
- Krawiecka, M. A standardized psychiatric assessment scale for rating chronic psychotic patients / M. Krawiecka, D. Goldberg, M. Vaughan // Acta Psychiatr. Scand. – 1977 Apr. – Vol. 55, N 4. – P. 299–308.
- Andreasen, N. C. The scale for the assessment of positive symptoms (SAPS) / N. Andreasen. – Iowa City : University of Iowa, 1984.
- Мосолов, С. Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств / С. Н. Мосолов. – Москва, 2001. – 238 с.
- Kay, S. R. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics / S. R. Kay, L. A. Opler, J.-P. Lindenmayer // Psychiatry Res. – 1988 Jan. – Vol. 23, N 1. – P. 99–110.
- Addington, J. Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia / J. Addington, D. Addington, E. Maticka-Tyndale // Schizophr. Res. – 1991 Sep. – Vol. 5, N 2. – P. 123–134.
- Measuring clinically meaningful change following mental health treatment / S. V. Eisen [et al.] // J. Behav. Health Serv. Res. – 2007 Jul. – Vol. 34, N 3. – P. 272–289.
- Approaches for estimating minimal clinically important differences in systemic lupus erythematosus / S. K. Rai [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2015 Jun. – Vol. 17, N 1. – P. 143–150.

9. Boone, W. J. Rasch analysis for instrument development: why, when, and how? / W. J. Boone // CBE Life Sci. Educ. – 2016. – Vol. 15, N 4. – P. rm4.1–rm4.7.
10. Ассанович, М. А. Метод определения пороговых критериев в клинических рейтинговых шкалах, разработанных на основе модели Раша / М. А. Ассанович // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 19–24.
11. Busner, J. The Clinical Global Impressions Scale: applying a research tool in clinical practice / J. Busner, S. D. Targum // Psychiatry (Edgmont). – 2007 Jul. – Vol. 4, N 7. – P. 28–37.

Поступила 15.04.2021 г.  
Принята в печать 15.06.2021 г.

## References

- Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. Psychol Rep. 1962 Jun;10(3):799-812. doi: 10.2466/pr0.1962.10.3.799
- Krawiecka M, Goldberg D, Vaughan M. A standardized psychiatric assessment scale for rating chronic psychotic patients. Acta Psychiatr Scand. 1977 Apr;55(4):299-308. doi: 10.1111/j.1600-0447.1977.tb00174.x
- Andreasen NC. The scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). Iowa City: University of Iowa; 1984.
- Mosolov SN. Scales of psychometric assessment of schizophrenia symptomatology and the concept of positive and negative disorders. Moscow, RF; 2001. 238 p. (In Russ.)
- Kay SR, Opler LA, Lindenmayer J-P. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. Psychiatry Res. 1988 Jan;23(1):99-110. doi: 10.1016/0165-1781(88)90038-8
- Addington J, Addington D, Maticka-Tyndale E. Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. Schizophr Res. 1991 Sep;5(2):123-34. doi: 10.1016/0920-9964(91)90039-t
- Eisen SV, Ranganathan G, Seal P, Spiro A. Measuring clinically meaningful change following mental health treatment. J Behav Health Serv Res. 2007 Jul;34(3):272-89. doi: 10.1007/s11414-007-9066-2
- Rai SK, Yazdany J, Fortin PR, Aviña-Zubieta JA Approaches for estimating minimal clinically important differences in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2015 Jun;17(1):143-150. doi: 10.1186/s13075-015-0658-6
- Boone WJ. Rasch analysis for instrument development: why, when, and how? CBE Life Sci Educ. 2016;15(4):rm4.1-4.7. doi: 10.1187/cbe.16-04-0148.
- Assanovich MA. Method for determining threshold criteria in clinical rating scales based on the Rasch model. Psikhiaatriia Psikhofarmakoterapiia. 2017;19(3):19-24. (In Russ.)
- Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale: applying a research tool in clinical practice. Psychiatry (Edgmont). 2007 Jul;4(7):28-37.

Submitted 15.04.2021  
Accepted 15.06.2021

## Сведения об авторах:

Ассанович М.В. – старший преподаватель кафедры психиатрии и наркологии, Гродненский государственный медицинский университет,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7379-6236>.

## Information about authors:

Assanovich M.V. – senior lecturer of the Chair of Psychiatry and Narcology, Grodno State Medical University,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7379-6236>.

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Обухова, 15/1, Гродненский государственный медицинский университет, кафедра психиатрии и наркологии. E-mail: [marina.viass@gmail.com](mailto:marina.viass@gmail.com) – Ассанович Марина Викторовна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 230009, Grodno, 15/1 Obukhov str., Grodno State Medical University, Chair of Psychiatry and Narcology. E-mail: [marina.viass@gmail.com](mailto:marina.viass@gmail.com) – Marina V. Assanovich.

## ОЦЕНКА РИСКА ДЛЯ РАБОТАЮЩИХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ГЕРБИЦИДА НА ОСНОВЕ ПИКОЛИНАФЕНА

СЫЧИК С.И., ГРЫНЧАК В.А., ЛАППО Л.Г., ШТУРИЧ А.А., ЛISOVСКАЯ Г.В., КРЫМСКАЯ Т.П.

Научно-практический центр гигиены, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №3. – С. 82-89.

## RISK ASSESSMENT FOR EMPLOYEES USING PICOLINAFEN-BASED HERBICIDE

SYCHIK S.I., HRYNCHAK V.A., LAPPO L.G., SHTURYCH A.A., LISOVSKAYA G.V., KRYMSKAYA T.P.

Scientific-Practical Centre of Hygiene, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(3):82-89.

### Резюме.

Цель работы – провести гигиеническую оценку риска для работающих при применении гербицида на основе пиколинафена и изучить его кумулятивные свойства в подостром эксперименте на самцах белых крыс.

Материал и методы. Объектом изучения являлся гербицид на основе пиколинафена (CAS № 37641-05-5). Содержание в препарате – 21 г/л. Обработка проводилась путем опрыскивания пшеницы при норме расхода препарата 3,5 л/га и рабочего раствора 250 л/га. Оценка риска для работающих проводилась в соответствии с действующими техническими нормативными правовыми актами. Токсическое действие в подостром эксперименте изучали при ежедневном внутрижелудочном введении самцам белых крыс гербицида на основе пиколинафена на протяжении 28 дней. По окончании эксперимента определяли показатели морфофункционального состояния крови, а также гормонального и биохимического статуса.

Результаты. В полевых условиях при проведении механических обработок с соблюдением регламентов применения препарата не наблюдалось превышения гигиенических нормативов действующего вещества в воздухе рабочей зоны и не происходило ухудшения условий труда. Суммарный риск дермального и ингаляционного воздействия для работающих составил 0,015, не превышал допустимый объем (установленный норматив <1). Введение гербицида на основе пиколинафена в подостром эксперименте крысам в дозах 50,0, 300,0 и 900,0 мг/кг не вызывает смертельных (летальных) исходов. Согласно классификации препарат относится к веществам со слабовыраженной кумуляцией. Однако воздействие дозы 900,0 мг/кг препарата инициировало статистически значимое снижение относительных коэффициентов массы печени на 12,5%, увеличение содержания лейкоцитов и тромбоцитов на 15,7% и 15,5% соответственно, на фоне снижения среднего объема тромбоцитов на 18,6%.

Заключение. Результаты исследований позволили оценить гербицид на основе пиколинафена как препарат с допустимым риском для работающих в агропромышленном комплексе. В условиях подострого эксперимента доза 300,0 мг/кг гербицида может быть принята в качестве пороговой (недействующей), однако требуется проведение дополнительных экспериментов с использованием морфологических методов исследований, а также проведения опытов с более длительным периодом воздействия и увеличением уровней вводимых доз.

*Ключевые слова:* пиколинафен, средства защиты растений, гербицид, гигиеническая оценка риска, агропромышленный комплекс, кумуляция.

### Abstract.

The aim of this work is to conduct a hygienic risk assessment for workers when using a herbicide based on picolinafen and to study its cumulative properties in a subacute experiment on male white rats.

Material and methods. The object of the study was a herbicide based on picolinafen (CAS No. 37641-05-5). The content in the preparation is 21 g/l. The treatment was carried out by spraying wheat at a consumption rate of 3.5 l/ha and a working solution of 250 l/ha. The risk assessment for employees was carried out in accordance with the current technical regulatory

legal acts. The toxic effect in a subacute experiment was studied with daily intragastric administration of picolinafen-based herbicide to male white rats for 28 days. At the end of the experiment the indices of the blood morphofunctional state, as well as those of hormonal and biochemical status were determined.

Results. In the field, when carrying out mechanical treatments in compliance with the regulations for the use of the drug, there was no excess of the hygienic standards of the active substance in the air of the working area and there was no deterioration in working conditions. The total risk of dermal and inhalation exposure for the workers made up 0.015 and did not exceed the permissible level. The introduction of the herbicide based on picolinafen in a subacute experiment to rats at doses of 50.0, 300.0 and 900.0 mg/kg does not contribute to the development of lethal outcomes. According to the classification this preparation belongs to the substances with weakly expressed cumulation. However, the effect of a dose of 900.0 mg/kg of the drug initiated a statistically significant decrease in the relative coefficients of the liver mass by 12.5%, an increase in the content of leukocytes and platelets by 15.7% and 15.5%, respectively, against the background of a decreased average volume of platelets by 18,6%.

Conclusions. The research results made it possible to evaluate the picolinafen-based herbicide as a drug with an acceptable risk for workers in the agro-industrial complex. Under the conditions of a subacute experiment, a dose of 300.0 mg/kg of the herbicide can be accepted as a threshold (inactive), however, additional experiments are required with the use of morphological research methods, as well as experiments with a longer exposure period and an increase in the levels of administered doses.

*Key words:* picolinafen, plant protection products, herbicide, hygienic risk assessment, agro-industrial complex, cumulation.

В современном сельском хозяйстве применяют технологии, предусматривающие использование средства защиты растений на основе новых действующих веществ, которые в условиях агропромышленного применения целенаправленно воздействуют на интенсивность и направленность процессов морфогенеза растений, что способствует повышению урожайности, улучшению качества, условий уборки и хранения продукции, одним из которых является пиколинафен [1-7].

Для безопасного применения новых препаратов, содержащих в своем составе пиколинафен, необходимо провести оценку риска при применении и изучить кумулятивные свойства на лабораторных животных, что является основой для предотвращения неблагоприятного воздействия на здоровье населения [8-12].

Цель работы – провести гигиеническую оценку риска для работающих при применении гербицида на основе пиколинафена и изучить его кумулятивные свойства в подостром эксперименте на самцах белых крыс.

## Материал и методы

Изучению в полевых условиях подвергался фунгицид на основе действующего вещества – пиколинафен, который представляет собой белый порошок с плесневелым запахом, CAS № 37641-05-5, температура плавления и кипения – 230°C и 107°C соответственно, содержание в препарате – 21 г/л. Обработка пшеницы проводилась путем

механического опрыскивания при норме расхода препарата – 3,5 л/га и рабочего раствора – 250 л/га с применением опрыскивателя и трактора.

Содержание остаточных количеств пиколинафена определяли в смывах с кожи работников и воздухе зоны дыхания методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. С каждого участка тела работников площадь смыва составляла не менее 100 см<sup>2</sup>.

Для определения вероятности воздействия пиколинафена на работающих использовали фактически полученные дозы –  $D_{\phi}$ , мг/см<sup>2</sup> и ориентировочно допустимый уровень – ОДУ з.к.п., мг/см<sup>2</sup> [13].

Токсическое действие в подостром эксперименте изучали при ежедневном введении в желудок самцам белых крыс гербицида в дозах от 50,0 мг/кг до 900,0 мг/кг на протяжении 28 дней в соответствии с методом OECD TG № 407 изложенным в инструкции по применению № 052-1215 [14]. В каждой группе использовали по 10 животных массой 160-180 г. Контрольной группе и для растворения пиколинафена для опытных групп применяли подсолнечное масло.

По окончании эксперимента произведена одномоментная декапитация и определены относительные коэффициенты массы (ОКМ) внутренних органов крыс. Функциональное состояние эндокринной системы опытных животных изучали путем определения уровней гормонов в сыворотке крови: трийодтиронин (Т3), тироксин (Т4), тиреотропный гормон (ТТГ), лютеинизи-

рующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормоны (ФСГ), эстрадиол и тестостерон методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением автоматического фотометра для микропланшетов. Для определения функционального состояния организма белых крыс изучали ряд клинико-лабораторных показателей крови белых крыс с помощью гематологического и биохимического анализаторов.

Статистическая обработка полученных данных проведена общепринятыми методами анализа с использованием компьютерных программ MS Excel, STATISTICA 12. Количественные параметры представлены в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала (95 % ДИ). При оценке различий между результатами опытных и контрольной группами использовали параметрический t-критерий Стьюдента или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят  $p < 0,05$ . Обращение с лабораторными животными соответствовало этическим принципам надлежащей лабораторной практики [15].

### Результаты и обсуждение

Остаточное количество действующего вещества – пиколинафена в сносах на почву после обработки гербицидом и воздухе рабочей зоны работников представлено в таблице 1.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в воздухе зоны дыхания работающих содержание пиколинафена в пределах чувствительности методики определения не обнаружено. Согласно литературным данным ориентировочно безопасный уровень воздействия в воздухе рабо-

чей зоны (ОБУВ<sub>в.р.з.</sub>) пиколинафена – 0,6 мг/м<sup>3</sup> [16]. Следовательно, применение гербицида при норме расхода препарата – 3,5 л/га и рабочего раствора – 250 л/га не будет способствовать загрязнению воздуха в зоне дыхания работающих выше величины ОБУВ<sub>в.р.з.</sub>.

При поступлении пиколинафена через органы дыхания коэффициент безопасности (КБ<sub>инт.</sub>), рассчитанный по соотношению фактического содержания действующего вещества в воздухе рабочей зоны ( $I_{cp.}$ ) к ОБУВ<sub>в.р.з.</sub>, составил для оператора-тракториста и оператора-заправщика – 0,003.

Результаты изучения смывов с участков тела работников после обработки представлены в таблице 2.

Таким образом, действующее вещество гербицида в смывах с кожных покровов работников в пределах чувствительности метода определения не обнаружено. Средняя дермальная экспозиция пиколинафена для оператора-заправщика и оператора-тракториста –  $0,001 \times 10^{-3}$  мг/см<sup>2</sup>. У работающих не возникало ощущений ухудшения самочувствия или раздражения слизистых оболочек глаз, кожи.

Установленная кожная экспозиция ( $D_{ф.}$ ) пиколинафена для работников составила  $5 \times 10^{-6}$  мг/см<sup>2</sup>. Коэффициент безопасности при каждом поступлении (КБ<sub>д.</sub>) действующего вещества для оператора-тракториста и оператора-заправщика установлен на уровне 0,012. Рассчитанная суммарная величина комплексного риска (КБ<sub>сумм.</sub>), связанного с кожным и ингаляционным поступлением пиколинафена, установлена для работников 0,015, что не превышает установленный норматив <1.

При повторном подостром внутрижелудочном введении гербицида на основе пиколинафена

Таблица 1 – Содержание пиколинафена в воздухе рабочей зоны и сносах на почву после обработки гербицидом на основе пиколинафена

Предмет исследования	Место отбора проб	Содержание пиколинафена
Воздух рабочей зоны	Зона дыхания оператора-заправщика	<0,002 мг/м <sup>3</sup>
	Зона дыхания оператора-тракториста	<0,002 мг/м <sup>3</sup>
Снос на почву	С подветренной стороны	
	1 метр	<0,0147 мг/м <sup>2</sup>
	3 метра	<0,0147 мг/м <sup>2</sup>
	6 метров	<0,0147 мг/м <sup>2</sup>
	С наветренной стороны	
	1 метр	0,0762 мг/м <sup>2</sup>
	3 метра	<0,0147 мг/м <sup>2</sup>
6 метров	<0,0147 мг/м <sup>2</sup>	

Таблица 2 – Содержание пиколинафена в смывах с кожных покровов оператора-тракториста и оператора-заправщика после обработки гербицидом на основе пиколинафена

Место отбора проб	Содержание пиколинафена	
	оператор-заправщик	оператор-тракторист
Лицо	<0,001 мкг/см <sup>2</sup>	<0,001 мкг/см <sup>2</sup>
Лоб	<0,001 мкг/см <sup>2</sup>	<0,001 мкг/см <sup>2</sup>
Шея	<0,001 мкг/см <sup>2</sup>	<0,001 мкг/см <sup>2</sup>
Грудь	<0,001 мкг/см <sup>2</sup>	<0,001 мкг/см <sup>2</sup>
Спина	<0,001 мкг/см <sup>2</sup>	<0,001 мкг/см <sup>2</sup>
Левое предплечье	<0,001 мкг/см <sup>2</sup>	<0,001 мкг/см <sup>2</sup>
Правое предплечье	<0,001 мкг/см <sup>2</sup>	<0,001 мкг/см <sup>2</sup>
Кисть левой руки	<0,001 мкг/см <sup>2</sup>	<0,001 мкг/см <sup>2</sup>
Кисть правой руки	<0,001 мкг/см <sup>2</sup>	<0,001 мкг/см <sup>2</sup>
Левая голень	<0,001 мкг/см <sup>2</sup>	<0,001 мкг/см <sup>2</sup>
Правая голень	<0,001 мкг/см <sup>2</sup>	<0,001 мкг/см <sup>2</sup>

Таблица 3 – Масса тела белых крыс при внутрижелудочном введении гербицида на основе пиколинафена в подостром эксперименте, М (95%ДИ)

Опытные группы, доза гербицида на основе пиколинафена, мг/кг	Масса тела белых крыс, кг <sup>-1</sup>	
	исходная	28 день
контроль	170,2 (162,3-181,1)	207,8 (201,1-212,5)
50,0	173,3 (161,5-177,7)	202,5 (199,3-209,0)
300,0	170,9 (161,0-178,2)	201,7 (194,2-211,0)
900,0	169,8 (162,1-177,7)	205,2 (200,1-210,2)

в дозах 50,0, 300,0 и 900,0 мг/кг признаков интоксикаций и гибели животных в эксперименте не установлено. Согласно гигиенической классификации Л.И. Медведя препарат можно отнести к веществам со слабовыраженной кумуляцией [17]. У опытных животных не зарегистрировано изменения массы тела по сравнению с контрольными животными (табл. 3).

При введении гербицида в дозе 900,0 мг/кг со стороны внутренних органов выявлено статистически значимое снижение ОКМ печени на 12,5% по сравнению с контрольной группой. ОКМ других органов оставались на уровне контрольных значений (табл. 4).

Действие гербицида на основе пиколинафена на состояние щитовидной железы и репродуктивную систему по уровням гормонов самцов белых крыс, подвергнутых 28-дневной затравке препаратом, представлено в таблице 5.

Интрагастральное введение препарата в диапазоне доз от 50,0 мг/кг до 900,0 мг/кг на протяжении всего опыта не вызывало у самцов белых крыс нарушений гормонального статуса. Тенденций изменений содержания гормонов в сыворотке крови также не выявлено.

Анализ показателей биохимического статуса показал повышение ферментативной активности у опытных животных в виде увеличения уровня аланиновой аминотрансферазы на 15,4% ( $p < 0,05$ ) в сыворотке крови при введении препарата в дозе 900 мг/кг. Изменений содержания общего белка, аспарагиновой аминотрансферазы,  $\alpha$ -амилазы и общего билирубина в крови при введении всех испытанных доз не выявлено (табл. 6).

Со стороны морфофункциональных показателей периферической крови самцов белых крыс, подвергнутых 28-дневному воздействию гербицида на основе пиколинафена в дозе 900,0 мг/кг, установлен статистически значимый сдвиг лейкоцитарной формулы в сторону увеличения содержания лейкоцитов на 15,7%. Анализ тромбоцитарного звена гемостаза при введении максимальной дозы препарата показал повышение уровня тромбоцитов на 15,5% на фоне снижения их среднего объема на 18,6% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой (табл. 7).

Остальные изученные гематологические показатели сыворотки крови опытных животных в подостром эксперименте оставались на уровне контрольных значений.

Таблица 4 – Относительные коэффициенты массы внутренних органов белых крыс при внутрижелудочном введении гербицида на основе пиколинафена в подостром эксперименте, г/кг-3, М (95%ДИ)

Внутренние органы	Опытные группы, уровень воздействия гербицида на основе пиколинафена, мг/кг			
	контроль	50,0	300,0	900,0
Печень	32,0 (30,0-35,2)	31,3 (28,9-33,1)	31,5 (27,8-33,9)	28,0 (24,2-30,4)*
Сердце	3,2 (3,0-4,2)	3,1 (2,7-4,1)	3,2 (2,8-3,5)	3,1 (2,6-3,8)
Легкие	7,5 (6,0-8,7)	8,1 (6,2-9,0)	7,9 (6,1-9,1)	7,4 (6,0-8,9)
Почки	6,2 (6,0-6,7)	6,3 (5,6-7,4)	6,5 (6,0-7,0)	6,4 (5,8-6,8)
Желудок	4,5 (4,0-5,1)	4,5 (4,1-5,2)	5,1 (4,3-5,6)	4,6 (4,0-4,9)
Селезенка	3,1 (2,7-3,6)	3,1 (2,6-3,7)	3,0 (2,6-3,5)	2,9 (2,5-3,3)
Надпочечники	0,10 (0,08-0,11)	0,11 (0,08-0,12)	0,10 (0,08-0,13)	0,11 (0,07-0,13)
Семенники	9,5 (8,3-10,5)	9,7 (8,2-10,8)	10,0 (8,5-11,1)	9,7 (8,2-10,9)
Придатки	3,5 (3,0-4,6)	3,5 (3,1-4,3)	3,6 (2,8-4,2)	3,5 (3,0-4,0)

Примечание: \* – статистически значимые различия с контролем при  $p < 0,05$ .

Таблица 5 – Гормональный статус самцов белых крыс при внутрижелудочном введении гербицида на основе пиколинафена в подостром эксперименте, М (95%ДИ)

Показатели, единицы измерения	Опытные группы, уровень воздействия гербицида на основе пиколинафена, мг/кг			
	контроль	50,0	300,0	900,0
Т3, пмоль/л	4,95 (4,30-5,49)	4,86 (3,98-5,26)	4,81 (4,16-5,63)	5,09 (4,48-5,32)
Т4, нмоль/л	33,2 (19,5-45,2)	34,5 (19,8-50,1)	35,1 (21,0-48,3)	34,1 (20,9-50,1)
ТТГ, мМЕ/л	0,99 (0,40-1,40)	0,89 (0,39-1,38)	0,98 (0,43-1,33)	1,01 (0,43-1,42)
Тестостерон, нмоль/л	7,11 (3,15-10,87)	6,99 (3,21-10,52)	7,10 (4,02-10,81)	6,99 (4,02-11,01)
Эстрадиол, нмоль/л	0,16 (0,10-0,20)	0,17 (0,11-0,21)	0,16 (0,11-0,22)	0,16 (0,10-0,21)
ЛГ, МЕ/л	0,14 (0,09-0,17)	0,14 (0,09-0,18)	0,13 (0,10-0,16)	0,14 (0,09-0,18)
ФСГ, МЕ/л	0,25 (0,11-0,29)	0,24 (0,13-0,29)	0,24 (0,12-0,30)	0,25 (0,12-0,30)

### Заключение

Таким образом, полученные данные позволили оценить гербицид на основе пиколинафена как средство защиты растений с допустимым уровнем риска для работающих. При проведении механических обработок с соблюдением регламентов применения препарата не наблюдалось превышения

гигиенических нормативов пиколинафена, не происходило ухудшения условий труда. Суммарный риск дермального и ингаляционного воздействия для работающих составил 0,015, не превышал допустимый объем (установленный норматив  $< 1$ ).

В ходе экспериментального исследования установлено, что внутрижелудочное введение гербицида на основе пиколинафена в подостром экс-

Таблица 6 – Показатели биохимического статуса сыворотки крови белых крыс при внутрижелудочном введении гербицида на основе пиколинафена в подостром эксперименте, М (95%ДИ)

Показатели, единицы измерения	Опытные группы, уровень воздействия гербицида на основе пиколинафена, мг/кг			
	контроль	50,0	300,0	900,0
Общий белок, г/л	76,3 (69,6-84,0)	75,9 (68,9-83,6)	76,0 (68,2-82,9)	76,6 (70,0-84,0)
Аспарагиновая аминотрансфераза, мккат/л	5,3 (4,2-6,3)	5,2 (4,1-5,9)	5,4 (4,3-6,4)	5,4 (4,3-6,3)
Аланиновая аминотрансфераза, мккат/л	1,3 (1,1-1,6)	1,3 (1,0-1,5)	1,4 (1,2-1,6)	1,5 (1,2-1,8)*
$\alpha$ -амилаза, мккат/л	11,0 (10,1-12,5)	11,2 (10,3-12,1)	11,5 (10,2-12,6)	11,1 (10,2-12,3)
Общий билирубин, мкмоль/л	4,3 (3,0-5,4)	4,4 (3,1-5,5)	4,2 (3,1-5,2)	4,3 (3,2-5,3)

Примечание: \* – статистически значимые различия с контролем при  $p < 0,05$ .

Таблица 7 – Морфофункциональные показатели крови белых крыс при внутрижелудочном введении гербицида на основе пиколинафена в подостром эксперименте, М (95%ДИ)

Показатели, единицы измерения	Опытные группы, уровень воздействия гербицида на основе пиколинафена, мг/кг			
	контроль	50,0	300,0	900,0
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	19,1 (16,3-24,5)	19,3 (16,5-25,2)	19,1 (16,2-24,9)	22,1 (19,2-26,7)*
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	13,5 (10,6-14,8)	13,6 (10,7-15,0)	13,7 (10,9-15,2)	13,6 (10,5-15,2)
Моноциты, $\times 10^9$ кл/л	0,8 (0,7-0,9)	0,7 (0,6-0,9)	0,8 (0,6-0,9)	0,8 (0,6-1,0)
Гранулоциты, $\times 10^9$ кл/л	5,2 (3,9-6,2)	5,1 (3,6-6,6)	5,5 (4,0-6,5)	5,4 (4,1-6,6)
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	7,5 (7,3-7,8)	7,5 (7,1-8,0)	7,6 (7,0-7,9)	7,4 (6,9-7,8)
Концентрация гемоглобина, г/л	140,0 (132,0-151,0)	142,0 (133,0-150,0)	141,0 (132,0-152,0)	139,0 (129,0-148,0)
Гематокрит, л/л	0,33 (0,30-0,36)	0,33 (0,31-0,35)	0,32 (0,30-0,36)	0,32 (0,29-0,35)
Средний объем эритроцита, фл	45,2 (43,7-47,9)	45,6 (43,8-46,8)	44,2 (42,1-46,5)	44,9 (42,3-46,9)
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	18,8 (18,2-20,7)	18,7 (18,1-19,9)	18,6 (18,0-19,8)	18,9 (18,2-20,8)
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	435,0 (426,0-439,0)	434,0 (421,0-438,0)	437,0 (420,0-441,0)	434 (424,0-438,0)
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	781 (685-830)	776 (680-829)	786 (692-843)	902 (787-1009)*
Средний объем тромбоцита, фл	5,85 (5,56-6,19)	5,90 (5,60-6,31)	6,01 (5,61-6,28)	4,76 (4,99-5,58)*

Примечание: \* – статистически значимые различия с контролем при  $p < 0,05$ .

перименте самцам белых крыс в дозах от 50,0 до 900,0 мг/кг не оказывает токсического действия на функциональное состояние эндокринной системы и не вызывает смертельных (летальных) исходов

лабораторных животных. Согласно классификации препарат относится к веществам со слабо-выраженной кумуляцией. Однако введение дозы 900,0 мг/кг препарата инициировало статистиче-

ски значимое изменение ряда клинико-лабораторных показателей в виде снижения ОКМ печени на 12,5%, увеличения содержания лейкоцитов и тромбоцитов на 15,7% и 15,5% соответственно, на фоне снижения среднего объема тромбоцитов на 18,6% и увеличения уровня аланиновой аминокислоты на 15,4 % по сравнению с контрольной группой, что указывает на развитие признаков функциональной кумуляции и требует дальнейшего изучения с использованием морфологических методов исследований, а также проведения экспериментов с более длительным периодом воздействия и увеличением уровней вводимых доз. В условиях подострого эксперимента доза 300,0 мг/кг гербицида на основе пиколинафена может быть принята в качестве пороговой (недействующей).

### Литература

1. Influence of pesticides on respiratory pathology - a literature review / S. Tarmure [et al.] // Ann. Agric. Environ. Med. – 2020 Jun. – Vol. 27, N 2. – P. 194–200.
2. Особенности определения эквивалентности генерических пестицидных продуктов / И. И. Ильюкова [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск, 2016. – Вып. 26. – С. 225–228.
3. Pesticides and herbicides / B. S. Choudri [et al.] // Water Environ. Res. – 2020 Oct. – Vol. 92, N 10. – P. 1425–1432.
4. Gun-Hwi Lee. Adverse effects of pesticides on the functions of immune system / Gun-Hwi Lee, Kyung-Chul Choi // Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol. – 2020 Sep. – Vol. 235. – Art. 108789.
5. Chao Li. Analytical methods to analyze pesticides and herbicides / Chao Li, Afruza Begum, Jinkai Xue // Water Environ. Res. – 2020 Oct. – Vol. 92, N 10. – P. 1770–1785.
6. Commission Regulation (EU) No283/2013 of 1 March 2013 setting out the data requirements for active substances in accordance with Regulation (EC) 1107/2009 of the European Parliament and of the Council 2009 concerning the placing of plant protection products on the market // Official J. Eur. Union. – 2013. – N L93. – P. 1–84.
7. Global trends in pesticides: A looming threat and viable

### References

1. Tarmure S, Alexescu TG, Orasan O, Negrean V, Sitar-Taut AV, Coste SC, et al. Influence of pesticides on respiratory pathology - a literature review. Ann Agric Environ Med. 2020 Jun;27(2):194-200. doi: 10.26444/aaem/121899
2. Iliukova II, Grynchak VA, Anisovich MV, Popel AA, Vasileva MM. Features of determining the equivalence of generic pesticide products. V: M-vo zdravoohraneniia Resp Belarus', Nauch-prakt tsentr gigeny; Sychik SI, red. Zdorov'e i okruzhaiushchaia sreda: sb nauch tr. Minsk, RB; 2016. Vyp 26. P. 225-8. (In Russ.)

- alternatives / A. Sharma [et al.] // Ecotoxicol. Environ. Saf. – 2020 Sep. – Vol. 201. – Art. 110812.
8. Evaluation of confirmatory data following the Article 12 MRL review for picolinafen / European Food Safety Authority (EFSA) ; M. Anastassiadou [et al.] // EFSA J. – 2018 Nov. – Vol. 16, N 11. – Art. e05489.
9. Picolinafen exerts developmental toxicity via the suppression of oxidative stress and angiogenesis in zebrafish embryos / Jin-Young Lee [et al.] // Pestic. Biochem. Physiol. – 2021 Jan. – Vol. 171. – Art. 104734.
10. Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: a pooled analysis from the AGRICOH consortium / M. E. Leon [et al.] // Int. J. Epidemiol. – 2019 Oct. – Vol. 48, N 5. – P. 1519–1535.
11. Cross-resistance to diflufenican and picolinafen and its inheritance in oriental mustard (*Sisymbrium orientale* L.) / H. T. Dang [et al.] // Pest. Manag. Sci. – 2019 Jan. – Vol. 75, N 1. – P. 195–203.
12. Commission implementing regulation (EU) No 400/2014 of 22 April 2014 concerning a coordinated multiannual control programme of the Union for 2015, 2016 and 2017 to ensure compliance with maximum residue levels of pesticides and to assess the consumer exposure to pesticide residues in and on food of plant and animal origin // Official J. Eur. Union. – 2014. – N L119. – P. 44–55.
13. Ильюкова, И. И. Метод определения риска здоровью работающих при применении пестицидов : инструкция по применению № 008-0915 : утв. 07.04.2016 г. / И. И. Ильюкова, О. П. Ключкова. – Минск, 2015. – 16 с.
14. Определение токсичности химической продукции (химических веществ и их смесей) при повторном и хроническом внутрижелудочном поступлении : инструкция по применению № 052-1215 : утв. 30.08.2016 г. / Е. С. Юркевич [и др.]. – Минск, 2016. – 28 с.
15. Надлежащая лабораторная практика = Належная лабораторная практика : ТКП 125–2008. – Введ. 01.05.2008. – Изд. офиц. – Минск : М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2008. – 34 с.
16. Грынчак, В. А. Научное обоснование гигиенических регламентов содержания пиколинафена в среде обитания человека / В. А. Грынчак, И. И. Ильюкова, С. И. Сычик // Токсикол. вестн. – 2019. – № 6. – С. 50–55.
17. Медведь, Л. И. Пестициды и проблемы здравоохранения / Л. И. Медведь, Ю. С. Каган, Е. И. Спыну // Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева. – 1968. – Т. 13, № 3. – С. 263–271.

Поступила 05.04.2021 г.

Принята в печать 15.06.2021 г.

3. Choudri BS, Charabi Y, Al-Nasiri N, Al-Awadhi T. Pesticides and herbicides. Water Environ Res. 2020 Oct;92(10):1425-1432. doi: 10.1002/wer.1380
4. Gun-Hwi Lee, Kyung-Chul Choi. Adverse effects of pesticides on the functions of immune system. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. 2020 Sep;235:108789. doi: 10.1016/j.cbpc.2020.108789
5. Chao Li, Afruza Begum, Jinkai Xue. Analytical methods to analyze pesticides and herbicides. Water Environ Res. 2020 Oct;92(10):1770-1785. doi: 10.1002/wer.1431
6. Commission Regulation (EU) No283/2013 of 1 March 2013 setting out the data requirements for active substances in

- accordance with Regulation (EC) 1107/2009 of the European Parliament and of the Council 2009 concerning the placing of plant protection products on the market. Official J Eur Union. 2013;(L93):1-84.
7. Sharma A, Shukla A, Attri K, Kumar M, Kumar P, Suttie A, et al. Global trends in pesticides: A looming threat and viable alternatives. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020 Sep;201:110812. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.110812
  8. European Food Safety Authority (EFSA); Anastassiadou M, Brancato A, Brocca D, Cabrera LC, De Lentdecker C, Erdos Z, et al. Evaluation of confirmatory data following the Article 12 MRL review for picolinafen. *EFSA J.* 2018 Nov;16(11):e05489. doi: 10.2903/j.efsa.2018.5489
  9. Jin-Young Lee, Sunwoo Park, Whasun Limm, Gwonhwa Song. Picolinafen exerts developmental toxicity via the suppression of oxidative stress and angiogenesis in zebrafish embryos. *Pestic Biochem Physiol.* 2021 Jan;171:104734. doi: 10.1016/j.pestbp.2020.104734
  10. Leon ME, Schinasi LH, Lebailly P, Freeman LE, Nordby K-C, Ferro G, et al. Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: a pooled analysis from the AGRICOH consortium. *Int J Epidemiol.* 2019 Oct;48(5):1519-1535. doi: 10.1093/ije/dyz017
  11. Dang HT, Malone JM, Gill G, Preston C. Cross-resistance to diflufenican and picolinafen and its inheritance in oriental mustard (*Sisymbrium orientale* L.). *Pest Manag Sci.* 2019 Jan;75(1):195-203. doi: 10.1002/ps.5087
  12. Commission implementing regulation (EU) No 400/2014 of 22 April 2014 concerning a coordinated multiannual control programme of the Union for 2015, 2016 and 2017 to ensure compliance with maximum residue levels of pesticides and to assess the consumer exposure to pesticide residues in and on food of plant and animal origin. Official J Eur Union. 2014;(L119):44-55.
  13. Iliukova II, Klochkova OP. Method for determining the health risk of workers when using pesticides: instruksiiia po primeneniiu № 008-0915: utv 07.04.2016 g. Minsk, RB; 2015. 16 p. (In Russ.)
  14. Iurkevich ES, Iliukova II, Boris OA, Grynchak VA. Determination of toxicity of chemical products (chemicals and their mixtures) with repeated and chronic intragastric intake: instruksiiia po primeneniiu № 052-1215: utv. 30.08.2016 g. Minsk, RB; 2016. 28 p. (In Russ.)
  15. Good Laboratory Practice = Good Laboratory Practice: ТКР 125–2008. Vved 01.05.2008. Izd ofits. Minsk, RB: M-vo zdravookhraneniia Resp Belarus'; 2008. 34 p. (In Russ.)
  16. Grynchak VA, Iliukova II, Sychik SI. Scientific substantiation of hygienic regulations for the content of picolinafen in the human environment. *Toksikol Vestn.* 2019;(6):50-5. (In Russ.)
  17. Medved LI, Kagan IuS, Spynu EI. Pesticides and health problems. *Zhurn Vsesoiuz Khim O-va DI Mendeleeva.* 1968;13(3):263-71. (In Russ.)

Submitted 05.04.2021

Accepted 15.06.2021

#### Сведения об авторах:

Сычик С.И. – к.м.н., доцент, директор Научно-практического центра гигиены,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5493-9799>;

Грынчак В.А. – к.м.н., заведующий лабораторией прикладной токсикологии и безопасности изделий медицинского назначения, Научно-практический центр гигиены,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4119-1793>;

Лаппо Л.Г. – младший научный сотрудник лаборатории прикладной токсикологии и безопасности изделий медицинского назначения, Научно-практический центр гигиены;

Штурич А.А. – младший научный сотрудник лаборатории прикладной токсикологии и безопасности изделий медицинского назначения, Научно-практический центр гигиены;

Лисовская Г.В. – старший научный сотрудник лаборатории прикладной токсикологии и безопасности изделий медицинского назначения, Научно-практический центр гигиены;

Крымская Т.П. – заведующая лабораторией хроматографических исследований, Научно-практический центр гигиены.

#### Information about authors:

*Sychik S.I. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, director of the Scientific-Practical Centre of Hygiene,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5493-9799>;*

*Hrynchak V.A. – Candidate of Medical Sciences, head of the laboratory of applied toxicology and safety of medical devices, Scientific-Practical Centre of Hygiene;*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4119-1793>;*

*Lappo L.G. – associate research officer of the laboratory of applied toxicology and safety of medical devices, Scientific-Practical Centre of Hygiene;*

*Shturych A.A. – associate research officer of the laboratory of applied toxicology and safety of medical devices, Scientific-Practical Centre of Hygiene;*

*Lisovskaya G.V. – senior research officer of the laboratory of applied toxicology and safety of medical devices, Scientific-Practical Centre of Hygiene;*

*Krymskaya T.P. – head of the laboratory of chromatographic studies, Scientific-Practical Centre of Hygiene.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8, Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены». E-mail: [grinchakva@gmail.com](mailto:grinchakva@gmail.com) – Грынчак Виталий Александрович.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 220012, Minsk, 8 Akademicheskaya str., Scientific-Practical Centre of Hygiene. E-mail: [grinchakva@gmail.com](mailto:grinchakva@gmail.com) – Vitaly A. Grynchak.

## ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПОПЕРЕЧНЫХ ПЕРЕЛОМОВ КОРНЕЙ МОЛЯРОВ

БАЙТУС Н.А., ЧЕРНЯВСКИЙ Ю.П.

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №3. – С. 90-96.

## AN INNOVATIVE APPROACH TO THE TREATMENT OF TRANSVERSE FRACTURES OF MOLAR ROOTS

BAITUS N.A., CHERNYAVSKI Y.P.

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

Vestnik VGMU. 2021;20(3):90-96.

### Резюме.

Перелом зуба — это травматическое повреждение зуба с нарушением целостности его коронковой либо корневой части. Перелом корня — это перелом, включающий цемент, дентин, периодонт и в некоторых случаях пульпу зуба. Переломы корня встречаются в 0,2-7% всех случаев травмирования постоянных зубов. Целью исследования явилось изучение клинической эффективности использования материала на основе гидроксиапатита «Биопласт-Дент» пасты и материала на основе Минерал Триоксид Агрегата — «Рутсил» при лечении поперечного перелома медиального корня зуба 4.6 (клинический случай). Объектом исследования явился пациент с переломом медиального корня зуба 4.6 и деструктивными процессами в тканях апикального периодонта зуба 4.6, который обратился на кафедру терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ» в 2019г. Временную obturацию корневых каналов корня зуба 4.6 проводили материалом на основе гидроксиапатита «Биопласт-Дент» в форме пасты. Постоянную obturацию корневых каналов корня зуба 4.6 осуществляли с использованием отечественного материала на основе Минерал Триоксид Агрегата (MTA) — «Рутсил». Окончательную реставрацию коронки зуба осуществляли после рентген-контроля с момента постоянной obturации корневых каналов через 3 месяца. Дополнительно динамически R-контроль проводили через 12 месяцев. Результаты лечения показали, что применение гидроксиапатит содержащей пасты и отечественного материала на основе Минерал Триоксид Агрегата — «Рутсил» вызывает активизацию остеогенеза в тканях периодонта и приостанавливает процесс резорбции в линии перелома, сокращая сроки восстановления костной ткани и повышая успех лечения.

*Ключевые слова:* трещина корня, перелом корня, деструкция костной ткани, гидроксиапатит.

### Abstract.

A tooth fracture is a traumatic injury to a tooth with the disturbance of its crown or root part integrity. A root fracture is a fracture that involves cementum, dentin, periodontium and, in some cases, dental pulp. Root fractures occur in 0.2-7% of all cases of permanent teeth injuries. The aim of the study was to investigate clinical effectiveness of using a material based on hydroxyapatite «Bioplast-Dent» paste and a material based on mineral trioxide aggregate — «Rutsil» in the treatment of a transverse fracture of the medial tooth root 4.6 (clinical case). The object of the study was a patient with a fracture of the medial tooth root 4.6 and destructive processes in the tissues of the apical periodontium of tooth 4.6, who applied to the Chair of Restorative Dentistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining of «VSMU» in 2019. Temporary obturation of the root canals of the root of tooth 4.6 was performed using the material based on hydroxyapatite «Bioplast-Dent» in the form of a paste. Permanent obturation of the root canals of the root of tooth 4.6 was carried out using domestic material based on mineral trioxide aggregate (MTA) — «Rutsil». The final restoration of the tooth crown was carried out after X-ray control from the moment of permanent obturation of the root canals in 3 months. Additionally, dynamic R-control was performed in 12 months. The results of the treatment have shown that the use of hydroxyapatite-containing paste and domestic material based on mineral trioxide aggregate — «Rutsil» brings about

activation of osteogenesis in periodontal tissues and stops the process of resorption in the fracture line, shortening the time of bone tissue recovery and contributing to a greater success of treatment.

*Key words:* root crack, root fracture, destruction of bone tissue, hydroxyapatite.

Перелом зуба – это травматическое повреждение зуба с нарушением целостности его коронковой либо корневой части. Перелом корня – это перелом, при котором повреждается цемент, дентин, сосудисто-нервный пучок корня и ткани периодонта. Переломы корней зубов встречаются от 0,2% до 7% случаев всех травм постоянных зубов [1]. В зависимости от расположения образовавшейся трещины или линии перелома зуб может быть сохранен, восстановлен, либо удален во избежание формирования очага воспаления с последующим разрушением костных тканей. В первую очередь переломы классифицируют по направлению:

- вертикальные (чаще всего трещина достигает глубоких структур зуба, поэтому зуб, как правило, подлежит удалению);
- поперечные (надломиться поперек зуб может в любой его части);
- косые (трещина идет под углом к оси зуба);
- оскольчатые (в этом случае линий переломов несколько, они могут пересекаться между собой).

Возможные причины получения травмы, которая может спровоцировать перелом корня зуба, подразделяют на острые и хронические. Такая классификация необходима, так как она определяет будущий план лечения. Возникновение острой травмы по своим причинам базируется на чрезмерном однократном сверхсильном механическом воздействии на зуб: резкий удар или травма при падении, аварии или подобных случаях; неаккуратное накусывание при жевании твердой пищи (косточки во фруктах и др.) либо использование челюстей в качестве инструмента (попытка раскусить твердый предмет). Реже – некомпетентная работа стоматолога по неоправданному углублению и расширению корневых каналов при эндодонтическом лечении.

При хронических формах травматизации зуба дестабилизировать твердые ткани могут длительные по времени травмирующего воздействия факторы и ряд хронических соматических патологий, таких как: аномалии в строении и положении челюстей и зубного ряда; недостаток

минеральных компонентов костной ткани; изменения иммунитета и др.

Среди всех переломов постоянных зубов поперечный перелом корня зуба встречается достаточно редко: от 0,2-0,7% до 10% всех поврежденных. Причиной, как правило, являются травмы и удары, направленные перпендикулярно оси зуба. Наиболее часто встречаются переломы центральных резцов верхней челюсти [1].

Клиническая картина проявления трещин и переломов корней зубов весьма разнообразна, так как симптомы зависят от срока, прошедшего с времени образования трещины, состояния тканей маргинального и апикального периодонта, непосредственного расположения зуба в зубной дуге, его типовой принадлежности и др. При наличии вертикальных повреждений корня, пациент в первую очередь будет предъявлять жалобы на длительный дискомфорт или болезненность при жевании. Однако болевой симптом при этом умеренный. Характер жалоб будет включать боль при приеме пищи либо нагрузке на поврежденный зуб, чувство дискомфорта, иногда неприятный запах изо рта. Из анамнеза пациент отмечает ощущение «хруста» в причинном зубе ранее во время жевания. При интраоральном осмотре в области причинного зуба может определяться нарушение краевого прилегания пломбы либо штифтовой конструкции, незначительные боль при перкуссии зуба и отек слизистой оболочки полости рта с локализацией, в большинстве случаев, в средней трети корня. Трещину либо перелом корня зуба можно также заподозрить в зубах, в которых происходят системные расцементировки вкладок и штифтовых конструкций. При формировании свищевого хода последний чаще будет локализоваться ближе к зубодесневому соединению, а не в области верхушки корня. Иногда возможно формирование нескольких свищевых ходов, которые могут располагаться дистальнее и медиальнее пораженного корня. Облегчить диагностику в таких случаях помогает введение гуттаперчевых штифтов в каждый из свищевых ходов и проведение контрольной рентгенограммы в таком виде [2].

Однако при проведении рентгенологиче-

ского исследования, как правило, линия перелома на дентальном снимке не визуализируется (в силу своего мезио-дистального положения) и не проходит через плоскость рентгеновского излучения. По рентгенограмме определить трещину или перелом корня зуба возможно лишь учитывая угол рентгеновского излучения относительно плоскости линии трещина/перелом; периода времени, которое прошло после возникновения повреждения твердых тканей корня и уровня разъединения его фрагментов. Даже незначительные изменения горизонтального угла влияют на визуализацию дефекта и могут привести к тому, что трещина/перелом станут невидимыми. Поэтому рекомендовано использовать более инновационные методы рентген-исследования, такие как конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ), с помощью которой можно не только визуализировать изменения в тканях периодонта и степень деструкции кости, но и непосредственно обнаружить линию перелома [3].

Особенно опасен и грозит развитием ряда осложнений тот факт, что при наличии дефекта в виде трещины или перелома корня зуба образуется микросообщение системы корневого канала с тканями периодонта. Как следствие, происходит микробная инвазия, приводящая к развитию локального воспаления и деструкции тканей как апикального, так и маргинального периодонта. Объем и тяжесть деструктивного процесса костной ткани зависят от размеров, протяженности, локализации дефекта и определяются временем его существования. Из-за недостаточной информированности специалистов по вопросам диагностики трещин и переломов корней зубов нередки случаи, когда причинные зубы удаляют до того, как будет поставлен правильный диагноз и намечен план лечения.

Однако при обнаружении врачом-стоматологом трещины либо перелома корня зуба необходимо не только составить план последующего лечения причинного зуба, но и определиться с методом и материалами, которые будут использованы. Патологический процесс, вызывающий резорбцию корня и тканей периодонта, может осложнить выбор метода лечения. По этой причине врачи-стоматологи все чаще отдают предпочтение хирургическому способу, при котором для многокорневых зубов применяют резекцию поврежденного корня, ампутацию либо гемисекцию, а однокорневые зубы удаляют [2, 3].

При незначительных повреждениях для

фиксации разрушенных фрагментов зуба стоматологи отдают предпочтение усиленным стеклоиономерным цементам и гибридным композитным материалам. Но, по литературным данным, сила сцепления стеклоиономерного цемента с твердыми тканями зуба ниже тех механических сил, которые воздействуют на зуб при нагрузке. В свою очередь адгезивные композиционные материалы могут укреплять твердые ткани зуба, но при условии их использования для изготовления только небольших реставраций [4].

Для постоянной obturации корневых каналов материалом выбора являются различные виды корневых силеров с гуттаперчевыми штифтами. Однако при наличии трещин, переломов корней в сочетании с деструктивными процессами в тканях периодонта перед врачом-стоматологом стоит задача не только герметично закрыть сообщение между системой корневого канала и тканями периодонта, но и активизировать процессы остеогенеза, что требует применения материала с рядом усовершенствованных характеристик и свойств. Одним из таких материалов является Минерал Триоксид Агрегат (МТА), предложенный для применения в эндодонтии и одобренный FDA в 1998 г. В состав МТА входят: дикальция силикат; трикальция силикат; трикальция алюминат; оксид висмута; дигидрат сульфата кальция; микроэлементы. Мелкие гидрофильные частицы цемента МТА твердеют под воздействием влаги, и гидратированный гель с pH 12,5 превращается в твердую массу приблизительно через 4 часа. Фармакодинамика материала характеризуется отсутствием цитотоксичности; способностью предотвращать микропроницаемость и бактериальную инвазию в периапикальные ткани, подавлять деструктивно-воспалительные процессы и стимулировать остеогенез. Рентгеноконтрастное вещество используется для лучшей визуализации материала при R-исследовании. Все компоненты МТА биосовместимы [5-7].

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности использования материала на основе гидроксиапатита «Биопласт-Дент» пасты и материала на основе Минерал Триоксид Агрегата – «Рутсил» при лечении поперечного перелома медиального корня зуба 4.6 (клинический случай).

## Материал и методы

Пациент П., 44 лет, в мае 2019 года обра-

тился на кафедру терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК ВГМУ с жалобами на наличие функционирующего вестибулярно свища в проекции медиального корня зуба 4.6 и чувство дискомфорта при накусывании на зуб. Из анамнеза выяснено: около 3 месяцев назад при приеме пищи пациент ощутил резкую боль при жевании вследствие попадания твердой части пищевого комка на зуб. После экстра- и интраорального осмотра челюстно-лицевой области патологии со стороны кожных покровов лица, височно-нижнечелюстного сустава, регионарных лимфоузлов, прикуса, индексов интенсивности кариеса (КПУ), гигиены (ОНИС), состояния тканей периодонта (КПИ) и слизистой оболочки полости не выявлено. При детальном обследовании зуба 4.6 установлено, что на окклюзионно-дистальной поверхности зуба пломба удовлетворительного качества из фотополимера, герметизм сохранен. Перкуссия зуба 4.6 и пальпация по переходной складке в области проекции верхушек корней слабоболезненны. На слизистой десны в области проекции верхушки медиального корня зуба

4.6 выявлен функционирующий свищ с гнойным экссудатом. После проведения дополнительного метода R-исследования на ортопантограмме визуализировалось отсутствие пломбировочного материала в корневых каналах зуба 4.6, однако изменений в апикальной части корней зуба, тканях апикального и маргинального периодонта не выявлено (рис. 1а).

Обследование с помощью КЛКТ выявило обширный очаг деструкции костной ткани на верхушках корней зуба 4.6 вытянутой формы с нечеткими контурами диаметром:– 8×10 мм с вовлечением в воспалительный процесс бифуркации (рис. 1б, 1в).

При исследовании поперечных срезов зуба 4.6 на дистальной поверхности медиального корня в проекции бифуркации обнаружена трещина (линия просветления) (рис. 1г).

После проведения клинических и рентгенологических обследований пациенту поставлен диагноз – перелом медиального корня зуба 4.6 (код по МКБ-10: S02.5).

Исходя из клинической ситуации был со-



Рисунок 1а – Рентгенологическая картина состояния твердых тканей зуба 4.6 и тканей периодонта до начала эндодонтического лечения с использованием ортопантограммы.

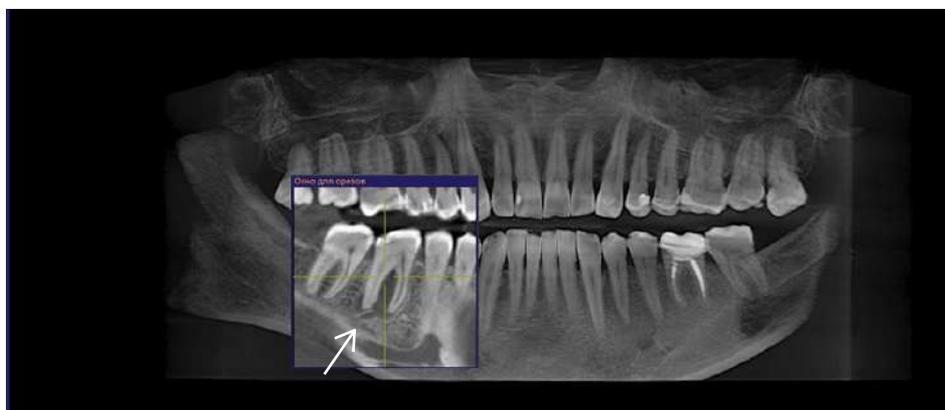


Рисунок 1б – Рентгенологическая картина состояния твердых тканей зуба 4.6 и тканей периодонта до начала эндодонтического лечения с использованием КЛКТ в проекции панорамы.



Рисунок 1в – Рентгенологическая картина состояния твердых тканей зуба 4.6 и тканей периодонта до начала эндодонтического лечения с использованием КЛКТ на срезе по касательной и поперечном срезе.

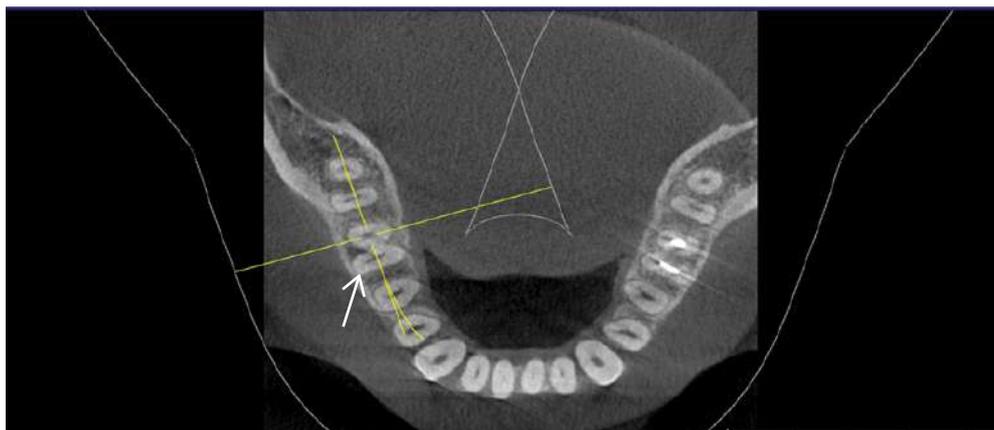


Рисунок 1г – Рентгенологическая картина трещины медиального корня зуба 4.6 с использованием КЛКТ.

ставлен следующий план лечения. В первое посещение пациенту проводили удаление пломбы из композиционного материала, раскрытие полости зуба, механическое очищение корневых каналов зуба 4.6 с использованием машинных инструментов повышенной конусности. Затем осуществляли медикаментозную обработку корневых каналов 3% стабилизированным раствором гипохлорита натрия и хелатом, состоящим из препарата на основе ЭДТА. Далее промывали обработанные корневые каналы дистиллированной водой и высушивали стерильными бумажными штифтами. Временную obturation системы корневых каналов выполняли пастой «Биопласт-Дент» депротеинизированный (ВладМиВа, Российская Федерация) с размером частиц до 300 мкм. Срок экспозиции пасты гидроксиапатита составлял 14 дней.

Во второе посещение через указанный период времени оставшуюся часть материала механически извлекали из корневых каналов и выполняли их повторную антисептическую обработку. Для постоянной obturation системы корневых каналов применяли белорусский материал на основе Минерал Триоксид Агрегата – «Рутсил»

(регистрационный номер – Мн-7.116792-1210, «Гродно-Азот», Республика Беларусь). Материалом obturated корневые каналы на всю длину корня с перекрытием линии перелома. Изготовление реставрации из СИЦ для зуба 4.6 проводили только после рентгенологического снимка с оценкой степени и качества obturation корневых каналов.

Реставрацию коронки зуба 4.6 композиционным материалом светового отверждения осуществляли после рентгенологического контроля не раньше, чем через 3 месяца после постоянного пломбирования системы корневых каналов цементом «Рутсил». Динамическое наблюдение и проведение R-контроля назначали в сроки 3, 6 и 12 месяцев. Выводы о благоприятном результате эндодонтического лечения зуба 4.6 осуществляли на основании как клинических, так и рентгенологических критериев.

### Результаты и обсуждение

После выполненного лечения системы корневых каналов зуба 4.6 пациент жалоб не предъявлял. На контрольных дентальных рентге-



Рисунок 2 – Рентгенологическая картина состояния твердых тканей зуба 4.6 и тканей периодонта после эндодонтического лечения с использованием материала «Рутсил» через 12 месяцев.

нограммах зуба 4.6 непосредственно после эндодонтического лечения и через 3 месяца изменения со стороны очага деструкции костной ткани не определялись из-за незначительных сроков наблюдения. Изучение денальных рентгенограмм в 2-D проекции лишь показало, что корневые каналы obturated равномерно на всем протяжении. Детальнее определить состояние тканей апикального периодонта и линии перелома корня зуба 4.6 по денальным снимкам не представлялось возможным и требовалось проведение КЛКТ.

Для прохождения повторного динамического клинического осмотра и выполнения контрольного исследования с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии для определения состояния твердых тканей зуба 4.6 и тканей периодонта через 6 месяцев пациент не явился по причине сложной эпидемиологической обстановки, жалобы на зуб 4.6 за указанный период времени не предъявлял. КЛКТ была проведена спустя 12 месяцев после постоянной obturation системы корневых каналов и выявила, что корневой герметизм сохранялся равномерным по всей длине, периапикальный очаг реорганизовался костными балками полностью, периодонтальная щель визуализировалась на всем протяжении корней (рис. 2).

Результаты лечения показали, что применение пасты на основе гидроксиапатита и белорусского цемента на основе МТА – «Рутсил» вызывает активизацию остеогенеза в тканях периодонта и приостанавливает процесс резорбции в линии перелома. Пациент с диагнозом «перелом медиального корня зуба 4.6» продолжает состоять в группе диспансерного наблюдения.

## Заключение

Таким образом, применение материалов на основе гидроксиапатита и трикальцийфосфата и

отечественного цемента на основе Минерал Триоксид Агрегата – «Рутсил» вызывает активизацию остеогенеза в тканях периодонта и приостанавливает процесс резорбции в линии перелома, увеличивая скорость восстановления костной ткани и повышая успех лечения. В связи с полученными данными представляется актуальным дальнейшее изучение использования белорусского материала «Рутсил» для лечения поперечных переломов корней зубов. Использование денальных рентгенограмм для диагностики таких осложнений является малоэффективным. Для более информативного изучения тканей периодонта и состояния твердых тканей корня рекомендовано применять более инновационный метод исследования – конусно-лучевую компьютерную томографию.

## Литература

1. Кучумова, Е. Д. Переломы корней (обзор литературы). Часть I / Е. Д. Кучумова, А. А. Бармашева // Эндодонтия Today. – 2008. – № 2. – С. 3–11.
2. Зюзина, Т. В. Трещина корня зуба / Т. В. Зюзина, И. А. Илхохин // Мед. Совет. – 2011. – № 1/2. – С. 74–77.
3. Dedova, L. N. Clinical and radiological characteristics of endoperiodontitis in patients with chronic generalized periodontitis / L. N. Dedova, Yu. L. Denisova, N. I. Rosenik // Стоматолог. – 2017. – № 3. – С. 13–20.
4. Кучумова, Е. Д. Переломы корней (обзор литературы). Часть II / Е. Д. Кучумова, А. А. Бармашева // Эндодонтия Today. – 2009. – № 1. – С. 3–11.
5. Анализ свойств материала на основе минерал триоксид агрегата «Рутсил» / Т. Н. Манак [и др.] // Мед. журн. – 2013. – № 2. – С. 141–144.
6. Байтус, Н. А. Клинический случай лечения хронического апикального периодонтита, осложненного одонтогенным гайморитом / Н. А. Байтус, Ю. П. Чернявский // Вестн. ВГМУ. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 96–102.
7. Байтус, Н. А. Современный клинический подход в лечении деструктивных форм хронического апикального периодонтита / Н. А. Байтус, Ю. П. Чернявский // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2020. – Т. 4, № 2. – С. 153–160.

Поступила 29.12.2020 г.

Принята в печать 15.06.2021 г.

## References

1. Kuchumova ED, Barmasheva AA. Root fractures (literature review). Part I. Endodontiia Today. 2008;(2):3-11. (In Russ.)
2. Ziuzina TV, Iliukhin IA. Tooth root crack. Med Sovet. 2011;1-2:74-7. (In Russ.)
3. Dedova LN, Denisova YuL, Rosenik NI. Clinical and radiological characteristics of endoperiodontitis in patients with chronic generalized periodontitis. Stomatolog. 2017;(3):13-20.
4. Kuchumova ED, Barmasheva AA. Root fractures (literature review). Part II. Endodontiia Today. 2009;(1):3-11. (In Russ.)
5. Manak TN, Chernysheva TV, Sushkevich AV, Kuzmenkov MI, Shalukho NM. Analysis of material properties based on mineral trioxide of the "Rutsil" aggregate. Med Zhurn. 2013;(2):141-4. (In Russ.)
6. Baitus NA, Cherniavskii IuP. Clinical case of treatment of chronic apical periodontitis complicated by odontogenic sinusitis. Vestn VGMU. 2020;19(2):96-102. (In Russ.)
7. Baitus NA, Cherniavskii IuP. Modern clinical approach in the treatment of destructive forms of chronic apical periodontitis. Stomatologiiia Estetika Innovatsii. 2020;4(2):153-60. (In Russ.)

Submitted 29.12.2020

Accepted 15.06.2021

## Сведения об авторах:

Байтус Н.А. – к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3728-5815>;

Чернявский Ю.П. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

## Information about authors:

*Baitus N.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Restorative Dentistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3728-5815>;*

*Chernyavskiy Y.P. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Restorative Dentistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210029, г. Витебск, ул. Правды, д.41, к.3, кв.106. E-mail: [nina.belarus@mail.ru](mailto:nina.belarus@mail.ru).  
Байтус Нина Александровна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210029, Vitebsk, 41-3 Pravdy str., 106. E-mail: [nina.belarus@mail.ru](mailto:nina.belarus@mail.ru) – Nina A. Baitus.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРАКТИВНОГО ИГРОВОГО МЕТОДА В ПРЕПОДАВАНИИ ДИСЦИПЛИНЫ «ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ»

КОНОПЛЯНИК О.В.<sup>1</sup>, ГУСАКОВА Н.В.<sup>2</sup>, ГОМОЛЯКО А.В.<sup>3</sup>, КУЛЬЧИК Э.О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Гомельская областная клиническая больница, г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Управление Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь по Гомельской области, г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №3. – С. 97-103.

## THE USE OF INTERACTIVE GAME METHOD IN TEACHING THE DISCIPLINE «PATHOLOGICAL ANATOMY»

KANAPLIANIK O.V.<sup>1</sup>, HUSAKOVA N.V.<sup>2</sup>, HAMALIAKA A.V.<sup>3</sup>, KULCHYK E.O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

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

<sup>3</sup>State Forensic Examination Committee of the Republic of Belarus, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(3):97-103.

---

### Резюме.

В представленной авторами статье, на примере дидактической настольной игры, рассматриваются возможные пути применения и значение интерактивного метода обучения на практических занятиях по дисциплине «Патологическая анатомия» у студентов медицинских университетов. Приводятся основные требования к этапам разработки дизайн-концепции, их детальное обоснование и описание. Анализируется роль преподавателя как организатора данного метода обучения, а также использование проблемно-ситуационных модулей дидактической игры для лучшего усвоения новой информации студентами.

Цель исследования – повышение эффективности процесса обучения студентов на практических занятиях по дисциплине «Патологическая анатомия» на основе применения интерактивного игрового метода путем разработки дизайн-концепции дидактической настольной игры.

Материал и методы. Ретроспективный анализ научно-методической литературы по исследуемой проблеме. Дидактическая настольная игра, состоящая из игрового поля формата А3 и набора карточек.

Результаты. Презентация настольной игры с описанием ее преимуществ и особенностей использования в сравнении с традиционными методами преподавания. Отмечен круг проблем, связанных с разработкой дидактического материала подобного типа.

Заключение. Разработана дизайн-концепция дидактической настольной игры для проведения модульного практического занятия по дисциплине «Патологическая анатомия» для студентов 3 курса учреждений высшего образования по специальностям «Лечебное дело», «Медико-диагностическое дело».

*Ключевые слова:* интерактивные методы обучения, дидактическая настольная игра, студенты, высшее образование.

### Abstract.

In the given article by the example of a didactic board game, possible ways of its using and the importance of an interactive teaching method at «Pathological anatomy» practical classes are considered. The main requirements to the stages of design concept development, their detailed justification and description are presented. The role of a teacher as an organizer of this teaching method, as well as the use of situational modules of the didactic game for the better acquiring of new information by the students are analyzed.

Objectives. To increase the efficiency of the process of teaching students at «Pathological anatomy» practical classes based on the use of an interactive game method by developing a design concept for a didactic board game.

Material and methods. Retrospective analysis of the scientific and methodological literature on the investigated problem was made. The didactic board game consisting of an A3 format playing field and a set of cards was demonstrated.

Results. The board game with a description of its advantages and features of use compared to traditional teaching methods was presented. A range of problems associated with the development of didactic material of this type were noted.

Conclusions. A design concept of a didactic board game has been developed for conducting modular practical classes in pathological anatomy with the 3rd-year students of higher educational institutions in the specialties «General Medicine», «Medical Diagnostics».

*Key words: interactive teaching methods, didactic board game, students, higher education.*

В последнее десятилетие сложилась совершенно уникальная информационная ситуация: количество доступных исходных данных многократно превысило ресурс человеческого сознания по их усвоению. Так, согласно прогнозу экспертов международной аналитической компании International Data Corporation (IDC), к 2024 году совокупный объём мировой информации достигнет 8,9 зеттабайт [1]. При этом проблема «больших данных», или Big Data, кроется не в самом их объеме, а в отсутствии адекватного инструмента для работы с ними. С одной стороны, выросло количество внешних и внутренних источников, из которых данные берутся. С другой стороны, данные стали сложнее и разнообразнее (структурированные, неструктурированные, квазиструктурированные и др.) [2, 3]. В современном мире любая информация устаревает мгновенно и нуждается в постоянном обновлении. Кроме того, далеко не все данные ценны: к 2020 году доля полезной информации составила всего 35% от всей сгенерированной [2, 4]. Исходя из вышеизложенного, ключевой задачей современного образования является не «трансляция» определенных знаний, не обучение, ориентированное на запоминание и сохранение материала в памяти, а формирование таких качеств мышления, которые позволили бы ориентироваться в постоянно обновляющейся информационной среде, оперативно находить релевантные для конкретной ситуации данные и применять их в будущей профессиональной деятельности.

Как показывает практика, использование в образовательном процессе новых технологий позволяет устранить монотонность преподнесения учебного материала и, в свою очередь, развить познавательный потенциал обучающихся, их творческую инициативу и самостоятельность [5, 6]. В настоящее время образовательные стандарты, предполагающие не столько теоретическое освоение дисциплины, сколько формирование и

развитие профессиональных компетенций, актуализировали значимость внедрения инновационных технологий и методов обучения в образовательный процесс [7]. Так, согласно работам ряда авторов в области методологии преподавания, одной из эффективных и результативных форм обучения являются интерактивные методы: дебаты, эвристическая беседа, метод проектов, дидактические и деловые игры, кейс-метод, мастер-класс и др. [8-10]. По сравнению с традиционными формами ведения занятий, в интерактивном обучении меняется взаимодействие в системе «студент-преподаватель»: интеллектуальная активность и инициатива студентов трансформирует ведущую роль преподавателя, делая его консультантом, экспертом и координатором процесса [10].

Изучение дисциплины «Патологическая анатомия» происходит в процессе последовательного усвоения студентами профессионального языка, т.е. системы специальных понятий и обозначающих их предметов. Поскольку на каждом занятии вводится новый понятийно-терминологический аппарат, он должен сопровождаться максимальной наглядностью (мультимедийное оборудование, таблицы, схемы). Особое внимание заслуживает обучающий потенциал дидактической настольной игры как сочетание визуальной атрибутики (поле, карточки), выполняющей функции наглядных пособий, и различных когнитивных задач (формирование ассоциативной памяти). Вместе с тем, практически полное отсутствие подобных интерактивных форм, предназначенных для студентов-медиков, обусловили актуальность нашей работы.

Цель исследования – повышение эффективности процесса обучения студентов на практических занятиях по дисциплине «Патологическая анатомия» на основе применения интерактивного игрового метода путем разработки дизайн-концепции дидактической настольной игры.

## Материал и методы

Дизайн исследования составлен в соответствии с его целью и включает в себя ретроспективный анализ научно-методической литературы и дидактическую настольную игру, состоящую из игрового поля и набора карточек (рис. 1). Игровое поле представляет собой прямоугольную сетку формата А3, где по вертикали располагается название источника опухоли (соединительная ткань, жировая ткань, мышечная ткань и др.), а по горизонтали – характеристики опухоли (клинико-морфологические особенности, локализация, макрорецидив, особенности гистологического строения и др.). Размер игрового поля был выбран, исходя из комфортного восприятия визуальной информации, а также удобства в применении, хранении и перемещении игры. Набор карточек представляет собой изображения, отражающие сущность терминов, изучаемых в рамках темы практического занятия. Ряд карточек выдается без изображения и/или текста (пустые), которые студенты самостоятельно, исходя из своих знаний, должны заполнить в процессе

игры. При геймдизайне учитывались следующие важные принципы: минимальный игровой контент; простые и логичные правила; длительность партии не больше 30 минут; оптимальное количество участников – до 12 человек.

## Результаты и обсуждение

Дизайн-концепция предлагаемой нами игры разрабатывалась как дидактический материал для модульного изучения темы «Мезенхимальные опухоли. Опухоли из нервной и меланинообразующей ткани» для студентов 3 курса учреждений высшего образования по специальностям «Лечебное дело», «Медико-диагностическое дело» при графике обучения 3 часа в неделю. В изучении данной темы доминируют два аспекта: большое количество лексических единиц медицинской терминологии и снижение внимания студентов. В связи с этим, вектор занятия был направлен не столько на традиционное обучение (устный опрос-беседа, наглядная демонстрация макро- и микропрепаратов), сколько переориентацию на формирование у студентов

	клинико-морфологические особенности	пол возраст	локализация	макропрепарат	микропрепарат	метастазы
соединительная ткань						
жировая ткань						
мышечная ткань						
кровеносные сосуды						
лимфатические сосуды						
синовиальные оболочки						
мезотелиальная ткань			липосаркома			
костная ткань						
меланинообразующая ткань				десмоид		
нервная система оболочки мозга						

Рисунок 1 – Игровое поле с карточками (пример).

логически-смысловой или причинно-следственной связи одного понятия с другим, так называемого ассоциативного типа мышления. Необходимо отметить, что эффективное использование интерактивных обучающих методов, предполагающих формирование у студентов функциональных связей и аналогий между отдельными терминами (терминологическая компетентность), обосновано в работах как отечественных, так и зарубежных авторов [10-12]. Кроме того, при планировании учебного процесса учитывалась частая потеря концентрации внимания у студентов из-за усталости, соответственно, дидактическая игра вводится во второй половине занятия для переключения с одного вида деятельности на другой.

Модульное практическое занятие проводится с использованием игровой ситуации – соревнования между командами. Хотелось бы подчеркнуть, что формирование команд (малых групп) является одним из важных аспектов в использовании игрового метода обучения. Так, исходя из нашего опыта, оптимальное количество студентов в команде является 4-6 человек, что согласуется с данными других авторов [13]. Именно такой размер группы наиболее удобен для эффективной коммуникации, а также способствует максимальному вовлечению студентов в учебный процесс. Кроме того, при комплектовании малых групп необходимо учитывать принцип разнородности, как нахождение баланса между студентами с неодинаковым уровнем успеваемости, психологическим профилем личности, а также коммуникативными и организаторскими способностями. Как известно, учебно-игровая деятельность может осуществляться как в однородных (гомогенных), так и разнородных (гетерогенных) группах студентов [14]. Несмотря на то, что в однородных группах легче проявить себя т.н. «середнячкам» и застенчивым студентам, относительно схожих по уровню успеваемости и социально-психологическим характеристикам, по нашему мнению, более целесообразным является применение учебно-игрового метода в группах гетерогенного состава. Гетерогенные группы, как правило, более продуктивны в решении сложных творческих задач, при этом студенты с сильной учебной мотивацией положительно влияют на студентов со средним и низким уровнем учебных возможностей.

На первом этапе каждый студент проходит тестирование на проверку теоретических зна-

ний по теме занятия с последующим подсчетом суммы баллов за правильные ответы – индивидуальная оценка. Далее из группы студентов формируются две команды. Каждой команде дается одинаковый набор – игровое поле и карточки. Прежде чем начать игру, команды подсчитывают так называемый стартовый балл, сумма которого рассчитывается исходя из индивидуальных оценок игроков, полученных в результате тестирования. Команда, имеющая больший стартовый балл, получает дополнительные возможности, в частности, удлинение времени игры на 5 минут и наличие подсказок.

На следующем этапе студентам дается задание расположить карточки в тех ячейках игрового поля, которые соответствуют характеристикам представленных нозологических форм опухолей, при этом за каждую правильно собранную комбинацию (указаны все верные характеристики) начисляется 10 баллов, за каждый неверный ответ – минус 1 балл. Побеждает та команда, которая за отведенное время выполнит задание и наберет максимальное количество баллов. Процесс проведения игры должен быть организован таким образом, чтобы каждый студент стремился решить учебные задачи своими силами (индивидуальный вклад), и умел работать в группе (коллективные усилия), что способствует развитию профессиональных компетенций. Необходимо подчеркнуть, что система оценивания как неотъемлемый элемент игровой модели является сложной задачей в связи с вероятной необъективностью сочетания командных и индивидуальных усилий каждого из членов группы. Для решения данного вопроса мы разработали индивидуальную карту рейтинга студента (табл. 1). Общая оценка студента рассчитывается исходя из среднего значения суммы самооценки, оценки преподавателя и однокурсников.

## **Заключение**

Подводя итоги практического использования разработанной нами дидактической учебной игры, мы хотели бы отметить ряд преимуществ использования игровой формы обучения в сравнении с традиционными методами преподавания:

– увеличение доли активной самостоятельной работы студентов с формированием навыков критического анализа информации и определения уровня ее достоверности на фоне традиционной аудиторной работы;

Таблица 1 – Индивидуальная карта рейтинга студента

Критерии	Самооценка	Оценка преподавателя	Оценка однокурсников
Интеллектуальная активность (из 10 баллов)			
Творческая активность (из 10 баллов)			
Умение работать в команде (из 10 баллов)			
Общая оценка			

– доминирующую позицию в обучении занимают студенты, тогда как роль преподавателя перестаёт быть центральной, он лишь координирует учебный процесс;

– повышение мотивации и развитие творческого потенциала, поскольку студенты осуществляют поиск решения проблемы, не представленной в готовом виде в учебной литературе;

– формирование коммуникативных компетенций и вовлеченность студентов в обсуждаемые вопросы, что приводит к развитию их эмоционального интеллекта;

– исчезновение у студентов страха высказать неправильное предположение (нет негативной реакции на ошибку) и, следовательно, установление доверительных отношений с преподавателем;

– выявление особенностей психологического статуса студентов (наличие качеств лидера, эмпатии, стратегического и/или тактического мышления и др.).

С материальной точки зрения необходимо подчеркнуть, что для реализации предлагаемого нами учебно-игрового процесса не требуется дорогостоящего технического оснащения (мультимедийного оборудования, сети Интернет).

В свете вышеизложенного не следует забывать, что успех любой инновации, в первую очередь, зависит от энтузиазма и увлеченности преподавателя новыми идеями. Так, структура и правила дидактических настольных игр должны быть составлены просто и лаконично, что требует от преподавателя определенных теоретических, практических и методических навыков, коммуникативной компетентности. Кроме того, одним из сложных этапов разработки дидактического материала является перевод текстового контента в визуальный, поэтому для создания полноценной настольной игры необходимы минимальные качества и навыки графического дизайнера.

## Литература

1. IDC's Global StorageSphere Forecast Shows Continued Strong Growth in the World's Installed Base of Storage Capacity [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.idc.com/getdoc.jsp?containerId=prUS46303920>. – Date of access: 19.05.2021.
2. Ajah, I. A. Big Data and business analytics: trends, platforms, success factors and applications / I. A. Ajah, H. F. Nweke // Big Data Cogn. Comput. – 2019 Jun. – Vol. 3, N 2. – P. 32.
3. Padmavalli, M. Big Data: emerging challenges of Big Data and techniques for handling / M. Padmavalli // IOSR-JCE. – 2016 Nov-Dec. – Vol. 18, N 6. – P. 13–18.
4. Riahi, Y. Big Data and Big Data Analytics: concepts, types and technologies / Y. Riahi, S. Riahi // Int. J. Res. Engineering. – 2018 Sep-Oct. – Vol. 5, N 9. – P. 524–528.
5. Черкас, Е. Г. Инновационные образовательные технологии: основные понятия / Е. Г. Черкас // Инновацион. образоват. технологии. – 2016. – Т. 48, № 4. – С. 60–64.
6. Концепция Государственной программы инновационного развития Республики Беларусь на 2016-2020 годы : Указ Президента Респ. Беларусь, 31 янв. 2017 г., № 31 // Pravo.by [Электронный ресурс] : Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=P31700031>. – Дата доступа: 19.05.2021.
7. Высшее образование. Первая ступень. Специальность 1-79 01 01 Лечебное дело. Квалификация Врач. Высшая адукацыя. Першая ступень. Спецыяльнасць 1-79 01 01 Лячэбная справа. Кваліфікацыя Урач. Higher education first stage. Speciality 1-79 01 01 Medical Affair. Qualification Physician : ОСВО 1-79 01 01-2013 // Респ. портал проектов образоват. стандартов высш. образования [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.edustandart.by/baza-dannykh/obrazovatelnye-standarty/item/646-obrazovatelnyj-standart-prospetsialnosti-1-79-01-01-lechebnoe-delo>. – Дата доступа: 19.05.2021.
8. Толстоухова, И. В. Использование кейс-метода в формировании профессиональных компетенций обучающихся / И. В. Толстоухова, Т.А. Фугелова // Современ. наукоемкие технологии. – 2016. – № 7-1. – С. 200–203.
9. Giorgdze, M. Interactive teaching methods: challenges and perspectives / M. Giorgdze, M. Dgebuadze // IJAEDU. – 2017 Dec. – Vol. 3, N 9. – P. 544–547.
10. Begum, J. Introduction of interactive teaching for

- undergraduate students in community medicine / J. Begum, S. I. Ali, M. Panda // *Indian J. Community Med.* – 2020 Jan-Mar. – Vol. 45, N 1. – P. 72–76.
11. Ерина, Т. Ф. Пути активизации учебного процесса при обучении профессиональному языку в медицинском вузе / Т. Ф. Ерина, И. В. Уварова // *Международ. журн. приклад. и фундам. исслед.* – 2017. – № 4, ч. 1. – С. 95–98.
  12. Alaagib, N. A. Comparison of the effectiveness of lectures based on problems and traditional lectures in physiology teaching in Sudan / N. A. Alaagib, O. M. Abdelaziz, M. S. Amal // *BMC Med. Educ.* – 2020 Sep. – Vol. 19, N 1. – P. 365.
  13. Корзюк, Н. Н. Обучение в малых группах: теория и практика / Н. Н. Корзюк // *Лингвистическая теория и образовательная практика : сб. науч. ст. / Белорус. гос. ун-т ; отв. ред. О. И. Уланович.* – Минск, 2013. – С. 81–86.
  14. Кастильо Стародубцева, С. Э. Преподавание в гомогенных и гетерогенных классах: сравнительный анализ образовательного потенциала и результатов обучения / С. Э. Кастильо Стародубцева // *Изв. ТулГУ. Педагогика.* – 2017. – № 3. – С. 70–75.

*Поступила 01.02.2021 г.*

*Принята в печать 15.06.2021 г.*

## References

1. IDC's Global StorageSphere Forecast Shows Continued Strong Growth in the World's Installed Base of Storage Capacity. Available from: <https://www.idc.com/getdoc.jsp?containerId=prUS46303920>. [Accessed 15th May 2021].
2. Ajah IA, Nweke HF. Big Data and business analytics: trends, platforms, success factors and applications. *Big Data Cogn Comput.* 2019 Jun;3(2):32. doi: 10.3390/bdcc3020032
3. Padmavalli M. Big Data: emerging challenges of Big Data and techniques for handling. *IOSR-JCE.* 2016 Nov-Dec;18(6):13-8. doi: 10.9790/0661-1806041318
4. Riahi Y, Riahi S. Big Data and Big Data Analytics: concepts, types and technologies. *Int J Res Engineering.* 2018 Sep-Oct;5(9):524-8. doi: 10.21276/ijre.2018.5.9.
5. Cherkas EG. Innovative educational technologies: basic concepts. *Innovatsion Obrazovat Tekhnologii.* 2016;48(4):60-4. (In Russ.)
6. Concept of the State Program of Innovative Development of the Republic of Belarus for 2016-2020: Ukaz Prezidenta Resp Belarus', 31 ianv 2017 g, № 31. Pravo.by [Elektronnyi resurs]: Nats. pravovoi Internet-portal Resp. Belarus'. Rezhim dostupa: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=P31700031>. Data dostupa: 19.05.2021. (In Russ.)
7. Higher education. First stage. Specialty 1-79 01 01 General Medicine. Qualification Doctor. The highest addukatsya. The first step. Special 1-79 01 01 Lyachebnaya on the right. Qualifikatsya Urach. Higher education first stage. Specialty 1-79 01 01 Medical Affair. Qualification Physician: OSVO 1-79 01 01-2013. Resp portal proektov obrazovat standartov vyssh obrazovaniia [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://www.edustandart.by/baza-dannykh/obrazovatelnye-standarty/item/646-obrazovatelnyj-standart-popspecialnosti-1-79-01-01-lechebnoe-delo>. Data dostupa: 19.05.2021. (In Russ.)
8. Tolstoukhova IV, Fugelova TA. Using the case method in the formation of professional competencies of students. *Sovrem Naukoem-kie Tekhnologii.* 2016;(7-1):200-3. (In Russ.)
9. Giorgdze M, Dgebuadze M. Interactive teaching methods: challenges and perspectives. *IJAEDU.* 2017 Dec;3(9):544-7. doi: 10.18768/ijaedu.370419
10. Begum J, Ali SI, Panda M. Introduction of interactive teaching for undergraduate students in community medicine. *Indian J Community Med.* 2020 Jan-Mar;45(1):72-76. doi: 10.4103/ijcm.IJCM\_232\_19
11. Erina TF, Uvarova IV. Ways to activate the educational process when teaching a professional language at a medical university. *Mezhdunar Zhurn Priklad Fundam Issled.* 2017;(4 ch 1):95-8. (In Russ.)
12. Alaagib NA, Abdelaziz OM, Amal MS. Comparison of the effectiveness of lectures based on problems and traditional lectures in physiology teaching in Sudan. *BMC Med Educ.* 2019 Sep;19(1):365. doi: 10.1186/s12909-019-1799-0
13. Korziuk NN. Small group teaching: theory and practice. V: *Belorus gos un-t; Ulanovich OI, red. Lingvisticheskaia teoriia i obrazovatel'naia praktika: sb nauch st. Minsk, RB;* 2013. P. 81-6. (In Russ.)
14. Kastilo Starodubtceva SE. Teaching in homogeneous and heterogeneous classrooms: a comparative analysis of educational potential and learning outcomes. *Izv TulGU Pedagogika.* 2017;(3):70-5. (In Russ.)

*Submitted 01.02.2021*

*Accepted 15.06.2021*

## Сведения об авторах:

Конопляник О.В. – ассистент кафедры патологической анатомии, Гомельский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5602-332X>;

Гусакова Н.В. – к.м.н., врач лабораторной диагностики, Гомельская областная клиническая больница,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7706-2902>;

Гомоляко А.В. – к.м.н., государственный медицинский судебный эксперт, Государственный комитет судебных экспертиз Республики Беларусь,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4733-7044>;

Кульчик Э.О. – ассистент кафедры патологической анатомии, Гомельский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5537-665X>.

**Information about authors:**

*Kanaplianik O.V. – lecturer of the Chair of Pathological Anatomy, Gomel State Medical University,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5602-332X>;*

*Husakova N.V. – Candidate of Medical Sciences, doctor of laboratory diagnostics, Gomel Regional Clinical Hospital,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7706-2902>;*

*Hamaliaka A.V. – Candidate of Medical Sciences, state medical forensic expert, State Forensic Examination Committee of the Republic of Belarus,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4733-7044>;*

*Kulchyk E.O. – lecturer of the Chair of Pathological Anatomy, Gomel State Medical University,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5537-665X>.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5, Гомельский государственный медицинский университет, кафедра патологической анатомии. E-mail: [rzik82@mail.ru](mailto:rzik82@mail.ru) – Конопляник Ольга Владимировна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 246000, Gomel, 5 Lange str., Gomel State Medical University, Chair of Pathological Anatomy. E-mail: [rzik82@mail.ru](mailto:rzik82@mail.ru) – Olga V. Kanaplianik.

## **ПОТРЕБНОСТНО-МОТИВАЦИОННАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ КОММУНИКАТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА ВГМУ**

**ЦЕРКОВСКИЙ А.Л., ГАПОВА О.И., СКОРИКОВА Е.А., ПЕТРОВИЧ С.А., КАСЬЯН О.А.,  
МУЖИЧЕНКО В.А.**

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №3. – С. 104-112.

## **NEED-MOTIVATIONAL COMPONENT OF COMMUNICATIVE ACTIVITIES OF MEDICAL STUDENTS OF VSMU**

**TSEKOVSKY A.L., GAPOVA O.I., SKORIKOVA E.A., PETROVICH S.A., KASYAN O.A., MUZHICHENKO V.A.**

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

Vestnik VGMU. 2021;20(3):104-112.

---

### **Резюме.**

Цель исследования – изучить потребностно-мотивационную составляющую коммуникативной деятельности студентов лечебного факультета ВГМУ и проанализировать динамику и гендерные различия показателей уровней потребности и мотивационной ориентации в общении.

Материал и методы. Нами было обследовано 527 студентов лечебного факультета. Из них: студентов 2 курса – 386 человек (117 юношей и 269 девушек); студентов 6 курса – 141 человек (28 юношей и 113 девушек).

Изучение потребности в общении проводилось с помощью методики Ю.М. Орлова «Потребность в общении». Для исследования мотивационной ориентации в общении использовалась методика «Диагностика мотивационных ориентаций в межличностных коммуникациях» (И.Д. Ладанов, В.А. Уразаева).

Результаты. У студентов выявлено доминирование среднего уровня потребности в общении и мотивационных ориентаций в общении, который рассматривается как оптимальный.

Динамика показателей уровней потребности в общении рассматривается как условно позитивная, а уровней мотивационной ориентации – как позитивная. Выявленные закономерности наиболее характерны для юношей.

Заключение. Выявленные нами закономерности потребности в общении и коммуникативных ориентаций (в том числе и их динамики) можно объяснить качеством гуманитарного образования студентов, а также влиянием информационно-образовательной среды ВГМУ на личностный рост студентов лечебного факультета, на формирование их коммуникативной компетентности.

*Ключевые слова: коммуникативная деятельность студента, потребность в общении, мотивационные ориентации в общении.*

### **Abstract.**

Objectives. To study the need-motivational component of the communicative activities of medical students of VSMU and to analyze the dynamics and gender differences in the indices of levels of need and motivational orientation in communication.

Material and methods. We examined 527 students of the medical faculty, there were 386 second-year students (117 boys and 269 girls); 141 sixth-year students (28 boys and 113 girls) from all of them. The study of the need for communication was carried out using the methodology of Yu.M. Orlov «The need for communication».

To study motivational orientation in communication, we used the methodology «Diagnostics of motivational orientations in interpersonal communications» (I.D.Ladanov, V.A.Urazaeva).

Results. The students demonstrated the dominance of the average level of the need for communication and motivational

orientations in communication, which is considered to be optimal.

The dynamics of the indices of the levels of the need for communication is considered as conditionally positive, and the levels of motivational orientation - as positive. The revealed patterns are most typical of young men.

Conclusions. The patterns of the need for communication and communicative orientations (including their dynamics) identified by us can be explained by the quality of the humanities education of students, as well as the influence of the information and educational environment of VSMU on the personal growth of students of the medical faculty, on the formation of their communicative competence.

*Key words: student's communicative activities, need for communication, motivational orientation in communication.*

Врачебная деятельность реализуется в системе «человек–человек», то есть объектом профессиональной деятельности врача являются пациенты, их родственники. Поэтому важной составляющей врачебной деятельности является коммуникативная деятельность врача (КД).

Коммуникативная деятельность (от лат. communicatio – связь, сообщение) – деятельность, предметом которой является общение с другим человеком – партнером по общению [1]. При изучении КД целесообразно рассматривать ее с позиции Л.С. Выготского. По его определению, КД – это «взаимодействие двух (и более) людей, направленное на согласование и объединение их усилий с целью налаживания отношений и достижения общего результата» [2].

КД является специфической формой активности человека и позволяет раскрыть сущность общения как коммуникативного процесса.

Эффективность КД врача определяется качеством коммуникативной компетентности выпускников медицинских университетов. Это, в свою очередь, обеспечивается в процессе обучения в ВГМУ развитием отдельных компонентов КД: личностного, эмоционального, когнитивного и поведенческого [3].

В личностном компоненте системообразующей является потребностно-мотивационная составляющая. Она включает в себя, прежде всего, потребность в общении, то есть внутреннюю необходимость человека в установлении межличностных коммуникаций с другими людьми. Не менее важным в межличностной коммуникации является мотивационная ориентация собеседников: ориентация на принятие партнера, ориентация на адекватность восприятия и понимание партнера, ориентация на достижение компромисса.

Особый интерес представляет собой изучение динамики показателей потребности в общении и мотивационной ориентации в процессе обучения студентов в ВГМУ.

Цель исследования – изучить потребностно-мотивационную составляющую коммуникативной деятельности студентов лечебного факультета ВГМУ.

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 527 студентов лечебного факультета. Из них: студентов 2 курса – 386 человек (117 юношей и 269 девушек); студентов 6 курса – 141 человек (28 юношей и 113 девушек).

Изучение потребности в общении проводилось с помощью методики Ю.М. Орлова «Потребность в общении» [4]. С помощью ключа оценивались 33 утверждения и определялась степень выраженности потребности в общении.

Для исследования мотивационной ориентации в общении использовалась методика «Диагностика мотивационных ориентаций в межличностных коммуникациях» (И.Д. Ладанов, В.А. Уразаева) [5]. С помощью 20 утверждений определялась представленность и степень выраженности трех мотивационных ориентаций в общении: на принятие партнера; на адекватность восприятия и понимание партнера; на достижение компромисса.

По общему суммарному показателю, характеризующему абсолютную гармоничность коммуникативных ориентаций, определялся уровень общей гармоничности коммуникативных ориентаций.

Выбор студентов 2-го курса лечебного факультета обусловлен рядом обстоятельств.

Во-первых, эти студенты в большинстве своём успешно прошли период социально-психологической адаптации к новым условиям жизнедеятельности. Начиная со 2-го курса, студенты вступают в период «интенсификации» своей профессиональной подготовки как будущих врачей [6]. Именно на этом этапе важно определить лич-

ностный потенциал студента и соотносить его с заинтересованностью в получении будущей профессии.

Во-вторых, все они «почувствовали» специфику образовательного и информационного пространства медицинского университета и своей новой социальной роли «студент». Поэтому теперь они могут сфокусировать своё внимание на собственно образовательном процессе с целью его оптимизации для себя.

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования потребности в общении у студентов лечебного факультета с учетом их пола отражены в таблице 1.

Прежде всего, необходимо выделить преобладание студентов со средним уровнем потребности в общении (75,7%) над студентами с высоким (19,9%) и низким (4,4%,  $p < 0,01$ ) уровнями.

Анализ гендерных различий указывает на преобладание у юношей среднего уровня (82,8%

против 73,0%), а у девушек – низкого (4,5% против 4,1%) и высокого (22,5% против 13,1%).

Результаты исследования потребности в общении у студентов 2 курса лечебного факультета с учетом их пола отражены в таблице 2.

Прежде всего, необходимо выделить доминирование студентов со средним уровнем потребности в общении (78,8%) над высоким (20,5%) и низким (4,7%,  $p < 0,01$ ) уровнями.

Что касается гендерных различий, то у юношей отмечается преобладание среднего уровня (88,0% против 74,7%), а у девушек – низкого (4,8% против 4,3%) и высокого (20,5% против 7,7%).

Результаты изучения потребности в общении у студентов 6 курса лечебного факультета с учетом их пола отражены в таблице 3.

В выборке студентов 6 курса отмечается преобладание среднего уровня потребности в общении (67,4%) над высоким (29,1%) и низким (3,5%;  $p < 0,05$ ) уровнями.

Анализ гендерных особенностей выявляет

Таблица 1 – Потребность в общении студентов лечебного факультета (чел. /%)

Пол	Уровни					
	Низкий		Средний		Высокий	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Юноши	6	4,1	120	82,8	19	13,1
Девушки	17	4,5	279	73,0	86	22,5
Всего:	23	4,4	399	75,7	105	19,9

Примечание: Абс. – абсолютное количество студентов; % – то же в процентах.

Таблица 2 – Потребность в общении студентов 2 курса (чел. /%)

Пол	Уровни					
	Низкий		Средний		Высокий	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Юноши	5	4,3	103	88,0	9	7,7
Девушки	13	4,8	201	74,7	55	20,5
Всего:	18	4,7	304	78,8	64	16,5

Примечание: Абс. – абсолютное количество студентов; % – то же в процентах.

Таблица 3 – Потребность в общении студентов 6 курса (чел. /%)

Пол	Уровни					
	Низкий		Средний		Высокий	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Юноши	1	3,6	17	60,7	10	35,7
Девушки	4	3,5	78	69,1	31	27,4
Всего:	5	3,5	95	67,4	41	29,1

Примечание: Абс. – абсолютное количество студентов; % – то же в процентах.

у юношей по сравнению с девушками практически одинаковые показатели низкого уровня (3,6% против 3,5%, преобладание высокого уровня (37,7% против 27,4%) и более низкие показатели среднего уровня потребности в общении (60,7% против 69,1%).

Сравнительный анализ результатов исследования потребности в общении студентов 2 курса по сравнению со студентами 6 курса указывает, прежде всего, на общую закономерность: преобладание среднего уровня над низким и высоким уровнями. При этом у студентов 2 курса – более высокие показатели низкого (4,7% против 3,5%) и среднего (78,8% против 67,4%) уровней, а у студентов 5 курса преобладает высокий уровень (29,1% против 16,5%).

Гендерный сравнительный анализ динамики показателей среди юношей указывает на снижение низкого (3,6% против 4,3%) и среднего (88,0% против 60,7%) уровней на фоне увеличения высокого уровня (35,7% против 7,7%). Среди девушек отмечается та же тенденция: снижение низкого (4,8% против 3,5%) и среднего (74,7% против 69,1%) уровней и увеличение высокого уровня (20,5% против 27,4%).

Результаты изучения ориентации на принятие партнера у студентов 2 и 6 курсов лечебного факультета с учетом их пола отражены в таблице 4.

Анализ уровней ориентации на партнера в общении указывает на отсутствие низкого уровня у студентов 6 курса. Кроме этого, у студентов обоих курсов отмечается преобладание высоко-

го уровня над средним уровнем (51,1% против 48,4% – для студентов 2 курса; 66,6% против 33,3% – для студентов 6 курса).

Сравнительный анализ указывает на более высокие показатели среднего уровня у студентов 2 курса (48,4% против 33,3%) и высокого уровня (66,7% против 51,1%) – у студентов 6 курса.

При анализе гендерных особенностей студентов 2 курса у юношей отмечается преобладание среднего уровня над высоким (51,3% против 47,8%), а у девушек – высокого уровня над средним (53,5% против 47,2%).

Анализ гендерных различий студентов 6 курса указывает на преобладание высокого уровня над средним как у юношей (64,3% против 35,7%), так и у девушек (67,3% против 32,7%).

Результаты исследования ориентации на адекватность восприятия и понимание партнера у студентов 2 и 6 курсов лечебного факультета с учетом их пола отражены в таблице 5.

При анализе ориентации на адекватность восприятия и понимание партнера отмечается отсутствие низкого уровня у студентов 6 курса. При этом отмечается преобладание высокого уровня над средним как у студентов 2 курса (65,0% против 34,2%), так и 6 курса (68,8% против 31,2%).

Сравнительный анализ указывает на более высокие показатели среднего уровня у студентов 2 курса (34,2% против 31,2%) и высокого уровня (68,8% против 65,0%) – у студентов 6 курса.

Гендерный анализ показателей данной ориентации у студентов 2 курса выявляет преобла-

Таблица 4 – Ориентация на принятие партнера (%)

Пол	Курсы					
	2 курс			6 курс		
	Уровни					
	Низкий	Средний	Высокий	Низкий	Средний	Высокий
Юноши	0,9	51,3	47,8	–	35,7	64,3
Девушки	0,3	47,2	53,5	–	32,7	67,3
Всего:	0,5	48,4	51,1	–	33,3	66,7

Таблица 5 – Ориентация на адекватность восприятия и понимание партнера (%)

Пол	Курсы					
	2 курс			6 курс		
	Уровни					
	Низкий	Средний	Высокий	Низкий	Средний	Высокий
Юноши	1,7	37,6	60,7	–	32,1	67,9
Девушки	0,4	32,7	66,9	–	31,0	69,0
Всего:	0,8	34,2	65,0	–	31,2	68,8

Таблица 6 – Ориентация на достижение компромисса (%)

Пол	Курсы					
	2 курс			6 курс		
	Уровни					
	Низкий	Средний	Высокий	Низкий	Средний	Высокий
Юноши	1,7	69,2	29,1	–	75,0	25,0
Девушки	0,4	78,4	21,2	–	78,8	21,2
Всего:	0,8	75,6	23,6	–	78,0	22,0

Таблица 7 – Уровень общей гармоничности коммуникативных ориентаций (%)

Пол	Курсы					
	2 курс			6 курс		
	Уровни					
	Низкий	Средний	Высокий	Низкий	Средний	Высокий
Юноши	1,7	62,4	35,9	–	50,0	50,0
Девушки	0,4	60,2	39,4	–	56,6	43,4
Всего:	0,8	60,9	38,3	–	55,3	44,7

дание как у юношей, так и у девушек высокого уровня над средним (соответственно 60,7% против 37,6 –% и 66,9 против 32,7%).

Анализ гендерных различий студентов 6 курса указывает на ту же тенденцию: у юношей и девушек – более высокие показатели высокого уровня по сравнению со средним (соответственно 67,9% против 32,1% и 69,0% против 31,0%).

Результаты изучения ориентации на достижение компромисса у студентов 2 и 6 курсов лечебного факультета с учетом их пола отражены в таблице 6.

Анализ ориентации на достижение компромисса указывает на отсутствие низкого уровня у студентов 6 курса.

При этом у студентов 2 и 6 курсов отмечается общая закономерность – преобладание среднего уровня над высоким: соответственно 75,6% против 23,6% и 78,0% против 22,0%.

Анализ гендерных различий у студентов 2 курса выявляет более высокие показатели среднего уровня как у юношей, так и у девушек (соответственно 69,2% против 29,1% и 78,4% против 21,2%).

Гендерный анализ показателей у студентов 6 курса также выявляет преобладание у юношей и девушек среднего уровня (соответственно 75,0% против 25,0% и 78,8% против 21,2%).

Результаты исследования уровня общей гармоничности коммуникативных ориентаций у студентов 2 и 6 курсов лечебного факультета с учетом их пола отражены в таблице 7.

Анализ уровня общей гармоничности ком-

муникативных ориентаций указывает на отсутствие низкого уровня у студентов 6 курса.

У студентов 2 и 6 курсов выявляется общая закономерность – доминирование среднего уровня над высоким: соответственно 60,9% против 38,3% и 55,3% против 44,7%.

В результате анализа гендерных различий среди студентов 2 курса обнаруживается одинаковая тенденция – более высокие показатели среднего уровня по сравнению с высоким как у юношей, так и у девушек: соответственно 64,4% против 35,9% и 60,2% против 39,4%).

Гендерный анализ показателей у студентов 6 курса выявляет преобладание среднего уровня только у девушек (56,6% против 43,4%).

При обсуждении полученных результатов мы руководствовались рядом положений.

Во-первых, потребность в общении рассматривается нами как одна из причин общения. При этом через процесс общения человек удовлетворяет потребность во впечатлениях, в признании и поддержке, познавательную потребность и многие другие духовные потребности. В таком контексте потребность в общении необходимо рассматривать как «приобретаемое в онтогенезе знание о способе и средстве удовлетворения различных потребностей путем общения (контакта) с другими людьми...» [4].

Во-вторых, потребность в общении целесообразно рассматривать в контексте общительности, которая развивается, формируется в конкретной коммуникативной деятельности человека (в

том числе и студента) и является условием и результатом межличностного взаимодействия [7].

В-третьих, мотивационные ориентации в общении определяются направленностью личности, которая является типологической характеристикой личности, определяющей и иллюстрирующей ее отношения к своим основным социальным ролям и, в целом, социальную сущность человека [8].

Доминирование у студентов данной выборки среднего уровня потребности в общении может свидетельствовать о том, что они «любопытны, охотно слушают интересного собеседника, достаточно терпеливы в общении, отстаивают свою точку зрения без вспыльчивости. Они без неприятных переживаний идут на встречу с новыми людьми. В то же время эти студенты не любят шумных компаний; экстравагантные выходы и многословие вызывают у них раздражение» [7].

Данные психологические и поведенческие особенности в большей степени характерны для студентов 2 курса по сравнению со студентами 6 курса. Наиболее выражена эта закономерность у юношей 2 курса и девушек 6 курса.

Студенты с высоким уровнем потребности в общении отличаются «повышенной коммуникабельностью, любопытством, разговорчивостью, склонностью высказываться по разным вопросам, что вызывает иногда раздражение окружающих. Эти студенты охотно знакомятся с новыми людьми, любят бывать в центре внимания, никому не отказывают в просьбах, хотя не всегда могут их выполнить» [7].

Высокий уровень потребности в общении доминирует у девушек 2 курса и юношей 6 курса.

При обсуждении потребности в общении необходимо отметить наши более ранние результаты исследования общительности студентов во взаимосвязи с их стрессоустойчивостью [7]. Так, было выявлено, что высокий уровень стрессоустойчивости преобладает у студентов с нормальной коммуникабельностью, которая, по нашему мнению, формируется при среднем уровне потребности в общении. Это дает нам возможность рассматривать средний уровень потребности в общении как оптимальный.

Динамика показателей уровней потребности в общении в нашем исследовании указывает на рост высокого уровня за счет снижения среднего и низкого уровней. Наиболее характерна данная закономерность для юношей.

В целом, данную динамику можно рассматривать как условно позитивную. Рост высокого уровня потребности в общении может быть связан с предстоящей деятельностью студентов 6 курса в качестве врачей-интернов. Это актуализирует значимость для будущей профессиональной деятельности коммуникативных навыков. Этому способствует, наряду с другими дисциплинами, обеспечивающими готовность врача к коммуникации в диадах «врач–пациент», «врач–родственники пациента», дисциплина «Профессиональная коммуникация в медицине».

При обсуждении результатов исследования мотивационных ориентаций в общении мы руководствуемся, прежде всего, тем, что они определяются направленностью личности, которая является типологической характеристикой личности, иллюстрирующей ее отношения к своим основным социальным ролям и, в целом, социальную сущность человека [8].

Выявленное в данной выборке студентов преобладание среднего уровня всех коммуникативных ориентаций согласуется с результатами ранее проведенного исследования направленности личности студентов в дискурсе «направленность личности студентов и их конкурентоспособность» [8]. В нем было выявлено преобладание направленности на общение как благоприятный фактор формирования конкурентоспособности студентов-медиков, так как общение (в том числе медицинское) является основой профессионального поведения врачей [8].

Кроме этого, было обнаружено преобладание средних показателей основных мотивов, входящих в мотивацию аффилиации («стремление к людям», «боязнь быть отвергнутым»), что также согласуется с показателями среднего уровня всех коммуникативных ориентаций, полученными в нашем исследовании [8].

При обсуждении коммуникативных ориентаций следует отметить также наши более ранние результаты исследования общительности студентов во взаимосвязи с их стрессоустойчивостью [7]. Так, было выявлено, что высокий уровень стрессоустойчивости преобладает у студентов с нормальной коммуникабельностью, которая, по нашему мнению, формируется при среднем уровне мотивационных ориентаций в межличностных коммуникациях.

Преобладание высокого уровня ориентации на принятие партнера, ориентации на адекватность восприятия и понимание партнера

нивелируется преобладанием среднего уровня ориентации на достижение компромисса. Это, в свою очередь, естественным образом проявляется в среднем уровне общей гармоничности коммуникативных ориентаций. Выявленные особенности коммуникативных ориентаций наиболее характерны для юношей.

Особенности динамики показателей мотивационных ориентаций наиболее точно отражает общая гармоничность коммуникативных ориентаций: рост высокого уровня за счет среднего и отсутствие у студентов 6 курса низкого уровня. Данная закономерность наиболее характерна для юношей. В целом, динамику показателей мотивационных ориентаций можно рассматривать как позитивную.

Мы разделяем точку зрения некоторых авторов, указывающих на важную роль взглядов и визуального контакта в общении [9]. По нашему мнению, существует определенная взаимосвязь между длительностью визуального контакта и направленностью мотивационных ориентаций в межличностных коммуникациях. Несмотря на индивидуальные различия собеседников и вызванный этим разброс длительности визуального контакта, в среднем люди тратят на взгляды около 50% времени разговора [9]. Данный показатель, по нашему мнению, следует рассматривать как социальную норму коммуникативного процесса, которая может согласовываться со средним уровнем направленности мотивационных ориентаций в межличностных коммуникациях.

Выявленные нами закономерности потребности в общении и коммуникативных ориентаций (в том числе и их динамики) можно объяснить качеством гуманитарного образования студентов, а также влиянием информационной образовательной среды ВГМУ на личностный рост студентов лечебного факультета, на формирование их коммуникативной компетентности.

## Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать ряд выводов.

1. В данной выборке студентов доминирует средний уровень потребности в общении и мотивационных ориентаций в общении, который рассматривается нами как оптимальный.

2. Динамика показателей уровней потребности в общении указывает на рост высокого уровня за счет снижения среднего и низкого

уровней. Наиболее характерна данная закономерность для юношей. В целом, данную динамику можно рассматривать как условно позитивную.

3. Преобладание высокого уровня ориентации на принятие партнера, ориентации на адекватность восприятия и понимание партнера нивелируется преобладанием среднего уровня ориентации на достижение компромисса. Это, в свою очередь, естественным образом проявляется в среднем уровне общей гармоничности коммуникативных ориентаций. Выявленные особенности коммуникативных ориентаций наиболее характерны для юношей.

4. Особенности динамики показателей мотивационных ориентаций наиболее точно отражает общая гармоничность коммуникативных ориентаций: рост высокого уровня за счет среднего и отсутствие у студентов 6 курса низкого уровня. Данная закономерность наиболее характерна для юношей. В целом, динамику показателей мотивационных ориентаций можно рассматривать как позитивную.

5. Выявленные нами закономерности потребности в общении и коммуникативных ориентаций (в том числе и их динамики) можно объяснить качеством гуманитарного образования студентов, а также влиянием информационной образовательной среды ВГМУ на личностный рост студентов лечебного факультета, на формирование их коммуникативной компетентности.

## Литература

1. Психология общения. Энциклопедический словарь / под ред. А. А. Бодалева. – Москва : Когито-Центр, 2011. – 600 с.
2. Лурия, Р. П. К вопросу об общих понятиях и определениях в коммуникативной деятельности / Р. П. Лурия // Социол. науки. – 2018. – № 11. – С. 246–247.
3. Лурия, Р. П. Коммуникативная деятельность: структурные компоненты, виды, уровни и формы / Р. П. Лурия // Социол. науки. – 2018. – № 11. – С. 248–250.
4. Ильин, Е. П. Психология общения и межличностных отношений / Е. П. Ильин. – Санкт-Петербург : Питер, 2009. – 576 с.
5. Ладанов, И. Д. Диагностика мотивационных ориентаций в межличностных коммуникациях / И. Д. Ладанов, В. А. Уразаева // Фетискин, Н. П. Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп / Н. П. Фетискин, В. В. Козлов, Г. М. Мануйлов. – Москва : Изд-во Ин-та психотерапии и клин. психологии, 2018. – С. 147–149.
6. Файзуллина, К. М. Научное обоснование профессионального отбора при поступлении в медицинские вузы : дис. ... д-ра философ. наук PhD : 6D110200 / К. М. Файзуллина. – Алматы, 2013. – 150 с.

7. Общительность и стрессоустойчивость студентов / О. А. Касьян [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 67-й науч. сес. сотр. ун-та, 2-3 февр. 2012 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; ред. В. П. Дейкало. – Витебск : ВГМУ, 2012. – С. 346–347.
8. Акмеологическая направленность личности студента ВГМУ как компонент его конкурентоспособности / А. Л. Церковский [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 131–137.
9. Нэпп, М. Невербальное общение. Мимика, жесты, движения, позы и их значение. Полное руководство / М. Нэпп, Дж. Холл. – Санкт-Петербург : Прайм-ЕВРОЗНАК, 2006. – 512 с.

Поступила 06.04.2021 г.

Принята в печать 15.06.2021 г.

## References

1. Bodalev AA, red. Psychology of Communication. Encyclopedic Dictionary. Moscow, RF: Kogito-Tsentr; 2011. 600 p. (In Russ.)
2. Lurii RP. On the question of common concepts and definitions in communicative activity. Sotsiol Nauki. 2018;(11):246-7. (In Russ.)
3. Lurii RP. Communicative activity: structural components, types, levels and forms. Sotsiol Nauki. 2018;(11):248-50. (In Russ.)
4. Ilin EP. Psychology of communication and interpersonal relationships. Saint Petersburg, RF: Piter; 2009. 576 p. (In Russ.)
5. Ladanov ID, Urazaeva VA. Diagnosis of motivational orientations in interpersonal communications. V: Fetiskin NP, Kozlov VV, Manuilov GM. Sotsial'no-psikhologicheskaiia diagnostika razvitiia lichnosti i malykh grupp. Moscow, RF: Izd-vo In-ta psikhoterapii i klin psikhologii; 2018. P. 147-9.
6. Faizullina KM. Scientific rationale for professional selection for admission to medical schools: dis ... d-ra filosof nauk PhD: 6D110200. Almaty, Kazakhstan; 2013. 150 p. (In Russ.)
7. Kasian OA, Tserkovskii AL, Gapova OI, Petrovich SA. Sociability and stress tolerance of students. V: Viteb gos med un-t; Deikalo VP, red. Dostizheniia fundamen-tal'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 67-i nauch ses sotr un-ta, 2-3 fevr 2012 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2012. P. 346-7. (In Russ.)
8. Tserkovskii AL, Blednov AV, Gapova OI, Petrovich SA, Kasian OA, Vozmitel II, i dr. Acmeological orientation of the student's personality as a component of his. Vestn VGMU. 2017;16(6):131-7. (In Russ.)
9. Nepp M, Kholl Dzh. Non-verbal communication. Mimics, gestures, movements, postures and their significance. A complete guide. Saint Petersburg, RF: Praim-EVROZNAK; 2006. 512 p. (In Russ.)

Submitted 06.04.2021

Accepted 15.06.2021

## Сведения об авторах:

Церковский А.Л. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Гапова О.И. – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Скорикова Е.А. – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Петрович С.А. – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Касьян О.А. – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Мужиченко В.А. – к.м.н., доцент кафедры психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

## Information about authors:

*Tserkovsky A.L. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Psychology and Pedagogics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Gapova O.I. – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Skorikova E.A. – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Petrovich S.A. – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Kasyan O.A. – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogics with the course of the Faculty for Advanced*

*Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;  
Muzhichenko V.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Psychology and Pedagogics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК.  
E-mail: Tserkovsky.vsmu@gmail.com – Церковский Александр Леонидович.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Psychology and Pedagogics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: Tserkovsky.vsmu@gmail.com – Alexander L. Tserkovsky.

**НОВИКОВ ДМИТРИЙ КУЗЬМИЧ**  
(10(2).08.1938 г. – 14.05.2021 г.)



14 мая 2021 г. на 83-м году жизни скончался заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК ВГМУ, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии естественных наук (с 2000 г.), Российской академии медико-технических наук (с 1998 г.) и Международной академии наук информации, информационных процессов и технологий (с 1997 г.), председатель Белорусской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, член Совета по защите докторских диссертаций по аллергологии-иммунологии, главный редактор журнала «Иммунопатология, аллергология, инфектология», член правлений Союза иммунологов и аллергологов стран СНГ, член Всемирной организации аллергологов (WAO), общества «Интерастма», редколлегии журналов «Астма», «Российский иммунологический журнал», «Российский аллергологический журнал».

Дмитрий Кузьмич Новиков родился 10(2) августа 1938 г. в д. Большой Рай Монастырщанского р-на Смоленской области. В 1955 г. поступил в Витебский государственный медицинский институт, который закончил с отличием и поступил в аспирантуру на кафедру патанатомии. В 1966 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Изменения иммунологических свойств перевивных опухолей под влиянием суспензий нормальных чужеродных тканей», научный руководитель – проф. И.Д. Хлопина. В 1974 г. успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Реакции трансплантационного иммунитета *in vivo* и *in vitro* в различных иммуногенетических системах». Научный консультант – академик РАН, проф. Р.В. Петров. Работал старшим научным сотрудником ЦНИЛ, а с 1983 г. профессором кафедры госпитальной терапии. Приказом МЗ СССР 17.03.1986 по его инициативе была открыта кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФУВ ВГМУ и Дмитрий Кузьмич Новиков был назначен на должность заведующего. Более 3000 врачей со всех регионов Советского Союза повысили квалификацию в период до 1991 г. и было начато обучение студентов на курсе клинической иммунологии и аллергологии.

В 1991 г. в связи с распадом Союза и закрытием факультета усовершенствования врачей Новиков Д.К. был переведен на должность зав. кафедрой микробиологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии (для студентов). Впервые в Республике Беларусь им были подготовлены Программы по клинической иммунологии и аллергологии для студентов и для сдачи кандидатских экзаменов, паспорт этой специальности ВАК.

В 2001 г. организовал кафедру клинической иммунологии и аллергологии для студентов с курсом повышения квалификации специалистов, единственную в Беларуси, на которой работают 8 сотрудников.



Один из первых выпусков курсантов.

Результаты научных работ Д.К. Новикова изложены в 370 публикациях в журналах и научных сборниках. Им опубликовано 18 монографий, 14 учебных пособий и учебник «Клиническая иммунология и аллергология», 2019 г. Автор 20 изобретений и патентов, 450 статей. Под руководством Новикова Д.К. защищены 45 кандидатских и 9 докторских диссертаций.

Новиков Д.К. внес большой вклад в экспериментальный и клинический разделы иммунологии и аллергологии, разработал научное направление – «клиническая иммунопатология и аллергология», создал научно-педагогическую школу, представители которой работают заведующими кафедрами, руководителями учреждений.

В результате исследований Д.К. Новиковым (1962-1966 гг.) был обнаружен феномен изменения иммунобиологических свойств перевивных опухолей под влиянием ксеногенных клеток селезенки. Было показано изменение биологических, морфологических, цитологических и антигенных свойств перевивных опухолей мышей и крыс под влиянием введенных в опухоль суспензий чужеродных (мышам – крысиных и наоборот) клеток селезенки. В настоящее время эти данные могут быть интерпретированы в свете «гетерогенизации» опухолей и генотерапии.

В 1967-1974 гг. им установлена роль Т- и В-лимфоцитарных, нейтрофильных реакций и комплекса в тканевой несовместимости и отторжении трансплантатов в аллогенной и ксеногенной системе. Обнаружен и выделен (совместно с Г.П. Адаменко) РНК-содержащий антигенспецифический фактор на клетках лимфатических узлов мышей, способный переносить чувствительность к антигенам, что нашло признание в публикациях статей в престижных изданиях за рубежом (*Nature NB*, 1973, v. 242, 182-184; *Cell. Immunol.*, 1976, 27, 316-322 и др.). Создана концепция о роли взаимодействия различных субпопуляций клеток в отторжении трансплантатов, предложены экспериментальные методы диагностики кризов отторжения трансплантатов, позже нашедшие применение в клинике. Был получен новый штамм крысиной гепатомы Зайделя, не образующий клеточных комплексов, что важно для изучения экспрессии адгезинов этими опухолевыми клетками.

Д.К. Новиков (1973-1987 гг.) заложил основы развития клинической иммунологии и аллергологии в Беларуси и во многом в бывшем Союзе. Им разработаны схемы и методы оценки иммунного статуса человека, обоснована концепция «иммунологического образа болезни». Предложены методы оценки Т- и В-лимфоцитов в лейкосуспензиях (Лаб. дело, 1976, №12), определение их субпопуляций; выявление активированных Т-лимфоцитов по наличию интерлейкин-2 рецепторов (Авт. св-во №su16075-74 А1, 1988); выявления сенсibilизации лейкоцитов (реакции подавления миграции лейкоцитов, угнетения их прилипаемости, угнетения розеткообразования, повреждения и лизиса гранулоцитов и другие. Большинство разработанных методов были приоритетными и защищены авторскими свидетельствами. Применение новых авторских методов в клинике позволило Д.К. Новикову обосновать их клиническую значимость и предложить оригинальные методы диагностики иммунодефицитных болезней, аллергии и опухолей. Выявлены и охарактеризованы изменения иммунного статуса при пневмониях, бронхитах,

туберкулезе, хирургических инфекциях, токсикозах беременных, ревматоидном артрите, инфаркте миокарда и других заболеваниях; детально изучен фенотип лимфоцитов при хроническом лимфолейкозе, установлены диагностические и прогностические критерии методов, показания для их иммунокоррекции. Основные положения о принципах и методах оценки иммунного статуса обобщены в монографиях: «Клеточные методы иммунодиагностики», 1979; «Справочник по клинической иммунологии и аллергологии», 1987; «Оценка иммунного статуса», 1996 (соавт. В.И. Новикова). Изданы монотематические сборники трудов «Вопросы клинической и экспериментальной иммунологии», Л., 1978; «Клеточные иммунологические реакции в онкологии», 1980; «Имунодиагностика и иммунотерапия», Л., 1986, «Клиническая иммунология и аллергология», Мн., 1998.

Д.К. Новиков впервые (1980-1986 гг.) детально охарактеризовал особенности реакций лейкоцитов (Т- и В-лимфоцитов, гранулоцитов) на антигены опухолей; выявил факторы, блокирующие реакции лейкоцитов при раке, предложил способы деблокировки рецепторов лейкоцитов путем инкубации при 4°C в бессывороточной среде; высокочувствительные методы определения противоопухолевой сенсибилизации лейкоцитов, имеющие большое диагностическое и терапевтическое значение, что было доказано на больных раком желудка и толстой кишки, раком почки и мочевого пузыря, раком гортани и яичников; впервые (1984 г.) обосновал концепцию угнетения реакции лимфоцитов медиаторами и факторами, появляющимися в процессе опухолевого роста и создающими толерантность (кажущуюся неответчаемость) к опухолевым антигенам; создал концепцию иммуномодулирующего действия опухоли на организм. Логическим завершением этих работ явилась монография «Противоопухолевые реакции лейкоцитов», Мн., 1988 г. и авторские свидетельства на методы диагностики рака и его рецидивов.

Д.К. Новиков разработал основы классификации, диагностики и лечения аллергических заболеваний, что нашло отражение в капитальном руководстве «Клиническая аллергология», 1991 и монографиях: «Пищевая аллергия», 1998 г.; «Аллергические реакции на лекарства», 1998; «Аллергическая и псевдоаллергическая бронхиальная астма» (соавт. В.И. Новикова, Э.А. Доценко), 1997; «Бронхиальная астма у взрослых и детей» (соавт. В.И. Новикова, Э.А. Доценко), 1998; «Лекарственная аллергия» (соавт. Ю.В. Сергеев, П.Д. Новиков), 2001; «Атопический дерматит» (соавтор), 2002 и во многих публикациях. Предложены новые методы диагностики аллергических заболеваний (иммуноферментная тест-система с пенициллиназой, дегрануляция базофилов с толуиндиновым синим, реакции выброса ионов калия и миелопероксидазы под влиянием аллергенов, цитотоксическая реакция гранулоцитов с аллергенами и др.) и, что особенно важно, – оригинальные методы лечения. Впервые применен способ



г. Москва, 2011.



г. Витебск, 2019.

комбинированной (ингаляционно-подкожной) специфической иммунотерапии бронхиальной астмы, наиболее эффективный из существующих, способ внутрикожной аутосеротерапии при холодовой, пищевой, лекарственной и других видах аллергии, способ сочетанного применения H1 и H2 антигистаминных и других препаратов. Доказана на большом контингенте больных высокая клиническая и экономическая эффективность новых диагностических и лечебных методов. Детально изучен патогенез аллергической грибковой бронхиальной астмы, показана в ней роль IgE, ИЛ-2-зависимых и гранулоцитарных

реакций, выявлена грибковая обусловленность сенсibilизации к аллергенам домашней пыли (совместно с Э.А. Доценко). Впервые установлена этиологическая роль спор грибов в развитии аллергических ринитов, поллинозов, бронхиальной астмы, разработаны новые алергодиагностикумы из спор головневых грибов и тараканов; изучен аэропалеонтологический бассейн Беларуси (совместно с Н.С. Гуриной) и впервые, под его руководством, составлен аэропалеонтологический календарь Беларуси, используемый врачами-аллергологами. В 2006-2012 гг. под руководством Новикова Д.К. разработаны новые пероральные (мукозальные) низкодозовые алерговакцины для лечения астмы и ринитов, которые внедрены в производство. Разработан новый метод внутрикожной аутоэрогистаминотерапии для лечения разных аллергических заболеваний. Выявлены новые (2019) феноэндотипы бронхиальной астмы и ринитов (2019), разработаны клинически бессимптомные орально-фарингеальные низкодозовые провокационные тесты с аллергеном, оцениваемые по выделению биомаркеров (медиаторов) аллергии для диагностики астмы и ринитов.

Д.К. Новиков внес значительный вклад в разработку основ иммунокорректирующей терапии, выделил ее различные формы и варианты (1987), обосновал показания и противопоказания для применения; изучил и раскрыл механизм действия ряда иммуномодуляторов – препаратов и физических факторов, предложил новые методы иммунокорректирующей терапии (воздействие ультразвука на тимус и селезенку, применение комбинаций препаратов (димексида, Т-активина и др.)); разработал методы оценки иммуномодулирующих свойств препаратов по активации ИЛ-2 и CD-рецепторов Т- и В-лимфоцитов. Эти данные нашли отражение в книге «Справочник по клинической иммунологии и алергологии», 1987; монографиях «Основы иммунокоррекции» (соавт. В.И. Новикова, П.Д. Новиков), 1998, «Иммунотерапия, иммунокоррекция, иммунореабилитация», 2006; «Клиническая иммунопатология», 2009 и во многих публикациях.

Новиков Д.К. организовал 1-ю Белорусскую иммунологическую конференцию (Витебск, 1982) и был делегатом-учредителем Всесоюзного общества иммунологов (1983), секцию которого организовал в Беларуси (1982); подготовил проведение в Витебске Всесоюзного симпозиума «Экология и аллергия», 1985; 1-ю Международную конференцию по алергологии и клинической иммунологии, I съезд в 1998 г. в г. Минске Белорусской ассоциации алергологов и клинических иммунологов, полные доклады которых опубликованы в виде сборников трудов; 3 съезда по иммунологии-алергологии 2002, 2004, 2008 гг.; международные конференции 2019, 2021 гг.; организовал издание международного научно-практического журнала «Имунопатология, алергология, инфектология» (с 1999 г.), главным редактором которого являлся.

Новиков Д.К. был награжден нагрудными знаками СССР, Беларуси, почетными грамотами университета, Министерства здравоохранения и образования СССР и Беларуси, грамотой Администрации Президента, медалью Национальной Академии микологии России.

Гениальное мышление, высокая трудоспособность, умение увлекать своими мыслями и идеями позволили Дмитрию Кузьмичу быть в авангарде мировой медицинской науки. Он всегда опережал свое время. Его неиссякаемая энергия заряжала весь коллектив единомышленников, которых Дмитрий Кузьмич собрал вокруг себя. Мы гордимся, что учились и работали под руководством Дмитрия Кузьмича Новикова.

Коллектив сотрудников и студентов университета глубоко скорбит в связи с кончиной Дмитрия Кузьмича и выражает свои соболезнования родным и близким покойного.

Светлая память о Дмитрии Кузьмиче сохранится в истории ВГМУ на долгие годы.

*Ректорат, коллектив сотрудников и студентов университета*

## СВЕТЛОЙ ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА Л.И. БОГДАНОВИЧА

(18.02.1923 г. – 16.05.2021 г.)



16 мая 2021 года ушел из жизни заслуженный деятель науки Республики Беларусь, лауреат Государственной премии, доктор медицинских наук, профессор Леонид Иванович Богданович, врачебная, научная и педагогическая деятельность которого в течение более полувека была связана с Витебским медицинским институтом. Леонид Иванович – человек удивительной судьбы, живой свидетель истории прошлого века, участник эпохальных исторических событий, патриарх белорусской дерматологии.

Л.И. Богданович родился 18 февраля 1923 года в семье известного врача-дерматолога Ивана Илларионовича Богдановича, в будущем ректора Витебского медицинского института с 1951 по 1961 годы. Окончание средней школы с золотой медалью и одновременно музыкальной школы по классу скрипки могло бы стать началом замечательной карьеры ученого или музыканта, если бы не совпало с роковой датой – 22 июня 1941 года. Уже в ноябре 1941 года Леонид Иванович был призван в ряды Красной Армии и вначале зачислен в отдельный лыжный батальон для ночных действий в тылу врага. Вскоре имевшего среднее образование юношу направили на учебу в артиллерийское училище. В мае 1942 года, получив звание лейтенанта, он уже командовал огневым взводом одной из артиллерийских батарей стрелковой дивизии, в составе которой участвовал в боях на Волховском и Ленинградском фронтах и был награжден медалью «За оборону Ленинграда». В августе 1943 года молодой командир был тяжело ранен осколками мины в глаза и осколками снаряда в шею и левую ногу. Двадцатилетнему юноше грозила инвалидность и полная слепота, но умелые действия хирурга полевого Тихвинского госпиталя спасли ногу от начинавшейся гангрены, а опытнейшие окулисты в Свердловском госпитале сохранили и излечили раненый глаз, избавив от страха остаться слепым. Огромная благодарность врачам вызвала страстное желание посвятить свою жизнь медицине. Объясняя свой выбор студентам, Леонид Иванович всегда повторял, что медицина – это величайшая наука, где нужно быть не только величайшим профессионалом, но и мыслителем, философом, чтобы уметь решать задачи со многими неизвестными. Решению таких задач и была посвящена вся его дальнейшая врачебная и научная судьба.

В 1944 году Л.И. Богданович поступил в медицинский институт в Минске, затем продолжил учебу в Витебском медицинском институте, где последние 3 года учебы был сталинским стипендиатом. В 1949 году Леонид Иванович окончил Витебский медицинский институт, затем обучался в клинической ординатуре, а с 1952 по 1954 гг. работал ассистентом кафедры кожных и венерических болезней Витебского медицинского института. После защиты кандидатской диссертации с 1954 г. Леонид Иванович работал в Москве, вначале в Центральном кожно-венерологическом институте, а затем – докторантом

на кафедре кожных болезней Центрального института усовершенствования врачей под руководством выдающегося русского дерматовенеролога, профессора А.И. Картамышева, где начал изучать проблему лечения кожных заболеваний ультразвуком. В 1959 году он защитил докторскую диссертацию «Ультразвук в дерматологии», при этом его монография по данной проблеме была в то время первой в мировой дерматологии. В 1960 году Л. И Богданович был утвержден в звании профессора и в 37 лет стал самым молодым доктором наук и профессором среди медиков Беларуси и самым молодым в бывшем СССР дерматовенерологом с такой высокой ученой степенью.

С 1958 по 1996 годы Л.И. Богданович возглавлял кафедру кожных и венерических болезней Витебского медицинского института, где в полной мере проявились его качества опытного врача-клинициста, талантливого педагога, блестящего лектора и ученого-исследователя. Профессором Л.И. Богдановичем были предложены новые методы лечения гнездной алопеции, трофических язв, кожного зуда, крапивницы, красного плоского лишая, ограниченного нейродермита, артропатического псориаза, отрубевидного лишая, жирной себореи. Он впервые в нашей стране применил ультразвук для лечения кожных заболеваний, предложил метод фонофореза фторированных стероидных мазей при кожном зуде, ограниченном нейродермите, хронической экземе. Предложенный им для лечения чесотки полисульфидный линимент и в настоящее время является высокоэффективным средством среди скабицидов.

Под руководством Л.И. Богдановича выполнены 2 докторские и 7 кандидатских диссертаций. Его перу принадлежит более 100 научных работ, среди которых 3 монографии, разделы в трехтомном руководстве по дерматовенерологии, в «Большой медицинской энциклопедии», в монографии «Ультразвук и его лечебное применение». Леонид Иванович является соавтором двух изданий учебника по физиотерапии для медицинских училищ, учебного пособия по НИРС. Им издано 5 методических рекомендаций по лечению ряда кожных заболеваний.

Педагогическую, врачебную и научную деятельность Л.И. Богданович всегда сочетал с активной общественной работой, являлся членом правления Всесоюзного и Республиканского обществ дерматовенерологов, рецензентом ВАК, научным руководителем студенческого научного общества Витебского медицинского института, председателем областного Комитета защиты мира.

Л.И. Богданович был награжден 2 орденами Отечественной войны (I и II степени), 20 медалями, 2 Почетными грамотами Верховного Совета БССР, значком «Отличнику здравоохранения». В 1976 году ему было присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Белорусской ССР». В 1986 году за цикл работ по ультразвуку Л.И. Богданович и соавторы (профессор В.С. Улащик и профессор А.А. Чиркин) удостоены звания лауреатов Государственной премии БССР. В 1999 году Л.И. Богдановичу была вручена медаль «За заслуги в развитии Витебского государственного медицинского университета».

Леонид Иванович Богданович до последних дней сохранял замечательную память и интерес к жизни. Весь его облик - облик человека, преисполненного мудрости и внутреннего спокойствия, за плечами которого достойно прожитая жизнь, посвященная беззаветному служению любимому делу и людям.

Медицинская общественность, сотрудники и студенты Витебского государственного медицинского университета, ученики, коллеги глубоко скорбят в связи с кончиной Леонида Ивановича и выражают свои соболезнования родным и близким.

*Ректорат, кафедра дерматовенерологии и косметологии,  
коллектив сотрудников и студентов университета, Совет ветеранов.*

## ВГМУ ЛИДИРУЕТ СРЕДИ ВУЗОВ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ В TIMES HIGHER EDUCATION UNIVERSITY IMPACT RANKINGS 2021

ВГМУ занял наиболее высокую позицию среди вузов Республики Беларусь в общем релизе международного рейтинга Times Higher Education University Impact Rankings 2021. В рейтинге участвовали 1117 вузов из 94 стран. ВГМУ разделил позицию 601-800 с такими вузами как «Медицинским университетом Варшавы» (Польша), «Университетом Коломбо» (Шри-Ланка), «Университетом Анкары» (Турция), «Университетом Багдада» (Ирак), «Университетом Ibadan» (Нигерия), «Университетом Люцерны» (Швейцария), «Университет Монтевидео» (Уругвай), «Национальный университет Тайпэй» (Тайвань), «Новосибирский государственный технический университет» (Россия), «Городской университет Токио» (Япония), «Университет здравоохранения и науки Орегона» (США), «СПбГУ» (Россия), «Университет Южного Китая» (Китай), «Медицинский университет Занжан» (Иран) и другие.

Рейтинг Times Higher Education Impact Ranking выпускается британским журналом Times Higher Education, который является одним из наиболее авторитетных редакторов международных рейтингов вузов.

## МЕЖВУЗОВСКАЯ ОЛИМПИАДА «ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЕ МАСТЕРСТВО : ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ»



На базе двух медицинских университетов Республики Беларусь 15 апреля 2021 года состоялась межвузовская Олимпиада «Профессиональное стоматологическое мастерство: от теории к практике» при участии студентов 5 курса стоматологического факультета БГМУ и ВГМУ. Олимпиада была проведена в 2 этапа: теоретический и практический. В рамках межвузовского сотрудничества студентам представилась возможность обменяться знаниями в области терапевтической стоматологии, применить полученные практические навыки, повысить научный потенциал. Победителями среди студентов стоматологического

факультета ВГМУ стали: Аль-Омар Захир Омар – 1 место, Аллаков Гуванч – 2 место, Пириева Гузаль – 3 место. В рамках Олимпиады была проведена совместная онлайн конференция с участием заведующего 2-й кафедрой терапевтической стоматологии БГМУ, д.м.н., профессора Манак Татьяны Николаевны и заведующего кафедрой терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК ВГМУ, доцента, к.м.н. Чернявского Ю.П. В качестве макетов для отработки мануальных навыков использовались современные 3D модели зубов, имитирующие как корневые каналы зуба, так и анатомическую форму и рельеф поверхности зубов.

## ПОЗДРАВЛЯЕМ ПОБЕДИТЕЛЕЙ КОНКУРСА «МЕДИЦИНСКИЕ СТРЕМЛЕНИЯ – 2021»

В соответствии с планом научно-исследовательской работы университета Советом студенческого научного общества и Советом молодых ученых проведен конкурс инновационных разработок в медицине «Медицинские стремления – 2021» среди студентов и молодых ученых. Победителем признана работа «Способ воздействия на матрикс из микробной биопленки нейтрофилов крови» аспиранток кафедры клинической микробиологии Мовсеян Наринэ Александровны и Лептеевой Таисии Николаевны и работа «Программно-аппаратный комплекс для обучения студентов газовой хроматографии» студентки фармацевтического факультета Сабировой Дианы Артемовны.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Вестник ВГМУ» публикует статьи на русском и английском языках по следующим отраслям науки:

- медицинским;
- биологическим (медико-биологические аспекты);
- фармацевтическим;
- психологии и педагогике.

Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что за правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программу Microsoft Word. Размеры полей: сверху – 2 см; снизу – 2 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Рукопись печатается через двойной интервал с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к резюме). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

### Структура рукописи

Рукопись статьи должна включать следующие части:

1. Титульный раздел
2. Структурированное резюме и ключевые слова на русском и английском языках
3. Введение
4. Материал и методы
5. Результаты
6. Обсуждение
7. Заключение
8. Литература
9. Рисунки и таблицы

#### 1. Титульный раздел должен содержать:

Название статьи – должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи.

Фамилию и инициалы автора (авторов) – при написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества;

Официальное название учреждений, в которых выполнялась работа.

Сведения об авторах – указываются полностью фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела), ORCID (если есть). Все лица, обозначенные как авторы, должны соответствовать критериям этого понятия (см. рекомендации ICJME).

Адрес для корреспонденции – приводятся рабочий почтовый адрес места работы или домашний адрес, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Благодарности – авторы могут выразить благодарности людям или организациям, способствовавшим публикации рукописи в журнале, но не являющимся её авторами (научное руководство или консультация, критический анализ исследования, сбор данных, финансирование, техническое и лингвистическое редактирование, предоставление пациентов для участия в исследовании и их лечение, предоставленные данные, в том числе рисунки и пр.). Хорошим тоном считается выражение благодарности анонимным рецензентам.

Информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов: указывается источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.).

Наличие / отсутствие конфликта интересов. Наиболее частая причина возникновения конфликта интересов – финансовые отношения. Возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество.

Количество рисунков и таблиц. Если количество рисунков и таблиц не указано на титульной странице, редакции и рецензентам бывает трудно определить, все ли рисунки и таблицы, которые должны сопровождать рукопись, были в неё включены.

**2. Структурированное резюме** оригинальной научной статьи должно точно отражать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от нее, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Резюме должно включать разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», «Ключевые слова» (не менее 6) и «Источники финансирования» и быть представленным на двух языках: русском и английском. Объем резюме должен составлять около 200-250 слов.

Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150 слов.

В резюме на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также пристатейные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

**3. В разделе «Введение»** статьи описывается состояние изучаемой проблемы и её актуальность. Указывается цель исследования либо гипотеза, проверяемая исследованием или наблюдением и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

**4. Раздел «Материал и методы»** должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки.

При описании экспериментов, проводившихся на людях, авторы должны указать, соответствовала ли процедура этическим стандартам локального и национального комитета, отвечающего за эксперименты на людях, а также требованиям Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. При описании экспериментов на животных авторы должны указать, действовали ли они в соответствии с локальными и национальными требованиями к использованию и обращению с лабораторными животными.

**5. Раздел «Результаты»** должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. Важно, чтобы проиллюстрированная информация не дублировала уже приведенную в тексте. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

Представленные в статье результаты желательно сопоставить с предыдущими работами в этой области как автора, так и других исследователей. Такое сравнение дополнительно раскроет новизну проведенной работы, придаст ей объективности.

Формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте.

6. В разделе **«Обсуждение»** полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

7. **Заключение.** Должны быть четко сформулированы выводы и в сжатом виде отразить основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. Выводы необходимо сопоставить с целями исследования.

8. **Литература** оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок, например: [1, 2].

В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. Желательно цитировать источники, опубликованные в течение последних 5-7 лет. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости.

Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников.

Редакция с целью максимального снижения неполноты или неточности информации в приводимых пристатейных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок и сама оформляет References (литературу на английском языке) в формате Vancouver.

9. **Таблицы, иллюстрации и рисунки** должны быть набраны в отдельном файле, через один интервал, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Убедитесь, что каждая таблица и рисунок процитированы в тексте. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Непосредственно в таблицах (в заголовках строк или столбцов) или в их названии указывается, какие статистические показатели приводятся.

Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы, выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате .xls, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различный характер линий.

---

Подписано в печать 15.06.2021 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ.л. 14,18.

Тираж 200 экз. Заказ

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Лицензия ЛП № 02330/453 от 30.12.2013.

Адрес: пр-т Фрунзе, 27, г. Витебск, Республика Беларусь, 210009.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.