

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»

БГМУ

в авангарде медицинской науки и практики

Рецензируемый ежегодный сборник
научных трудов

Выпуск 13

Основан в 2011 году

*Под редакцией ректора члена-корреспондента
Национальной академии наук Беларуси,
доктора медицинских наук, профессора С. П. Рубниковича,
проректора по научной работе доктора медицинских наук,
профессора В. А. Филонюка*

В двух томах

Том 2

Минск
2023

БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рецензир. ежегод. сб. науч. тр. : в 2 т. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубникович, В. А. Филонюк. — Минск : ИВЦ Минфина, 2023. — Вып. 13. — Т. 2 : Фундаментальная наука — медицине. Профилактическая медицина. — 256 с. : табл., ил.

В сборнике представлены результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований и наблюдений, проводимых в БГМУ, других государственных медицинских, фармацевтических научных организациях Республики Беларусь, Российской Федерации в медицинской, биологической, фармацевтической отраслях науки: внутренние и инфекционные болезни, эпидемиология и гигиена, кардиология, акушерство и гинекология, психиатрия, неврология и нейрохирургия, общая патология, хирургия, онкология, педиатрия, стоматология, травматология и ортопедия, военная медицина, фармация и фармацевтика, медицинское и фармацевтическое образование.

Освещаемые результаты научных достижений будут интересны и полезны для профессорско-преподавательского состава, аспирантов и докторантов, клинических ординаторов, студентов медицинских и фармацевтических учреждений высшего образования, широкого круга научных работников и специалистов, работающих в областях теоретической и практической медицины, фармации.

Сборник включен в перечень научных изданий, утвержденных приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь, для опубликования результатов диссертационных исследований (медицинские науки).

Редакционная коллегия:

главный редактор – чл.-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. С. П. Рубникович;
заместитель главного редактора – д-р мед. наук, проф. В. А. Филонюк;
секретарь редколлегии – канд. техн. наук Г. А. Жалейко

Члены редакционной коллегии:

д-р мед. наук, проф. *Н. А. Бизунок*; д-р мед. наук, проф. *В. Г. Богдан*; чл.-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. *Ф. И. Висмонт*; д-р мед. наук, проф. *А. И. Волотовский*; д-р мед. наук, проф. *Ю. М. Гаин*; д-р мед. наук, проф. *В. Н. Гапанович*; чл.-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. *М. А. Герасименко*; д-р биол. наук, проф. *Н. С. Гурина*; д-р мед. наук, проф. *Т. А. Имшенецкая*; д-р мед. наук, проф. *С. Л. Кабак*; чл.-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. *И. А. Карпов*; д-р мед. наук, проф. *В. С. Камышиников*; д-р мед. наук, проф. *Н. Д. Коломиец*; канд. хим. наук, доц. *Ф. Ф. Лахвич*; д-р мед. наук, проф. *Н. П. Митьковская*; д-р мед. наук, проф. *И. Н. Мороз*; д-р мед. наук, проф. *Т. В. Мохорт*; д-р мед. наук, проф. *М. С. Пристром*; д-р мед. наук, проф. *А. В. Прохоров*; д-р мед. наук, проф. *М. И. Римжа*; д-р мед. наук, проф. *О. Н. Романова*; канд. мед. наук, проф. *И. В. Романовский*; акад. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. *О. О. Руммо*; д-р мед. наук, проф. *О. А. Скугаревский*; д-р мед. наук, проф. *А. В. Солнцева*; д-р биол. наук, проф. *А. Н. Стожаров*; д-р мед. наук, проф. *В. В. Строгий*; д-р мед. наук, проф. *А. Д. Таганович*; акад. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. *С. И. Третьяк*; д-р мед. наук, проф. *А. С. Федулов*; д-р биол. наук, доц. *В. В. Хрусталева*; д-р фарм. наук, проф. *В. М. Царенков*; канд. мед. наук, доц. *Т. Л. Шевела*; канд. мед. наук, доц. *И. П. Щербинская*

Рецензенты:

канд. хим. наук, доц. *В. Н. Беляцкий*; канд. мед. наук, доц. *Т. С. Борисова*; канд. хим. наук, доц. *Т. И. Борщевская*; д-р мед. наук, доц. *А. В. Бутвиловский*; канд. мед. наук, доц. *Л. Н. Васильева*; чл.-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. *Ф. И. Висмонт*; канд. мед. наук, доц. *А. В. Глинник*; канд. мед. наук, доц. *С. В. Глинник*; канд. мед. наук, доц. *Ф. А. Горбачев*; канд. мед. наук, доц. *С. С. Грачев*; д-р мед. наук, проф. *Д. Е. Данилов*; канд. мед. наук, доц. *И. И. Довгалевиц*; канд. мед. наук, доц. *В. И. Дорошевич*; д-р мед. наук, проф. *М. Л. Доценко*; канд. мед. наук, доц. *В. Л. Евтухов*; д-р мед. наук, проф. *С. В. Жаворонок*; д-р мед. наук, проф. *С. Л. Кабак*; канд. мед. наук, доц. *Т. И. Каленчиц*; канд. мед. наук, доц. *Т. В. Качан*; канд. мед. наук, доц. *Е. Н. Кириллова*; канд. хим. наук, доц. *Н. Н. Ковганко*; канд. мед. наук, доц. *Ж. И. Кривошеева*; канд. мед. наук, доц. *И. И. Ленкова*; канд. мед. наук, доц. *Л. Н. Ломать*; канд. мед. наук, доц. *Е. В. Максимович*; канд. мед. наук, доц. *Л. А. Малькевич*; канд. мед. наук, доц. *В. А. Маргунская*; д-р мед. наук, проф. *Л. Ф. Можейко*; д-р мед. наук, проф. *Т. В. Мохорт*; д-р мед. наук, проф. *В. А. Переверзев*; канд. мед. наук, доц. *В. А. Прилуцкая*; канд. мед. наук, доц. *И. П. Семёнов*; канд. мед. наук, доц. *И. М. Семченко*; канд. мед. наук, доц. *Г. В. Ситник*; д-р мед. наук, проф. *В. В. Строгий*; д-р мед. наук, проф. *В. А. Филонюк*; д-р мед. наук, доц. *И. М. Хмара*; д-р биол. наук, доц. *В. В. Хрусталева*; д-р мед. наук, проф. *В. П. Царев*; канд. биол. наук, доц. *Ж. Ф. Циркунова*; д-р мед. наук, проф. *Н. В. Шаковец*; канд. мед. наук, доц. *Т. Л. Шевела*

Ответственные за выпуск – *В. А. Филонюк, И. П. Щербинская*

MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF BELARUS
BELARUSIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

Advances in medicine
and medical sciences: collection
of Belarusian
state medical university

Peer-reviewed annual collection
of scientific papers

Issue 13

Published since 2011

*Edited by rector Corresponding member of the National Academy
of Sciences of Belarus, MD, Ph.D DSc., prof. S. P. Rubnikovich
and vice-rector for scientific work MD, Ph.D. DSc., prof. V. Filanyuk*

In two volumes

Volume 2

Minsk
2023

Editors & Board:

Editor-in-chief S. P. Rubnikovich, Corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus,
MD, Ph.D. DSc., prof.;
Deputy Editor-in-chief V. Filanyuk, MD, Ph.D. DSc., prof.;
Executive Secretary – G. A. Zhaleika, Ph.D. tech. sciences

Editorial Advisory Board:

N. A. Bizunok, MD, Ph.D. DSc., prof.; *V. G. Bogdan*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *F. I. Vismont*, Corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, MD, Ph.D. DSc., prof.; *A. I. Volotovskii*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *Y. M. Gayin*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *V. N. Gapanovic*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *M. A. Gerasimenko*, Corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, MD, Ph.D. DSc., prof.; *N. S. Gurina*, Ph.D. DSc., prof.; *T. A. Imshenetskaya*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *S. L. Kabak*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *I. A. Karpov*, Corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, MD, Ph.D. DSc., prof.; *V. S. Kamyshnikov*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *N.D. Kolomiets*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *T. T. Lakhvich*, Ph.D., Associate prof.; *N. P. Mitkovskaya*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *I. N. Moroz*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *T. V. Mohort*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *M. S. Pristrom*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *M. I. Rimzha*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *O. N. Romanova*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *I. V. Romanovsky*, Ph.D. DSc., prof.; *O. O. Rummo*, academician of the National Academy of Sciences of Belarus, MD, Ph.D. DSc., prof.; *O. A. Skugarevsky*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *A. V. Solntseva*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *A. N. Stozharov*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *V. V. Strogij*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *A. D. Tahanovich*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *S. I. Tretyak*, academician of the National Academy of Sciences of Belarus, MD, Ph.D. DSc., prof.; *A. S. Fedulov*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *V. V. Khrustalev*, MD, Ph.D., DSc., Associate prof.; *V. M. Tsarenkov*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *T. L. Shevela*, Ph.D., Associate prof.; *I. P. Shcherbinskaja*, Ph.D., Associate prof

Issue editor – *V. Filanyuk, I. P. Shcherbinskaja*

Advances in Medicine and Medical Sciences is a peer-reviewed, international, scientific collection that publishes full-length articles in the field of medical sciences: internal and infectious diseases, epidemiology and hygiene, cardiology, obstetrics and gynecology, psychiatry, neurology and neurosurgery, general pathology, surgery, oncology, pediatrics, dentistry, traumatology and orthopedics, pharmacology, pharmacy and pharmaceutical sciences, military medicine, didactics of medical and life science disciplines.

Collection presents the results of fundamental and applied researches contributing significantly to a variety of medical sciences and applied medicine and will be interesting to academics and students.

Peer-reviewed journal welcomes original research articles on current advances in life sciences, preclinical and clinical medicine, and related disciplines.

Collection is included in the list of scientific journals approved by order of the Higher Attestation Commission of the Republic of Belarus for the publication of the results of scientific researches in the field of medical sciences.





Фундаментальная наука — медицине



Профилактическая медицина



**Фундаментальная
наука — медицине**

**Fundamental
science — for medicine**



УДК 616.441-008.64-092.4

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ГИПОПАРАТИРЕОЗА

*Ахмад Ю. А.¹, Большов А. В.¹, Неровня А. М.¹, Михальчук А. Л.², Ходосовская Е. В.¹,
Колесникова Т. С.¹, Буравский А. В.¹, Романович А. В.¹, Макаревич Ж. А.¹,
Ращинский С. М.^{1,3}, Брашевец Д. Н.³*

*¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

²Институт биоорганической химии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь;

*³Учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Гипопаратиреоз в современной эндокринологии остается актуальной проблемой, в структуре которой превалирует послеоперационный вариант патологии. Заболевание существенно снижает качество жизни пациентов, может приводить к острым жизнеугрожающим состояниям (асфиксия, тетания), поражению органов и систем организма из-за нарушения кальций-фосфорного обмена и инвалидизации достаточно молодой группы трудоспособного населения. Необходимость поиска новых эффективных методов лечения требует создания модели патологии в эксперименте. На сегодняшний день существует несколько вариантов модели гипопаратиреоза у лабораторного животного, которые имеют свои преимущества и недостатки. В статье представлена методика операционной техники с использованием эндогенной флюоресценции для улучшения результатов паратиреоидэктомии и получения воспроизводимой стандартизированной экспериментальной модели гипопаратиреоза у крыс породы Wistar.

Ключевые слова: гипопаратиреоз, паратгормон, гипокальциемия, экспериментальная модель, 5-аминолевулиновая кислота, 5-АЛК, эндогенная флюоресценция, крысы Wistar.

Введение. Гипопаратиреоз (ГПТ) — это клиничко-лабораторный симптомокомплекс, развивающийся в результате снижения функции или отсутствия паращитовидных желез (ПЩЖ) и продукции паратиреоидного гормона (ПТГ) или нарушения биологического действия ПТГ, проявляющийся гипокальциемией, нарушениями нервно-мышечной проводимости, развитием остеопении/остеопороза и комплексными трофическими изменениями в организме.

Хронический (перманентный) гипопаратиреоз (продолжительностью более 6 месяцев) [1] является существенной проблемой современной эндокринологии. Заболеваемость ГПТ не уменьшается и в структуре патологии превалирует послеоперационный вариант, что сопряжено с увеличением частоты заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). При этом рак щитовидной железы по количеству новых случаев в год занимает 9-е место среди всех онкологических заболеваний в мировой статистике [2], а в Республике Беларусь общий прирост

числа новых случаев заболеваний раком щитовидной железы за 10 лет составил 21,1 % [3]. Отсутствует утвержденная заместительная гормонотерапия для данного заболевания. Лекарственная терапия является пожизненной и при неправильной дозировке препаратов может приводить к развитию патологии других органов и систем из-за нарушения кальций-фосфорного обмена (катаракта, нефролитиаз, нефрокальциноз, хроническая болезнь почек, кальцификация базальных ганглиев головного мозга, паркинсонизм). В свою очередь разработка более эффективных методов лечения ГПТ позволит вернуть к нормальному образу жизни и избежать утраты трудоспособности большой группы достаточно молодой части населения.

Большинство новых методов лечения проходят предварительно испытания еще до этапа клинических исследований. Это диктует необходимость создания модели заболевания в эксперименте у лабораторных животных или в культуре клеток.

В литературе известно несколько подходов к созданию модели ГПТ. Самым простым является хирургическое удаление паращитовидных желез у лабораторного животного под контролем зрения [4]. Однако указанный способ может быть выполнен только на достаточно крупных животных (кролики, собаки), у которых хорошо выражена сосудистая ножка паращитовидной железы, проходящая вне паренхимы щитовидной железы. Такая методика технически не применима для мелкого лабораторного животного (крысы) ввиду размеров животного и особенностей анатомического строения: щитовидная железа с паращитовидными железами формирует единый органокомплекс, что определяет невозможность выделения и лигирования паращитовидных сосудов.

Известен способ моделирования экспериментального гипопаратиреоза у крыс путем электрокоагуляции паращитовидной железы [5]. После выделения щитовидной железы и визуализации в толще ее ткани паращитовидных желез производится их диатермокоагуляция. Однако интраоперационно трудно достоверно контролировать объем поврежденной ткани паращитовидной железы, что может привести к гипертрофии сохранившихся участков в послеоперационном периоде и, как следствие, нормализации уровня паратгормона. Таким образом, предложенный способ не позволяет получить достоверную стандартизированную модель гипопаратиреоза. Также стоит отметить летальность животных, которая в первые сутки

после операции составляла 10–15 %. Это обусловлено повреждением ткани щитовидной железы и развитием тиреоидита.

Существует способ хирургического удаления паращитовидных желез у крыс под контролем зрения и использованием микрохирургической техники путем выполнения тотальной паратиреоидэктомии с одномоментной резекцией участка ткани щитовидной железы и последующим нанесением на раневую поверхность медицинского клея «Сульфакрилат» [6]. Приведенный метод не всегда позволяет удалить все паращитовидные железы у лабораторного животного, так как они могут располагаться в толще ткани щитовидной железы, что затрудняет их точную визуализацию и требует выполнения симультанной геми- или тотальной тиреоидэктомии для достижения поставленной задачи (перманентного гипопаратиреоза). Также может наблюдаться вариабельность числа паращитовидных желез (обычно их две) и их расположения [7]. Выполнение субтотальной паратиреоидэктомии при наличии aberrантных паращитовидных желез может привести к гиперплазии последних, что не позволит достичь целевой стандартизированной экспериментальной модели.

Некоторые исследователи с целью улучшения интраоперационной визуализации паращитовидных желез у животного применяли метод флуоресценции [8–11]. Для этого использовалась 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК), которая является одним из предшественников гема — небелкового компонента гемоглобина (рисунок 1).

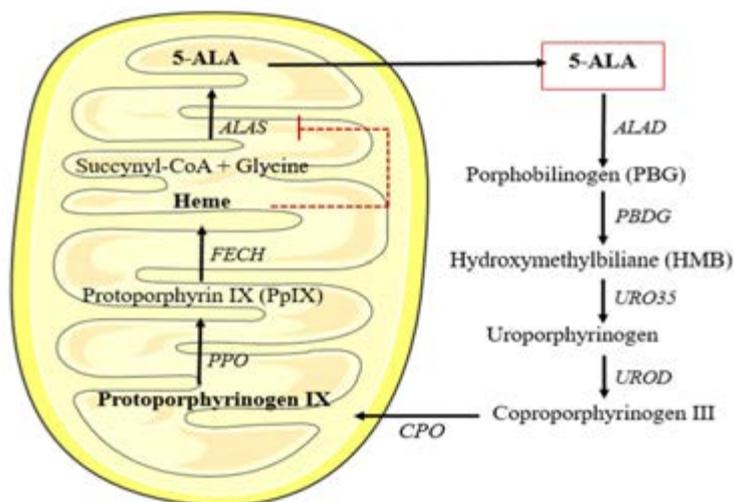


Рисунок 1 — Схема биосинтеза гема

При введении экзогенной 5-АЛК происходит гиперпродукция протопорфирина IX, последнего прекурсора в цепочке биосинтеза гема, который накапливается в парашитовидных железах в большей степени, нежели в других тканях органов шеи [8, 9]. При освещении ксеноновым источником света (длина волны 380–440 нм) протопорфирин IX испускает красную флуоресценцию [8, 10].

Таким образом, каждая из приведенных моделей ГПТ имеет свои преимущества и недостатки, что послужило основанием для разработки другого подхода к воспроизведению модели гипопаратиреоза в экспериментальном исследовании.

Цель работы — разработка способа моделирования послеоперационного гипопаратиреоза у лабораторных крыс, применение которого позволит удалять все парашитовидные железы животного с минимальной интраоперационной травмой.

Материалы и методы. Экспериментальная работа проводилась в виварии УО «Белорусский государственный медицинский университет». Исследование одобрено этическим комитетом БГМУ. Условия содержания лабораторных животных соответствовали Ветеринарно-санитарным правилам по приему, уходу и вскрытию подопытных животных в вивариях научно-исследовательских институтов, станциях, лабораториях, учебных заведениях, а также в питомниках, утвержденным постановлением Министерства сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь от 21 мая 2010 г. № 63.

Модель — это система, исследование которой служит средством получения информации о другой системе (патологическом процессе). В своей работе мы придерживались следующих требований к экспериментальной модели:

1. Адекватность — это соответствие модели реальному патологическому процессу. Поэтому была использована хирургическая острая экцизия парашитовидных желез у лабораторного животного, так как это полностью воспроизводит патологический процесс в организме пациента.

2. Точность — это степень совпадения полученных в процессе моделирования результатов с заранее установленными. За

основу были взяты клиническая картина и лабораторные показатели у пациентов с послеоперационным ГПТ.

3. Воспроизводимость — экспериментальная модель должна быть достаточно легко воспроизводимой. Для достижения этого требования был использован опыт зарубежных коллег по применению эндогенной флуоресценции.

4. Контролируемость — оценивались уровень паратгормона и общего кальция крови, а также гистологическая верификация операционного материала.

5. Целесообразная экономичность — это когда точность полученных результатов и общность решения поставленной задачи уязвываются с затратами на моделирование. Оценивались не только финансовые затраты, но и время на создание модели, что актуально для хронического эксперимента, а также использование оптимального количества лабораторных животных.

Для проведения эксперимента отбирались здоровые крысы-самцы породы Wistar массой более 250 г, находившиеся на стандартном питании. Всего на этапе разработки модели послеоперационного гипопаратиреоза было прооперировано 40 крыс. На двух животных был проведен острый эксперимент, основными задачами которого являлись уточнение анатомических особенностей щитовидной и парашитовидных желез крыс, а также отработка рационального хирургического доступа к этим органам.

Остальные 38 животных были разделены на четыре группы:

1) контрольная группа (здоровые животные, которым производился забор крови для определения референтных значений ПТГ и общего кальция крови);

2) исследуемая группа 1 (выполнялось удаление комплекса щитовидная железа-парашитовидные железы с использованием микрохирургической техники);

3) исследуемая группа 2 (выполнялось билатеральное удаление парашитовидных желез с использованием микрохирургической техники);

4) исследуемая группа 3 (животным вводили АЛК, затем выполняли билатеральное удаление парашитовидных желез с использованием микрохирургической техники и интраоперационной флуоресценции).

Животным из исследуемой группы 1 оперативное вмешательство выполнялось в следующем порядке. Метод анестезии: внутрибрюшинное введение 1%-го раствора Тиопентала натрия. Фиксация на операционном столике в положении на спине. Подготовка операционного поля путем сбривания шерсти на вентральной поверхности шеи лабораторного животного, обработка раствором антисептика. Скальпелем выполнялся поперечный, слегка дугообразный разрез на передней поверхности шеи. После рассечения кожи, подкожной клетчатки и поверхностной мышцы шеи с поверхностной фасцией верхний лоскут отводился кверху и фиксировался при помощи швадержалки. Такая методика доступа позволяет оператору получить более широкое операционное поле, что облегчает последующую визуализацию структур шеи с минимальной травматизацией тканей лабораторного животного. Поочередно тупым и острым путем мобилизовались слюнные железы в бессосудистой зоне между ними и отводились в стороны или вверх. Поочередно тупым и острым путем разделялись грудино-подъязычные и грудино-щитовидные мышцы по срединной линии и отводились на держалках в верхних третях в стороны для лучшей визуализации гортани, трахеи и щитовидной железы. При помощи операционного микроскопа МБС-2 (увеличение в 2–6 раз) более детально визуализировались и точно препарировались боковые поверхности обеих долей щитовидной железы, по возможности визуализировались паращитовидные железы по вентральной поверхности верхней или средней трети долей щитовидной железы (рисунок 2).

После определения расположения ПЩЖ и оценки операционного поля на наличие aberrантных желез микрохирургическим пинцетом за капсулу подтягивалась доля щитовидной железы и поэтапно отсекалась микрохирургическими ножницами от щитовидного хряща в комплексе с паращитовидной железой. Временный гемостаз осуществлялся методом компрессии раневой поверхности стерильной марлевой салфеткой. Стабильный гемостаз достигался аппликацией на раневую поверхность гемостатической губки, что обуславливало его контролируемость и надежность. Операционная рана после вы-

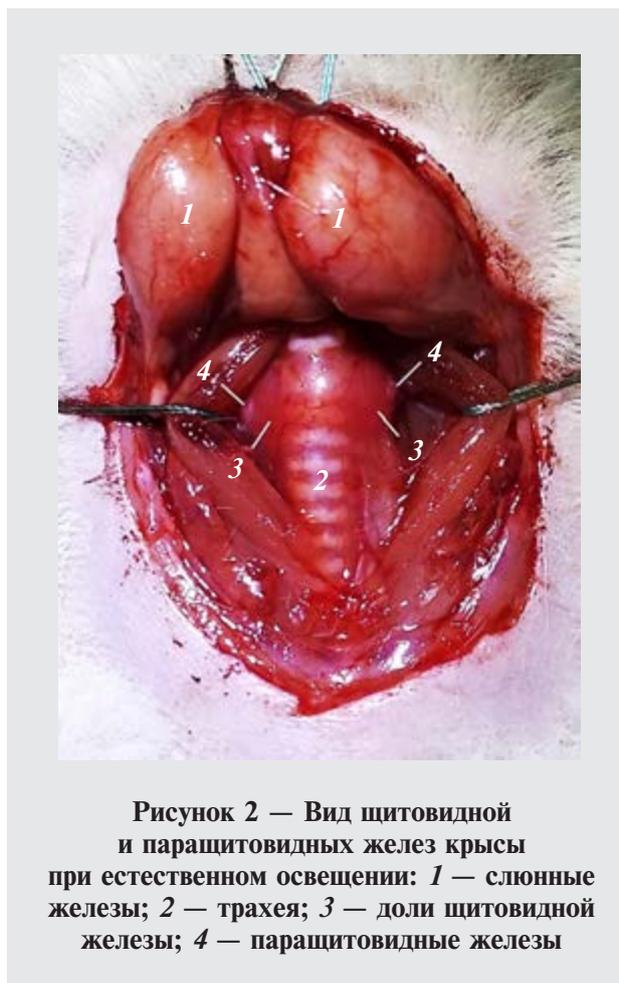
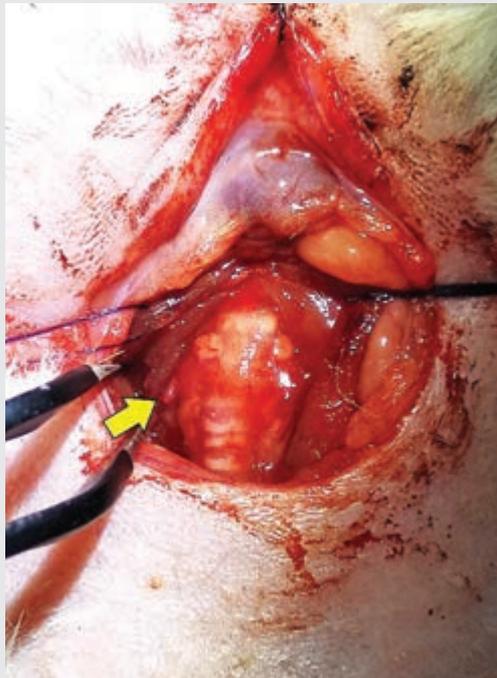


Рисунок 2 — Вид щитовидной и паращитовидных желез крысы при естественном освещении: 1 — слюнные железы; 2 — трахея; 3 — доли щитовидной железы; 4 — паращитовидные железы

полнения оперативного вмешательства послойно ушивалась.

У крыс исследуемой группы 2 подготовка операционного поля и доступ к щитовидным и паращитовидным железам осуществлялся по описанной выше методике. После определения расположения ПЩЖ и оценки операционного поля на наличие aberrантных желез микрохирургическим пинцетом за капсулу подтягивалась паращитовидная железа и отсекалась микрохирургическими ножницами с одномоментной резекцией по ее периферии 0,1 мм ткани щитовидной железы. При поверхностном расположении ПЩЖ порой удавалось удалить ее без резекции ткани щитовидной железы. При полном погружении паращитовидной железы в ткань доли щитовидной железы тотальная паратиреоидэктомия была возможна только с обязательной резекцией последней. Объем резекции доли щитовидной железы составлял от 30 до 50 %. По достижении временного

a



б

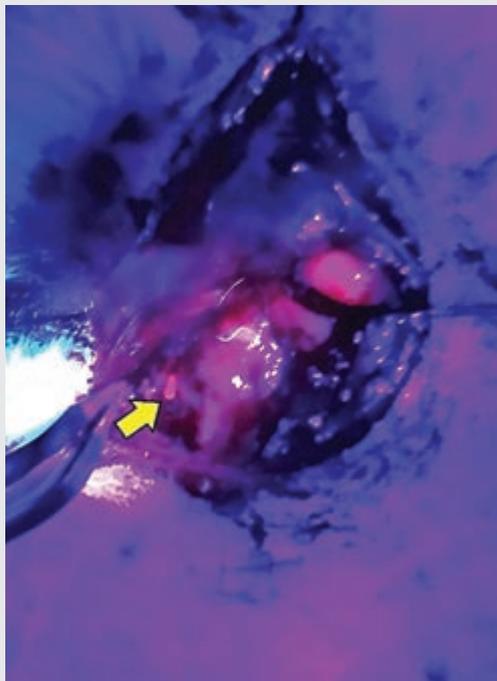


Рисунок 3 — Вид щитовидной и паращитовидных желез крысы при освещении белым (а) и фиолетовым (б) светом

гемостаза производился повторный осмотр операционного поля с целью контроля радикальности выполнения паратиреоидэктомии. Завершалось оперативное вмешательство, как описано выше.

Животным из исследуемой группы 3 за 30 мин до операции внутривенно вводилась 5-аминолевулиновая кислота в дозировке 150 мг/кг, разведенная в физиологическом растворе. Для предотвращения фототоксических реакций крысы помещались в затемненное помещение. Подготовка операционного поля и доступ к области гортани осуществлялись в описанном выше порядке. Через рассеивающую линзу в условиях полной темноты операционное поле освещалось источником света с длиной волны 405 нм (фиолетовый свет). Паращитовидные железы имели красную флуоресценцию, которая по интенсивности выше, чем у щитовидной железы и мышечной ткани [10, 11] (рисунок 3).

После определения расположения ПЩЖ и оценки операционного поля на наличие aberrантных желез паратиреоидэктомия выполнялась как описано выше в условиях освещения фиолетовым светом. Временный гемостаз и его контроль осуществлялся при освещении белым светом методом компрессии раневой поверхности стерильной марлевой салфеткой. Затем обязательно производился повторный осмотр операционного поля при освещении фиолетовым светом с целью контроля радикальности выполнения паратиреоидэктомии. Завершалось оперативное вмешательство как описано выше.

В послеоперационном периоде удаленный операционный материал подвергался гистологическому исследованию, а также проводился забор крови с последующей ее криоконсервацией для изучения уровня паратгормона и общего кальция.

Животные, включенные в исследуемые группы, выводились из эксперимента через 21 день после операции методом передозировки раствором Тиопентала натрия (сразу после взятия крови).

Результаты и их обсуждение. Первая проблема паратиреоидэктомии у крыс — это малый размер желез (менее 1 мм). На начальном этапе работы при проведении паратиреоидэктомии под контролем зрения без

применения микроскопической оптики (у 4 животных) было трудно обнаружить ПЩЖ, поскольку они были схожи с окружающими анатомическими образованиями (жировыми скоплениями около щитовидной железы) (рисунок 4).

Использование операционного микроскопа МБС-2 значительно облегчило процесс препарирования анатомических структур во время операции, но не решило проблему поиска и тотального удаления ПЩЖ в случае расположения последних в толще ткани щитовидной железы, что актуально у молодых крыс [6]. Применение эндогенной флуоресценции позволило улучшить визуализацию ПЩЖ в случаях расположения последних в толще долей щитовидных желез, а также контролировать радикальность удаления парашитовидных желез.

Для контроля эффективности полученной модели ГПТ оценивались следующие параметры: уровень ПТГ сыворотки крови; уровень кальция сыворотки крови; гистологическое исследование удаленного биоматериала; клинические проявления гипопаратиреоза.

При исследовании ПТГ крови крыс была обнаружена сильная, статистически значимая, корреляционная связь уровня ПТГ со сроками хранения сыворотки крови в замороженном виде. В то же время в группе,

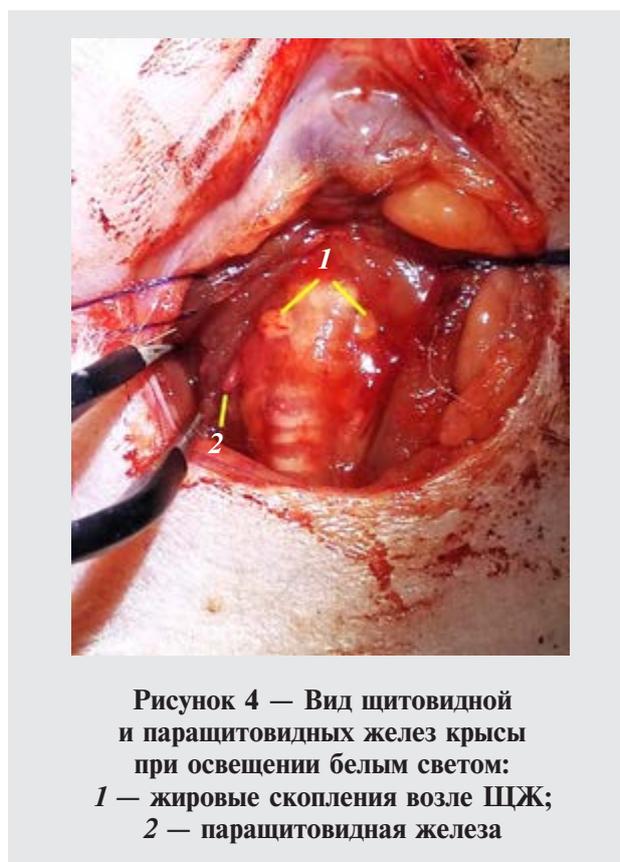


Рисунок 4 — Вид щитовидной и парашитовидных желез крысы при освещении белым светом:
1 — жировые скопления возле ПЩЖ;
2 — парашитовидная железа

где операция выполнена радикально, показатели паратгормона были ниже, чем в группе, где удалена только одна ПЩЖ (рисунок 5).

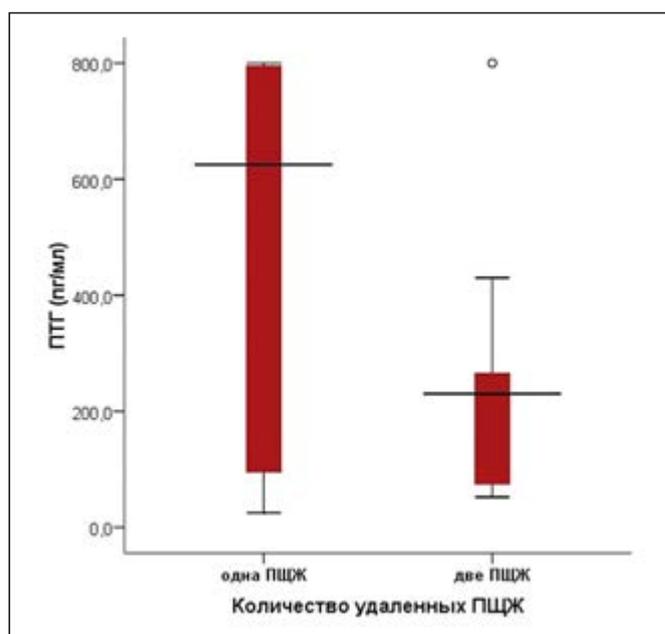


Рисунок 5 — Зависимость уровня ПТГ крови от радикальности паратиреоидэктомии

В таблице 1 представлены результаты сравнения групп по уровню общего кальция сыворотки крови. По этому показателю мож-

но косвенно судить о радикальности выполненной операции (для исследуемых групп 1, 2 и 3).

Таблица 1 — Сравнение групп по уровню общего кальция крови

Группа	<i>n</i>	Уровень общего кальция, ммоль/л	<i>H</i> -критерий Краскела – Уоллиса	<i>U</i> -критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони
Контрольная	6	2,09 [2,06–2,16]	<i>p</i> = 0,02	–
Исследуемая 1-я	10	1,56 [1,35–1,85]		<i>p</i> = 0,08
Исследуемая 2-я	4	2,13 [2,02–2,17]		<i>p</i> > 0,05
Исследуемая 3-я	10	1,53 [1,38–1,78]		<i>p</i> = 0,008

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ SPSS. Значения показателей представлены в виде *Me* [25–75], где *Me* — медиана, а межквартильный размах в виде 25-й и 75-й процентилей. Статистически значимыми различия считались при значении *p* < 0,05.

По результатам проведенного статистического анализа с апостериорным попарным сравнением с контрольной группой было выявлено, что статистически значимые отличия по уровню общего кальция были получены в

исследуемой группе 3 (удаление ПЩЖ с применением микрохирургической техники и АЛК).

Гистологическое исследование операционного материала (таблица 2) помогало контролировать количество удаленных ПЩЖ и их расположение. Из приведенных в таблице результатов видно, что использование метода интраоперационной флуоресценции с целью визуализации парашитовидных желез и контроля их полного удаления позволяет более радикально выполнить хирургическое вмешательство.

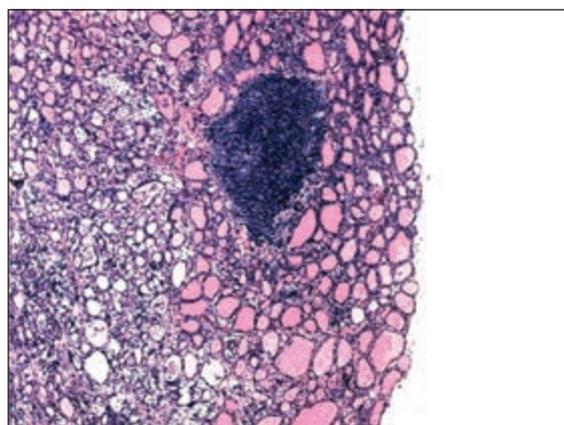
Таблица 2 — Сравнение групп по результатам гистологического исследования операционного материала

Исследуемая группа	<i>n</i>	Количество парашитовидных желез в гистологических препаратах			Критерий хи-квадрат
		не обнаружено	одна	две	
Первая	10	3	4	3	<i>p</i> = 0,07
Вторая	4	1	1	2	
Третья	10	0	3	7	

Было также установлено, что парашитовидные железы могут располагаться как на

поверхности доли щитовидной железы, так и в ее толще [6] (рисунок 6).

a



б

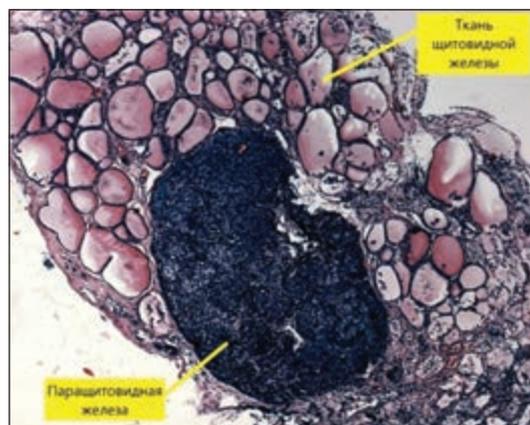


Рисунок 6 — Положение ПЩЖ в ткани доли ЩЖ: *a* — в толще ткани ЩЖ; *б* — на поверхности доли ЩЖ

На гистотопограмме представлена серия срезов гистологического материала

в виде комплекса доли ЩЖ и ПЩЖ (рисунок 7).

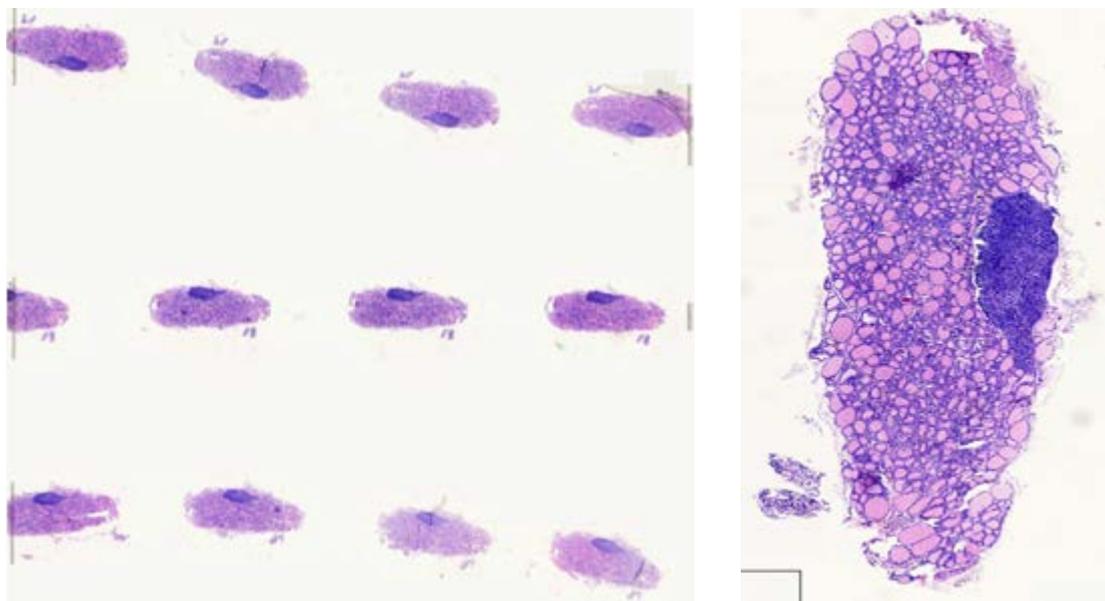


Рисунок 7 — Гистотопограмма предметного стекла с серией срезов комплекса доли ЩЖ и паращитовидной железы

Полученные результаты соответствовали данным научной литературы о том, что в норме имеется две паращитовидные железы у крыс [5, 6, 8].

Клинические проявления ГПТ при сохранении стандартного питания (Са 0,25 г/сут) отмечены не были, т. е. клиники судорог у животных в исследовании выявлено не было.

Заключение. Разработанная экспериментальная модель гипопаратиреоза соответствует всем предъявляемым к ней требованиям. Адекватность достигается хирургическим удалением ПЩЖ, что соответствует послеоперационному ГПТ. Воспроизводимость обеспечивается применением интраоперационной микроскопии и флуоресценции. Точность проверяется уровнем кальция

и паратгормона плазмы крови. Контролируемость интраоперационно обеспечивается эндогенной флуоресценцией, а после операции — уровнем кальция, ПТГ крови и морфологическим исследованием биоптата. Целесообразная экономичность — интраоперационная флуоресценция посредством точной визуализации ПЩЖ определяет использование рационального количества лабораторных животных. Таким образом, результат представленной операционной техники позволяет получить воспроизводимую контролируемую стандартизованную экспериментальную модель гипопаратиреоза с заданными свойствами, которая может быть использована для поиска путей улучшения хирургической коррекции данного заболевания.

Список цитированных источников

1. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями паращитовидных желез (взрослое население)» [Электронный ресурс] : утв. постановлением М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 21.06.2021 № 85. — Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/3КП_Диагностика_и_лечение_пациентов_с_заболеваниями_паращитовидных_желез_взр_нас_пост_МЗ_21062021_85.pdf. — Дата доступа: 11.05.2023.

2. World health organization. Cancer today [Electronic resource]. — Mode of access: <https://gco.iarc.fr/today/home>. — Date of access: 11.05.2023.

3. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных белорусского канцер-регистра за 2010–2019 гг. / А. Е. Океанов [и др.]; под ред. О. Г. Полякова. — Минск : РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2020. — 298 с.
4. Лопухин, Ю. М. Экспериментальная хирургия : монография / Ю. М. Лопухин. — М. : Медицина. — 1971. — 344 с.
5. Функционально-морфологическая характеристика почек и состояние антиоксидантной системы у крыс с экспериментальной гипокальциемией / И. Г. Джиоев [и др.] // *Фундаментальные исследования*. — 2013. — № 7. — С. 301–304.
6. Паратиреоидэктомия у крыс с использованием микрохирургической техники и медицинского клея Сульфакрилат / А. В. Аюшеева [и др.] // *Вестник РАМН*. — 2015. — № 3. — С. 320–327.
7. Two Techniques to Create Hypoparathyroid Mice: Parathyroidectomy Using GFP Glands and Diphtheria-Toxin-Mediated Parathyroid Ablation / R. Bi [et al.] // *J. of Visualized Experiments*. — 2017. — № 3. — С. 271–277.
8. Intraoperative Fluorescence Visualization of the Parathyroid Gland in Rats / J. Gahlen [et al.] // *Endocrinology*. — 2001. — № 11 — С. 5031–5034.
9. Fluorescent Detection of Rat Parathyroid Glands via 5-Aminolevulinic Acid / Scott A. Asher [et al.] // *The Laryngoscope*. — 2008. — Т. 118. — С. 1014–1018.
10. Kinetics of intraoperative fluorescence diagnosis of parathyroid glands / Ruediger L. Prosst [et al.] // *European J. of Endocrinology*. — 2004. — Т. 150 — С. 743–747.
11. Standardization of A Physiologic Hypoparathyroidism Animal Model / S.Y. Jung [et al.] // *PLOS ONE*. — 2016. — № 3. — С. 13.

Experimental model of hypoparathyroidism

*Akhmad Y. A.¹, Bolshov A. V.¹, Nerovnyya A. M.¹, Mikhalchuk A. L.², Khodosovskaya E. V.¹,
Kolesnikova T. S.¹, Buravsky A. V.¹, Romanovich A. V.¹, Makarevich Zh. A.¹,
Rashchinsky S. M.^{1,3}, Brashevets D. N.³*

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

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

³City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Republic of Belarus

Hypoparathyroidism remains a topical problem in modern endocrinology, in the structure of which the postoperative variant of the pathology prevails. The disease significantly reduces the quality of patient's life, can lead to acute life-threatening conditions (asphyxia, tetany), damage to organs and body systems due to impaired calcium-phosphorus metabolism and disability of a young group of the population. The need to search for new effective methods of treatment requires the creation of a pathology model in the experiment. To date, there are several variants of the model of hypoparathyroidism in a laboratory animal, which have their own advantages and disadvantages. The article presents an operating technique using endogenous fluorescence to improve the results of parathyroidectomy and obtain a reproducible standardized experimental model of hypoparathyroidism in Wistar rats.

Keywords: hypoparathyroidism, parathyroid hormone, hypocalcemia, experimental model, 5-aminolevulinic acid, 5-ALA, endogenous fluorescence, rats Wistar.

Поступила 19.06.2023

УДК 617.753.2-06:617.731-007.23

НАКЛОННЫЙ ДИСК ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА КАК КРИТЕРИЙ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МИОПИИ

Гусева Ю. А.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. С помощью оптической когерентной томографии проанализированы особенности наклонной конфигурации диска зрительного нерва (ДЗН) в 144 глазах пациентов с миопией. В результате исследования установлено, что наклон ДЗН, выявленный в 27,63 % случаев, отражает структурные изменения глазного яблока при прогрессировании миопии: уменьшение горизонтальных диаметров ДЗН и экскавации ДЗН; формирование зоны перипапиллярной атрофии с тенденцией к истончению слоя нервных волокон сетчатки, расположение которой зависит от направления наклона ДЗН: темпорально/назально в вертикально-наклонных ДЗН, снизу/сверху от ДЗН — при горизонтально-наклонных ДЗН. Полученные данные обуславливают необходимость использования отдельных нормативных баз данных для пациентов, глаза которых имеют наклон ДЗН.

Ключевые слова: наклон диска зрительного нерва, оптическая когерентная томография, миопия, слой нервных волокон сетчатки, перипапиллярная атрофия.

Введение. Распространенность близорукости (миопии) в странах Восточной и Юго-Восточной Азии достигает 80–90 % населения, преобладая среди молодых людей, причем из них до 10 % страдают близорукостью высокой степени [1]. Близорукость высокой степени, определяемая как аномалия рефракции $< -6,00$ диоптрий (D) и аксиальной длиной глазного яблока $\geq 26,5$ мм, связана с различными структурными изменениями глаза, включая растяжение сетчатки и склеры, а также деформации диска зрительного нерва (ДЗН).

Наклон ДЗН — вторая по распространенности структурная деформация ДЗН, после перипапиллярной атрофии (ППА), обнаруживаемая при миопии. Наклон ДЗН может обуславливать тенденцию к изменению толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), к потере аксонов зрительного нерва и в конечном итоге — к развитию глаукоматозного поражения, необратимому ухудшению зрения и даже слепоте. В связи с этим изменения морфологии ДЗН при близорукости вызывают трудности в диагностике глаукомы и мониторинге этих заболеваний, обуславливая одну из диагностических дилемм в офтальмологической практике [2]. Поиск критериев прогрессирования миопии пред-

ставляет интерес с точки зрения его прогнозирования.

Цель работы — с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) проанализировать особенности наклонной конфигурации диска зрительного нерва (ДЗН) в качестве критерия прогрессирования близорукости.

Материалы и методы. Изучены 144 глаза 72 пациентов в возрасте от 9 до 57 лет (средний возраст $28,21 \pm 0,98$ лет) с близорукостью разной степени. Всем пациентам было проведено общепринятое офтальмологическое обследование, включая визометрию, офтальмоскопию, биомикроскопию, авторефрактометрию, биометрию, а также ОКТ. На основании различий в осевой длине, передне-задней оси (ПЗО) глаза были разделены на 4 группы: 0 ($n = 10$) — без аксиальной элонгации с ПЗО < 24 мм (медиана 23,70); I ($n = 56$) — с величиной ПЗО 24–25 мм (медиана 24,70), II ($n = 46$) — ПЗО 25–26 мм (медиана 25,26), III ($n = 32$) — ПЗО > 26 мм (медиана 26,49). В выделенных нами группах глаз с наклонным и ненаклонным ДЗН сравнивали как стандартные, полученные на ОКТ, параметры ДЗН, так и наличие, степень выраженности хориоретинальной перипапиллярной атрофии (ППА), а также

расположение решетчатой пластинки (РП) склеры.

Статистическая обработка данных проведена с использованием статистических пакетов Statistica 10,0 for Windows, расчета коэффициентов корреляции Пирсона (r), Спирмена (ρ). При сравнении групп применяли критерий Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение. Для количественной оценки наклона ДЗН мы использовали индекс наклона диска зрительного нерва (ИН ДЗН), который определяли по величине соотношения минимального к максимальному диаметру ДЗН. Наклонным считали ДЗН при величине ИН менее 0,75. В нашем исследовании наклонные ДЗН встречались в 27,63 % (42) случаев, что согласуется с данными других исследователей [3]. В научной литературе описана вари-

бельная частота распространенности миопического наклона ДЗН в разных популяциях, что может быть в некоторой степени связано с разницей определения терминов наклона и поворота (вращения) ДЗН. По мнению ряда авторов, частота встречаемости наклона ДЗН колебалась от 0,4 до 57,4 %, в то время как поворот (вращение) ДЗН отмечен в 39,2–64,7 % случаев. Поворот ДЗН, обусловленный вращением ДЗН относительно сагиттальной оси, измеряют как угол между самой длинной осью ДЗН и вертикальной линией — перпендикуляром к линии, соединяющей центр ДЗН и центральной ямки. Диск зрительного нерва считается повернутым, если угол его отклонения составляет больше 15 градусов [4]. Полученные нами результаты сравнения наклонного и ненаклонного ДЗН приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Параметры, характеризующие глаза с наклонным и ненаклонным дисками зрительного нерва

Параметр диска зрительного нерва	Группа 1 (наклонный ДЗН)	Группа 2 (ненаклонный ДЗН)
Количество глаз, % (n)	27,63 % (42)	72,37 % (110)
Индекс наклона, min/max	0,74 ± 0,04	0,91 (0,86; 0,96)*
Sph, дптр	-3,50 (-6,50; -2,50)	-5,25 (-7,00; -3,50)*
Cyl, дптр	-0,75 (-1,00; -0,75)	-0,75 (-1,00; -0,50)*
Горизонтальный диаметр ДЗН, мм	1,19 (1,14; 1,32)	1,42 (1,30; 1,53)*
Горизонтальный диаметр экскавации, мм	0,59 ± 0,25	0,71 (0,53; 0,86)*
Соотношение вертикального и горизонтального диаметров ДЗН	1,35 (1,30; 1,41)	1,09 (1,02; 1,17)*
Соотношение вертикального и горизонтального диаметров экскавации	1,14 (1,04; 1,48)	0,94 (0,83; 1,13)*

* Достоверность различий в группах $p < 0,05$.

Наклонный ДЗН характеризуется уменьшением горизонтальных диаметров экскавации и ДЗН, а также различиями в увеличении соотношений диаметров ДЗН к диаметрам экскавации.

В нашем исследовании вертикально-наклонный ДЗН был обнаружен в 61,90 % (26), тогда как горизонтально-наклонный ДЗН — в 38,1 % (16) от всех наклонных ДЗН. Согласно данным научной литературы о патогенезе наклона ДЗН, его причиной может быть асимметричное удлинение глазного яблока и локальные различия в свойствах перипапиллярной склеры [3]. По мне-

нию авторов, формирование наклона и поворота ДЗН начинается в детском возрасте, достигая максимального прогрессирования в возрасте 7–9 лет. Согласно результатам ряда исследований, при осевом удлинении глазного яблока и при растяжении заднего полюса мембрана Бруха (МБ) смещается, оставляя головку ЗН относительно позади склерального отверстия, что проявляется «нависанием» МБ с носовой стороны ДЗН. Интерес представляет тот факт, что приведение глазного яблока также влияет на развитие наклона ДЗН. Во время приведения за счет увеличенной осевой длины глазного

яблока возрастает сила натяжения твердой оболочки зрительного нерва, связанной со склерой, что вызывает вращение ДЗН по вертикали. Горизонтально-наклонный ДЗН может быть результатом ротации ДЗН вокруг поперечной оси глаза в передне-заднем направлении. Растяжение темпорального края ДЗН, его наклон в темпоральную сторону относительно вертикальной оси, приводит к появлению вертикально-наклонного ДЗН [5].

Нами выявлена зависимость между осевой длиной глаза и ИН ($N = 13,98, p < 0,001$), а также определена тенденция к увеличению ИН при увеличении ПЗО до ее порогового значения 26,3 мм, после которого ИН уменьшался, и ДЗН становился более наклонным (рисунок 1). Полученные нами данные согласуются с результатами исследования других авторов, согласно которым увеличенная осевая длина глаза является значимым фактором риска наклона ДЗН [4].

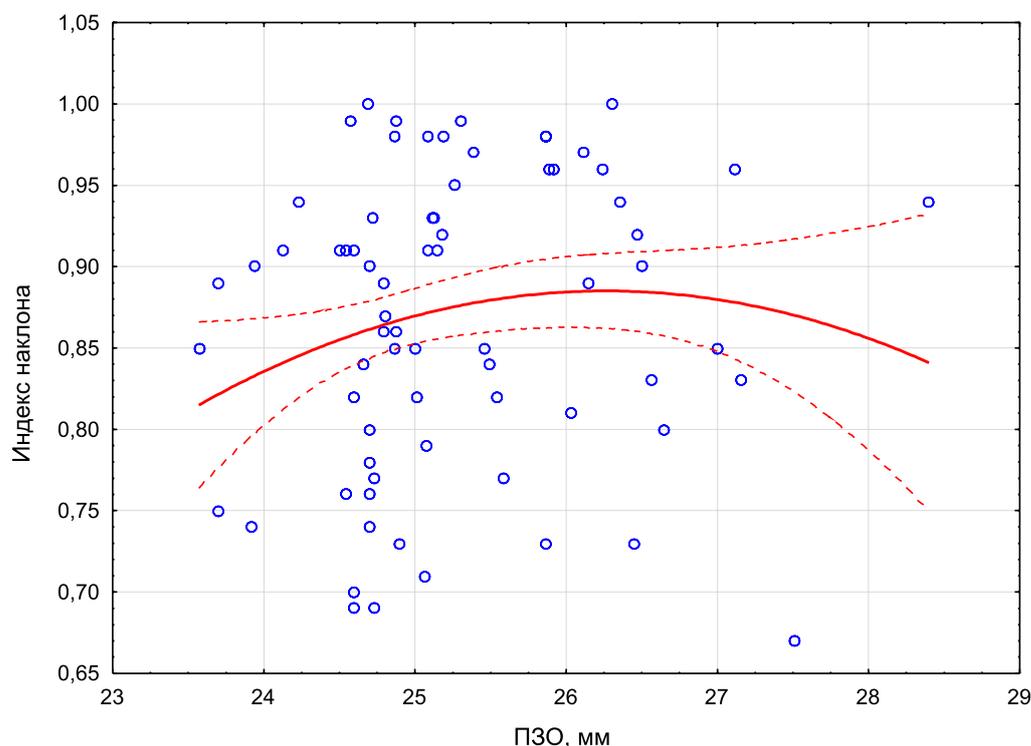


Рисунок 1 — Диаграмма рассеяния, демонстрирующая взаимосвязь индекса наклона и величины ПЗО глаза ($r = 0,12; p = 0,0159$)

Известно, что прогрессирование близорукости связано с деформацией склеры. Последняя в свою очередь обусловлена быстрым уменьшением синтеза склеральных гликозаминогликанов и пролиферацией клеток, что приводит к образованию задней стафиломы. Наклон ДЗН может приводить к деформации аксонов и нарушению аксоплазматического тока, что сопровождается расширением зоны ППА со стороны, соответствующей наклону [6]. Нами выявлено наличие в зоне ППА гамма-зоны, в проекции которой отсутствовал ретинальный пигментный эпителий (РПЭ) и МБ, но визуализировалась склера и

слой нервных волокон. Кроме этого, установлено, что по мере роста ПЗО также увеличивалась бета-зоны ППА (в которой отсутствовал РПЭ). Полученные нами данные подтверждают результаты других авторов [3].

Направление наклона (поворота) ДЗН связано с расположением бета-зоны ППА. Большее расстояние между отверстием в МБ и отверстием склерального канала, обнаруженное на ОКТ, которое соответствовало бета-зоне ППА, коррелировало с большим наклоном диска. По расположению зоны ППА можно определить направление наклона. Для горизонтально-наклонных ДЗН ха-

рактерно расположение зоны ППА снизу или сверху от ДЗН, в то же время вертикальный наклон ДЗН сопровождается расширением зоны ППА с темпоральной и/или назальной стороны [4]. Большой наклон и поворот ДЗН также были связаны с большей шириной гамма-зоны.

Миопический наклон ДЗН связан с повышенным риском развития дефекта СНВС. Наклон и вращение диска зрительного нерва может сопровождаться выпячиванием и перегибом нервных волокон сетчатки, а также нарушением аксоплазматического тока в связи с растяжением аксонов [1].

Нами выявлена прямая корреляционная связь ($p < 0,05$) между ИН ДЗН ($r = 0,47$, $p = 0,00083$) и толщиной СНВС в верхних сегментах ДЗН при увеличении ПЗО более 26 мм. Установлено, что уменьшение индекса сопровождается уменьшением толщины СНВС в верхних отделах ДЗН. Направление наклона диска также коррелировало с расположением дефекта СНВС. Наклон ДЗН в височном направлении сопровождался тенденцией к потере СНВС в верхне- и нижнетемпоральном отделах ДЗН, в то время как наклон диска вниз показал тенденцию к более выраженному истончению нижних отделов СНВС. Полученные нами данные согласуются с литературными о различиях распределения СНВС в глазах с наклонным и ненаклонным диском, а также о снижении толщины СНВС в верхнем квадранте ДЗН с наклоном в темпоральную сторону [2].

В результате изучения особенностей локализации РП склеры в зависимости от величины ПЗО, нами выявлена отрицательная корреляционная связь между величиной ПЗО глаза и глубиной расположения РП склеры ($r = -0,35$; $p = 0,017$). Непропорциональный рост между структурами глазного

яблока при его осевом удлинении вызывает смещение РП склеры. Край ДЗН выглядит приподнятым в направлении смещения РП, в то время как противоположная сторона ДЗН подвергается наибольшему растяжению с последующей деформацией РП и большим риском повреждения аксонов в этом месте. Установлено, что конфигурация РП отличалась в двух группах. В вертикально-овальных ДЗН РП залегала более глубоко в верхних отделах ДЗН, по сравнению с нижними. В горизонтально-овальных ДЗН, наоборот, РП более глубоко располагалась снизу. Смещение и структурные деформации РП склеры могут провоцировать деформацию аксонов при миопии.

Заключение. Таким образом, наклон ДЗН, выявленный в 27,63 %, отражает структурные изменения глазного яблока при прогрессировании миопии: уменьшение горизонтальных диаметров ДЗН и экскавации ДЗН. Формирование зоны ППА с тенденцией к истончению СНВС, расположение которой зависит от направления наклона ДЗН: темпорально/назально в вертикально-наклонных ДЗН, снизу/сверху от ДЗН — при горизонтально-наклонных ДЗН; смещение и структурные деформации РП склеры с тенденцией к ее более глубокому расположению — в верхних отделах вертикально-овальных ДЗН и в нижних отделах горизонтально-овальных ДЗН.

Взаимосвязь наклона ДЗН с дефектами РП склеры обуславливает предрасположенность к глаукоматозному повреждению аксонов ЗН при миопии, что затрудняет диагностику глаукомы в близоруких глазах.

Структурные и функциональные изменения глаз, вызванные наклоном ДЗН, диктуют необходимость использования отдельных нормативных баз данных для пациентов, глаза которых имеют наклон ДЗН.

Список цитированных источников

1. Morgan, I. Myopia / I. Morgan, K. Ohno-Matsui, S. Saw // Lancet. — 2012. — Vol. 379. — P. 1739–1748.
2. Jonas, J. Optic nerve head histopathology in high axial myopia / J. Jonas, K. Ohno-Matsui, S. Panda-Jonas // J. Glaucoma. — 2017. — Vol. 26. — P. 187–193.
3. Longitudinal changes of optic nerve head and peripapillary structure during childhood myopia progression on OCT: boramae myopia cohort study report 1 / M. Kim [et al.] // Ophthalmology. — 2018. — Vol. 125. — P. 1215–1223.
4. Chung, J. Correct calculation circle location of optical coherence tomography in measuring retinal nerve fiber layer thickness in eyes with myopic tilted discs / J. Chung, Y. Yoo // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 2011. — Vol. 52. — P. 7894–7900.

5. Optic disc and peripapillary changes by optic coherence tomography in high myopia / T. Pan [et al.] // *Int J. Ophthalmol.* — 2018. — Vol. 11. — № 5. — P. 874–880.

6. Lee, K. M. Lamina cribrosa configuration in tilted optic discs with different tilt axes: a new hypothesis regarding optic disc tilt and torsion / K. M. Lee, E. J. Lee, T-W. Kim // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 2015. — Vol. 56. — P. 2958–2967.

OPTIC DISC TILT AS A CRITERION OF MYOPIA PROGRESSION

Huseva Y. A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Optical coherence tomography was used to analyse the features of the tilted optic disc in 144 eyes of patients with myopia. As a result of the study, it was found that the optic disc tilt, detected in 27.63 % of cases, reflects structural changes in the eyeball with the progression of myopia: a decrease in the horizontal diameters of the optic nerve head (ONH) and cup of the optic nerve head; formation of a zone of peripapillary atrophy with a tendency to thinning of the layer of retinal nerve fibres, the location of which depends on the direction of the inclination of the ONH: temporally/nasally in vertically tilted optic discs, below/above from the ONH with horizontally tilted optic discs. The data obtained suggests it is necessary to use separate normative databases for patients whose eyes have an optic disc tilt.

Keywords: optic disc tilt, optical coherence tomography, myopia, retinal nerve fiber layer, peripapillary atrophy.

Поступила 16.06.2023

УДК 616.5-002.525.2:577.112.87:575.113

КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ГЛИКИРОВАНИЯ И ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА *AGER* В ПАТОГЕНЕЗЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Достанко Н. Ю.¹, Ягур В. Е.¹, Гончарова Р. И.², Снявская Е. С.²

¹ *Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

² *Государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Конечные продукты гликирования являются важным компонентом экзогенного и эндогенного происхождения, вовлеченным в патогенез многих хронических метаболических и воспалительных заболеваний, в том числе аутоиммунных, таких как системная красная волчанка. Конечные продукты гликирования обладают провоспалительным потенциалом, способствуют развитию патологического повреждения сосудов, хронической болезни почек. Их влияние на риск развития и прогрессирование заболеваний опосредуется сложным взаимодействием с рецептором к конечным продуктам гликирования, который существует в разных изоформах. Уровень и активность рецептора зависят от гена *AGER*, у которого описано порядка двадцати полиморфизмов с разной клинической значимостью. Нами изучена частота встречаемости однонуклеотидного полиморфизма rs1035798 гена *AGER* у женщин с системной красной волчанкой по сравнению с контрольной группой здоровых женщин-доноров и показана защитная роль минорного аллеля А полиморфизма rs1035798 *AGER* в отношении риска развития систем-

ной красной волчанки у женщин в белорусской популяции, что согласуется с данными других авторов по rs1035798 *AGER* при ревматоидном артрите.

Ключевые слова: конечные продукты гликирования, системная красная волчанка, *AGER*, rs1035798.

Введение. Конечные продукты гликирования или гликации (Advanced Glycation End products — AGE) представляют собой стабильные посттрансляционные модификации белков, а также липидов и нуклеиновых кислот с сахарами с образованием поперечно-сшитых агрегатов. Так, AGE могут быть пищевого и эндогенного происхождения, при повышении уровня глюкозы, при старении и многих хронических заболеваниях, связанных со старением, их образование увеличивается, и они обладают мощным провоспалительным потенциалом. Наиболее важными из них с количественной точки зрения являются гидроимидазолон (производное метилглиоксаля), N-карбоксиметил-лизин и глюкозепан, которые вносят существенный вклад в развитие хронической болезни почек. Ключевым предшественником AGE является дикарбонильный метаболит метилглиоксаля, а совокупность белков, восприимчивых к модификации метилглиоксалем, называют дикарбонильным протеомом. При клеточном протеолизе таких модифицированных белков глиоксалазой-1 в цитоплазме образуются аддукты и гликированные аминокислоты, которые выводятся почками. Подавление почечной глиоксалазы-1, снижение клубочковой фильтрации приводит к накоплению AGE в плазме, дикарбонильному стрессу и способствует развитию ХБП [1].

Многие исследователи подчеркивали значимость AGE у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). Было показано, что пациенты с СКВ имеют риск повышения процессов гликации и активации рецептора к конечным продуктам гликации, что может ухудшать течение болезни [2, 3]. Повышение уровня AGE ассоциировалось с ускоренным развитием атеросклероза при СКВ и снижением эластичности стенки мелких артерий [2].

Рецептор конечных продуктов гликирования (RAGE), связывающий AGE, является важным компонентом в системе поддержания гомеостаза и уровня воспаления, играет значимую роль в развитии ХБП, но его слож-

ное взаимодействие с AGE остается не полностью понятным. Описаны различные варианты или изоформы рецептора RAGE, имеющие разнонаправленное влияние на уровень воспаления, а также полиморфизмы в гене *AGER*, кодирующем RAGE, которые могут влиять на взаимодействие лиганд-рецептор (AGE-RAGE) или на уровне рецептора RAGE, кроме того, возможны изменения концентрации RAGE и AGE под влиянием различных причин. Все эти факторы могут вносить определенный вклад в развитие и прогрессирование многих метаболических заболеваний, связанных с воспалением (диабет, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистая патология), а также аутоиммунных воспалительных заболеваний. Вариации всех перечисленных составляющих могут существенно изменять и поддерживать воспалительную среду в организме человека и служить предиктором развития патологии сосудов [4, 5].

Было отмечено, что концентрации растворимого RAGE в сыворотке у пациентов с СКВ ниже, чем у здоровых лиц, что может приводить к более выраженному взаимодействию между AGE и мембранным RAGE. Например, в исследовании на мышах было показано, что растворимый RAGE может предупреждать активацию провоспалительных процессов. В группе пациентов с пролиферативным люпус-нефритом концентрации RAGE в сыворотке были значимо выше, чем в группе с непролиферативным нефритом. В группе с плохим ответом на иммуносупрессивную терапию уровень RAGE в сыворотке был ниже, чем в группе с хорошим ответом, т. е. низкие уровни RAGE в сыворотке могут служить независимым фактором риска субоптимального ответа на иммуносупрессивную терапию. Кроме того, полиморфизмы гена *AGER* могут быть ассоциированы с риском развития СКВ и люпус-нефрита [2].

Ген AGER — это ген, впервые описанный в 1994 г., который кодирует рецептор RAGE на поверхности клеток. Этот ген расположен на коротком плече 6 хромосомы в

положении бр21.3. Этот локус является также местом расположения главного комплекса гистосовместимости III и участвует в воспалительных и иммунологических реакциях. Ген полиморфный — было описано около 20 его полиморфизмов, в опубликованной литературе рассматриваются в основном следующие пять — rs2070600, rs1800624, rs1800625, rs184003 и 63bp делеция [5]. Было показано, что полиморфизмы в гене *AGER* связаны с риском развития СКВ, но не с вовлечением в процесс почек [6]. Так, например, в перекрестном исследовании, где проводили генотипирование у 97 пациентов с СКВ, 114 пациентов с люпус-нефритом и у 429 здоровых контрольных лиц было выявлено, что аллель С полиморфизма *RAGE* rs1800625, аллель Т полиморфизма rs1800624 и аллель G полиморфизма rs3134940 значимо чаще встречались при СКВ и люпус-нефрите. В течение первых двух лет лечения аллель С rs1800625, аллель А rs1800624 и аллель G rs3134940 гена *RAGE* значимо ассоциировались с более выраженной протеинурией и ухудшением функции почек при люпус-нефрите. Оба полиморфизма *RAGE* rs1800625 и rs1800624 значимо влияли на экспрессию гена *RAGE*, при этом аллель А rs1800624 приводил к меньшей экспрессии, снижая воспалительный ответ. Присутствие аллеля G в полиморфизме rs3134940 может приводить к увеличению оксидативного стресса и воспаления [2].

В опубликованной литературе имеются также единичные публикации по полиморфизму rs1035798 в третьем интроне гена *AGER*. Например, было показано, что данный полиморфизм является независимым фактором риска, ассоциированным с сердечно-сосудистой смертностью [7], а также были отмечены его ассоциации с ишемическим инсультом у женщин, средним диастолическим давлением за 24 ч и патологией мелких сосудов [5]. Кроме того, данный полиморфизм оказался в числе немногих маркеров главного комплекса гистосовместимости (МНС) III, помимо региона *DRB1*, полученных в результате исследования всего генома с использованием чипа Illumina 550K Beadchip, которые ассоциировались с риском А-ССР положительного ревматоидного артрита (РА) в исследовании случай-контроль, при этом данный полиморфизм был защит-

ным для риска развития РА (OR 0.7, 95% ДИ 0,55–0,89, $p = 0,0051$). III регион расположен между регионами I и II, содержит гены *HLA-A*, *HLA-B* и *HLA-C*, *DPA*, *DPB*, *DQA*, *DQB*, *DRA* и *DRB1* и не включает в себя гены, участвующие в представлении антигена. Некоторые гаплотипы МНС могут быть ассоциированы с определенными вариантами гена *AGER*. Так, в исследовании по ревматоидному артриту была показана ассоциация rs2070600 *AGER* с *HLA DRB1*0401* [5].

Цель работы — определить встречаемость полиморфизма rs1035798 гена *AGER* у женщин с СКВ в сравнении с контрольной группой лиц.

Материалы и методы. Исследование было проведено в рамках НТП Союзного государства «ДНК-идентификация», раздел «Молекулярно-генетическая оценка риска аутоиммунных заболеваний» на базе Минского Научно-практического центра (МНПЦ) хирургии, трансплантологии и гематологии и было одобрено этическим комитетом МНПЦ. Письменное информированное согласие на участие в исследовании было получено от всех пациентов с СКВ и лиц контрольной группы (здоровые доноры). Диагноз СКВ у всех женщин соответствовал классификационным диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, пересмотр от 1997 г.) [8].

Так, ДНК выделяли из образцов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции. Определение аллельного статуса по полиморфному локусу rs1035798 гена *AGER* осуществляли методом ПЦР в режиме реального времени с флуоресцентно мечеными TaqMan-зондами (Институт генетики и цитологии НАН Беларуси). Для оценки результатов и присвоения генотипов использовали программное обеспечение Bio-Rad CFX Maestro 1.0.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0. Значимость различий в распределении частот аллелей и генотипов в исследуемых выборках оценивали с помощью χ^2 критерия Пирсона, двухстороннего точного метода Фишера ($T_{M\Phi}$, p_{2-t}). Для оценки значимости тестов для прогноза вычисляли прогностическое отношение шансов (dOR/pOR), отношение правдоподобия положительного (LR^+) и отрицательного (LR^-) тестов с соответству-

ющими 95% ДИ. Кроме того, описательную статистику по генотипам и аллелям, тест на соответствие закону Hardy – Weinberg, различные модели наследования (кодминантную, доминантную, рецессивную, сверхдоминантную и лог-аддитивную) для данного полиморфизма, а также информационные критерии Akaike (AIC) и Bayesian (BIC) анализировали с помощью программного обеспечения SNPStats web tool [9].

Результаты и их обсуждение. В исследовании были включены 59 женщин с СКВ в возрасте от 21 до 72 лет (средний возраст составил 39,8 года 95% ДИ 36,6–43,1 года, медиана возраста 38,1 года) и 257 женщин кон-

трольной группы в возрасте от 18 до 63 лет (средний возраст — 38,1 года 95% ДИ 36,8–39,5 года, медиана возраста 37,4 года). Значимых различий в группах по возрасту выявлено не было (*U*-критерий Манна – Уитни, $p = 0,558$).

Соответствие распределения генотипов закону Hardy – Weinberg оценивали с помощью точного теста Фишера, при этом значимых отклонений для исследованного SNP в группе СКВ ($p = 1,0$) и контрольной группе ($p = 0,8$) выявлено не было.

Распределение частот аллелей гена *AGER* в основной и контрольной группах представлено в таблице 1.

Таблица 1 — Частоты аллелей гена *AGER* в исследуемых группах

Аллель	Все исследуемые		Контрольная группа		Группа СКВ	
	<i>n</i>	Относительная частота	<i>n</i>	Относительная частота	<i>n</i>	Относительная частота
G	406	0,65	320	0,62	86	0,75
A	220	0,35	192	0,38	28	0,25

Минорный полиморфный аллель А встречался у пациентов с СКВ реже, чем в контрольной группе, и данное различие было статистически значимым (ТМФ, $p_{2-t} 0,009$). Прогностическое отношение шансов (pOR), отношение правдоподобия положительного (LR⁺) и отрицательного (LR⁻) тестов для ми-

норного А по полиморфизму rs1035798 в отношении риска СКВ составили соответственно 0,54 (95% ДИ 0,34–0,86), 0,66 (95% ДИ 0,46–0,91) и 1,21 (95% ДИ 1,05–1,34).

Распределение частот генотипов гена *AGER* в группе пациентов с СКВ и контрольной группе представлено в таблице 2.

Таблица 2 — Частоты генотипов гена *AGER* в основной и контрольной группах

Генотип	Все испытуемые		Контрольная группа		Группа СКВ	
	<i>n</i>	Относительная частота	<i>n</i>	Относительная частота	<i>n</i>	Относительная частота
A/A	40	0,13	37	0,14	3	0,05
G/A	140	0,45	118	0,46	22	0,39
G/G	133	0,42	101	0,39	32	0,56
NA	3	—	1	—	2	—

Примечание — NA — генотип не определен; *n* — число выявленных генотипов в группе испытуемых.

Частоты генотипов гена *AGER* в основной и контрольной группах, значения отношения шансов наличия СКВ, соответствующие *p* и информационные критерии AIC и BIC для разных моделей наследования при-

ведены в таблице 3.

Таблица 3 — Ассоциации генотипов гена *AGER* с риском развития СКВ для разных моделей наследования

Модель наследования	Генотип	Контрольная группа	Группа СКВ	OR (95% ДИ)	<i>p</i>	AIC	BIC
Кодоминантная	G/G	101 (39,5 %)	32 (56,1 %)	1,0	0,027	295,9	307,1
	G/A	118 (46,1 %)	22 (38,6 %)	0,59 (0,32–1,08)			
	A/A	37 (14,4 %)	3 (5,3 %)	0,26* (0,07–0,89)			

Окончание табл. 3

Модель наследования	Генотип	Контрольная группа	Группа СКВ	OR (95% ДИ)	<i>p</i>	AIC	BIC
Доминантная	G/G	101 (39,5 %)	32 (56,1 %)	1,0	0,022	295,8	303,3
	G/A-A/A	155 (60,5 %)	25 (43,9 %)	0,51* (0,28–0,91)			
Рецессивная	G/G-G/A	219 (85,5 %)	54 (94,7 %)	1,0	0,04	296,9	304,4
	A/A	37 (14,4 %)	3 (5,3 %)	0,33 (0,10–1,11)			
Сверхдоминантная	G/G-A/A	138 (53,9 %)	35 (61,4 %)	1,0	0,3	300	307,5
	G/A	118 (46,1 %)	22 (38,6 %)	0,74 (0,41–1,32)			
Лог-аддитивная	–	–	–	0,55* (0,34–0,87)	0,008	294	301,5

* Значимые различия между группами.

Из данных таблицы 3 следует, что значимые различия в генотипах основной и контрольной групп были выявлены для кодоминантной, доминантной и лог-аддитивной моделей наследования, при этом лог-аддитивная модель наследования обладала лучшими показателями AIC and BIC в отношении предсказания риска СКВ. Таким образом, анализ моделей наследования генотипов гена *AGER* также подтвердил защитную роль минорного аллеля А по полиморфизму rs1035798 гена *AGER* в отношении риска развития СКВ у женщин с OR = 0,55 (95% ДИ 0,34–0,87), *p* = 0,008.

Результаты, полученные в нашем исследовании, согласуются с ранее опубликованными данными, где также была показана защитная роль полиморфизма rs1035798, но у пациентов с другим системным аутоиммунным заболеванием — ревматоидным артритом [10].

Заключение. В результате проведенного исследования полученные данные свидетельствуют о защитной роли аллеля А полиморфизма rs1035798 *AGER* в отношении риска развития системной красной волчанки в белорусской популяции пациентов.

Список цитированных источников

1. Rabbani, N. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease / N. Rabbani, P. J. Thornalley // *Kidney Int.* — 2018. — Vol. 93, № 4. — P. 803–813.
2. The Potential Influence of Advanced Glycation End Products and (s)RAGE in Rheumatic Diseases / C. Delrue [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2023. — Vol. 24, № 3. — P. 2894.
3. Advanced Glycation End-Products (AGEs) and Their Soluble Receptor (sRAGE) in Women Suffering from Systemic Lupus Erythematosus (SLE) / A. Nowak [et al.] // *Cells.* — 2021. — Vol. 10, № 12. — P. 3523.
4. Shaw, G. Gene Polymorphisms of the Receptor for Advanced Glycation End Products and Its Role in the AGE-RAGE Pathway and Inflammation [Electronic resource] / G. Shaw. — Mode of access: <https://hdl.handle.net/1920/10854>. — Date of access: 20.04.2023.
5. Pathological Implications of Receptor for Advanced Glycation End-Product (*AGER*) Gene Polymorphism Disease Markers / M. Serveaux-Dancer [et al.] // *Dis. Markers.* — 2019. — Feb. — № 4. DOI: 10.1155/2019/2067353.
6. Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Polymorphisms Are Associated with Systemic Lupus Erythematosus and Disease Severity in Lupus Nephritis / H. A. Martens [et al.] // *Lupus.* — 2012. — Vol. 21. — P. 959–968.
7. Association between the Advanced Glycosylation End Product-Specific Receptor Gene and Cardiovascular Death in Older Men / E. Biros [et al.] // *PLoS ONE.* — 2015. — Vol. 10, № 7. — P. e0134475. DOI: 10.1371/journal.pone.0134475.
8. Hochberg, M. C. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus / M. C. Hochberg // *Arthritis Rheum.* — 1997. — Vol. 40. — P. 1725.
9. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies / X. Solé [et al.] // *Bioinformatics.* — 2006. — Vol. 22, № 15. — P. 1928–1929.
10. Several regions in the major histocompatibility complex confer risk for anti-CCP-antibody positive rheumatoid arthritis, independent of the DRB1 locus / H. S. Lee [et al.] // *Mol. Med.* — 2008. — Vol. 14, № 5–6. — P. 293–300.

Advanced glycation end products and ager gene polymorphisms in the pathogenesis of lupus erythematosus

Dostanko N. Y.¹, Yagur V. E.¹, Goncharova R. I.², Siniauskaya E. S.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

² Institute of Genetic and Cytology of NASB, Minsk, Republic of Belarus

Advanced glycation end products (AGEs) are substances involved in pathogenesis of chronic metabolic and inflammatory diseases, including autoimmune one such as systemic lupus erythematosus (SLE). AGEs possess a pro-inflammatory potential and contribute to the development of vascular damage, chronic kidney disease. Their influence on risk and progression of diseases is mediated by a complex interaction with AGE receptor which exists in different isoforms. This receptor level and activity depends on *AGER* gene for which about 20 polymorphisms with different clinical significance have been described. We studied frequency of rs1035798 *AGER* polymorphism in women with SLE compared with healthy female donors and revealed protective role of minor allele A in relation to the risk of SLE in women, which is consistent with the published data of other authors on rs1035798 in rheumatoid arthritis.

Keywords: advanced glycation end products, systemic lupus erythematosus, *AGER*, rs1035798.

Поступила 20.06.2023

УДК 616.72-018.2-007.17:616-036

СОСТОЯНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТИ СУСТАВОВ ПО ДАННЫМ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Карпович Ю. Л., Пронько Т. П.

Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

Реферат. В статье проведен анализ основных показателей вариабельности сердечного ритма, выявляемых при записи электрокардиограммы в течение 5 мин при помощи электрокардиографа «Интекард» с программой оценки параметров вариабельности сердечного ритма «Бриз» у 105 лиц с синдромом гипермобильности суставов и 57 лиц контрольной группы в возрасте 20–28 лет. Выявлено снижение регуляторных механизмов и регуляторного резерва с преобладанием средней и быстрой регуляции по сравнению с лицами контрольной группы, что обуславливает необходимость коррекции образа жизни для поддержания нормальной работы регуляторных систем и требует дальнейшего изучения с возможным проведением динамических проб.

Ключевые слова: синдром гипермобильности суставов, вариабельность сердечного ритма.

Введение. Регуляция — одна из наиболее динамичных систем нашего организма, охватывает его в целом, делает организм, а еще определяет особенности остальных подсистем, органов и их структур в широком диа-

пазоне физиологических и патологических реакций. Чтобы заболевание у пациента протекало по наиболее благоприятному сценарию с наилучшим из возможных исходов, нужно иметь качественную регуляцию [1].

Здоровые биологические системы демонстрируют сложные закономерности изменчивости, которые могут быть описаны математическим хаосом. Вариабельность сердечного ритма (ВСР) состоит из изменений временных интервалов между последовательными ударами сердца. Колебания здорового сердца сложны и постоянно изменяются, что позволяет сердечно-сосудистой системе быстро приспосабливаться к внезапным физическим и психологическим нарушениям гомеостаза [2].

ВСР — мощнейший независимый неинвазивный инструмент исследования регуляторных систем человека в физиологических условиях и при патологических состояниях. Выявление процессов регуляции имеет важное значение, поскольку вегетативная дисфункция была связана с плохим прогнозом заболевания, снижением качества жизни и увеличением сердечной заболеваемости и смертности при других патологиях [3].

Цель работы — изучить параметры ВСР у пациентов с синдромом гипермобильности суставов.

Материалы и методы. На базе кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет» в период 2020–2022 гг. было проведено обследование 538 студентов в возрасте 20–28 лет с формированием в последующем двух групп: контрольной группы практически здоровых лиц — 57 человек, группы пациентов с синдромом гипермобильности суставов (СГМС) — 105 человек. Обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, которое одобрено комитетом по биомедицинской этике и деонтологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 1 от 04.01.2020 г.).

Критерии включения в группу здоровых лиц: лица, не предъявляющие никаких жалоб, не имеющие в анамнезе хронических заболеваний или нарушений функций отдельных органов и систем, влияющих на исследуемые параметры, обоюбого пола в возрасте 20–28 лет, полученное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу с СГМС: пациенты обоюбого пола с диагностируемым синдромом гипермобильности суставов (со-

гласно критериям Brighton, модификация Keer R., Graham R., 2003) в возрасте 20–28 лет, полученное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: пациенты с признаками классифицируемых моногенных заболеваний соединительной ткани; с наличием острых и обострением хронических соматических заболеваний; заболеваниями, которые могли повлиять на результаты исследования (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, семейные формы нарушений липидного обмена, сахарный диабет, ожирение, курение, наркомания, беременность и лактация, заболевания опорно-двигательной систем, онкопатология, системные заболевания соединительной ткани); пациенты, использующие препараты, которые могли повлиять на результаты исследования или не выполняющие протокол исследования, отказ от участия в исследовании.

Запись ЭКГ в течение 5 мин и последующий анализ ВСР проводили при помощи электрокардиографа «Интекард» с программой оценки параметров ВСР «Бриз». Исследование проводили утром, натощак, в тихой комнате, при температуре 20–22 °С. Перед началом исследования пациент находился в положении лежа на спине в течение 5–10 мин. Затем проводили запись ЭКГ при спокойном дыхании. Все помехи, приводящие к эмоциональному возбуждению (разговоры, телефонные звонки, появление в кабинете других лиц), были исключены. У женщин учитывалась фаза менструального цикла. При интерпретации результатов использовались показатели ВСР временной и частотной областей:

NN — количество отобранных RR-интервалов за запись;

ЧСС — средняя за период наблюдения частота, интегрально характеризующая уровень функционирования системы кровообращения;

SDNN — стандартное отклонение средней длины RR-интервала, мера мощности высоко-, низко- и ультранизкочастотных влияний на коротких записях и всего спектра нейрогуморальных влияний на длинных записях;

RMSSD — квадратный корень суммы квадратов разностей последовательных пар

RR-интервалов, мера мощности высокочастотных нейрогуморальных влияний, часто отождествляется с активностью парасимпатического звена автономной нервной системы;

rNN50 — число последовательных пар RR-интервалов, отличающихся более, чем на 50 ms, деленное на общее число всех RR-интервалов, мера соотношения мощностей высокочастотных и низкочастотных нейрогуморальных влияний, часто отождествляется с соотношением активности парасимпатического и симпатического звеньев автономной нервной системы;

CV — коэффициент вариации, мера мощности влияний нейрогуморальной регуляции;

VLF% — относительный уровень низкочастотного звена нейрогуморальной регуляции: связывают с терморегуляцией, другими долговременными системами — ренин-ангиотензиновой системой и симпатической нервной системой (отражает нейрогуморальную регуляцию);

LF% — относительный уровень низкочастотного звена нейрогуморальной регуляции, связывают с относительным уровнем симпатического звена (частично парасимпатическим звеньями регуляции);

HF% — относительный уровень высокочастотного звена нейрогуморальной регуляции, связывают с относительным уровнем парасимпатического звена;

LF/HF — мера баланса низко- и высокочастотных звеньев регуляции, часто рассматривают как меру симпатовагального баланса;

TP — общая мощность спектра ВСР, мера мощности влияний нейрогуморальной регуляции.

Геометрические методы ВСР не оценивались, так как не подходят для оценки кратковременных записей ВСР [1, 2].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ: Excel 2007, Statistica 10. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью теста Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при $p < 0,05$ — распределение признака считали отличающимся от нормального). Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении, в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]) при распределении, отличающемся от нормального. Две независимые группы сравнивали с помощью *U*-критерия Манна — Уитни. При сравнении долей (процентов) использовался точный критерий Фишера (ТКФ). Статистически значимыми различия в группах были приняты на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Клиническая характеристика исследуемых лиц представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	Контрольная группа <i>n</i> = 57	Пациенты с СГМС <i>n</i> = 105
Пол (м/ж)	8/49	15/90
Возраст, лет	22 [21; 23]	22 [21; 23]
САД, мм рт. ст	118 [113; 126]	120,0 [114; 125]
ДАД, мм рт. ст	72 [69; 76]	73 [69; 76]
Рост, см	167 [164; 172]	170 [165; 176,2]
Вес, кг	60 [55; 68]	60 [55; 67,2]
Индекс массы тела, кг/м ²	21,2 [19,7; 23,1]	20,7 [19,3; 22,4]
Гипермобильность суставов по шкале Бейтона, сумма баллов	0,0 [0,0; 2,0]	7,0 [6,0; 8,0]

Как видно из таблицы 1, обе группы были сопоставимы между собой по полу, возрасту, уровню давления, росту, массе тела, индексу массы тела ($p > 0,05$).

В таблице 2 представлены основные показатели, отражающие вариабельность сердечного ритма в обеих исследуемых группах.

Таблица 2 — Основные показатели, отражающие вариабельность сердечного ритма у практически здоровых лиц и пациентов с синдромом гипермобильности суставов

Показатель	Контрольная группа <i>n</i> = 57	Пациенты с СГМС <i>n</i> = 105
NN, ед.	366 [325; 429]	384 [336; 436]
ЧСС, уд/мин	68 [61; 75]	71 [65; 76]
SDNN, мс	82,7 [68,8; 90,4]	66,6 [58,6; 86,3]**
RMSSD, мс	68,7 [49,2; 86,6]	50,1 [37,5; 80,7]*
pNN50, %	18,9 [9,9; 26,2]	10,6 [5,6; 21,5]**
CV, %	9,0 [8,0; 10,3]	8,2 [7,2; 9,6]*
HF, %	42,9 [37,0; 48,9]	43,9 [36,6; 49,6]
LF, %	44,3 [38,6; 50,3]	43,3 [38,4; 48,7]
VLF, %	11,0 [8,7; 14,7]	12,2 [9,7; 15,3]
LF/HF	1,00 [0,86; 1,30]	1,04 [0,85; 1,40]
TP, мс ²	5398 [3979; 6828]	4323 [2958; 6083] *

* Достоверные отличия между исследуемыми группами, где * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Как видно из таблицы 2, у пациентов с СГМС имело место снижение мощности высокочастотных нейрогуморальных влияний, указывающее на снижение уровня быстрой (большой частью парасимпатической) регуляции: RMSSD и pNN50 были достоверно ниже в сравнении с контрольной группой ($p = 0,018$ и $p = 0,004$ соответственно); также определялось снижение уровня общей мощности регуляции — SDNN и CV были достоверно ниже в сравнении с контрольной группой ($p = 0,006$ и $p = 0,02$ соответственно). При анализе спектральных показателей ВСП определялся баланс звеньев быстрой, медленной и очень медленной регуляции как у лиц контрольной группы, так и среди пациентов с СГМС. Однако у лиц контрольной группы значения TP выше ($p = 0,013$), что указывает на снижение регуляторного резерва у пациентов с СГМС.

Выявленные изменения практически соответствуют правилу: чем выше уровень регуляции, тем более продолжительными временами реакций он характеризуется. Чем ниже уровень регуляции, тем более короткими временами реакций он характеризуется [1, 3]. Снижение SDNN, CV, TP указывает на снижение общей регуляции, а снижение RMSSD и pNN50, косвенно, о преобладании средней и быстрой регуляции.

Согласно научным литературным данным, у пациентов с СГМС часто встречаются расстройства функционирования вегета-

тивной нервной системы, такие как ортостатическая непереносимость, нарушение регуляции температуры тела и непереносимость физических нагрузок. Снижение физического функционирования приводит к снижению психосоциального функционирования, что в некоторой степени связано с появлением страха и тревожности с риском получения травм и появления боли. Однако точная причина данных изменений до сих пор неясна [3].

Исследования ВСП у пациентов с СГМС малочисленны и показали отсутствие изменений ВСП в данной группе, что подталкивает на дальнейшее исследование [5]. Напротив, многочисленные исследования ВСП лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани показали дисгармоничное взаимодействие между звеньями, регулирующими деятельность сердечно-сосудистой системы, как с гипер-, так и гипо- активной адренергической автономной дисфункцией [6, 7]. Двойственность результатов и трудность их интерпретации связана с величиной и неоднородностью выборок, различием длин записей ЭКГ.

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. При анализе пятиминутных записей ВСП у пациентов с СГМС определялось снижение регуляторных механизмов и регуляторного резерва с преобладанием средней и

быстрой регуляции по сравнению с лицами контрольной группы.

2. Пациенты с СГМС нуждаются в коррекции образа жизни, физических упражнений, профессиональной деятельности,

чтобы поддерживались регуляторные системы.

3. Требуется дальнейшее изучение ВСР у пациентов с СГМС с учетом динамических проб.

Список цитированных источников

1. Яблучанский, Н. И. Вариабельность сердечного ритма в помощь практикующему врачу [Электронный ресурс] / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко. — Харьков, 2010. — 131 с. — Режим доступа: <https://core.ac.uk/download/pdf/46586473.pdf>. — Дата доступа: 30.05.2023.

2. Shaffer, F. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms / F. Shaffer, J. P. Ginsberg // *Frontiers in public health*. — 2017. — Vol. 5. — P. 258.

3. Generalized Joint Hypermobility and Anxiety in Adolescents and Young Adults, the Impact on Physical and Psychosocial Functioning / J. deVries [et al.] // *Healthcare (Basel)*. — 2021. — Vol. 9, № 5. — P. 525.

4. Dysautonomia and its underlying mechanisms in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome / I. De Wandele [et al.] // *Semin. Arthritis. Rheum.* — 2014. — Vol. 44, № 1. — P. 93–100.

5. Heart rate, conduction and ultrasound abnormalities in adults with joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type / F. Camerota [et al.] // *Clin. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 33. — P. 981–987.

6. Особенности вегетативной регуляции у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / А. А. Семенкин [и др.] // *СМЖ*. — 2011. — Т. 26, № 3 (2). — С. 56–59.

7. Паторская, О. А. Прогностическая модель аритмического синдрома, основанная на результатах клинико-инструментального исследования мужчин призывного возраста с дисплазией соединительной ткани / О. А. Паторская // *Мед. панорама*. — 2015. — № 9. — С. 78–83.

The state of regulatory systems in patients with BENIGN joint hypermobility syndrome according to heart rate variability

Karpovich Y. L., Pronko T. P.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

The article presents current data on the syndrome of benign joint hypermobility syndrome. There were analyzed the main indicators of heart rate variability detected during recording the 5 minutes lasting electrocardiogram using the Intecard electrocardiograph with the program for assessing heart rate variability parameters — “Breeze” among 105 individuals with benign joint hypermobility syndrome and 57 individuals of the control group aged 20–28 years. The decrease of regulatory mechanisms and regulatory reserve with a predominance of medium and fast regulation compared to the control group was revealed. The latter requires further study with the possible conducting dynamic tests.

Keywords: benign joint hypermobility syndrome, heart rate variability.

Поступила 12.06.2023

УДК [613.645:616–001.14/15]:591.111

СВЕТОДИОДНЫЕ ИСТОЧНИКИ СВЕТА КАК МОДУЛЯТОР ГОРМОНАЛЬНОГО ФОНА САМЦОВ БЕЛЫХ КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Коноплянко В. А., Баслык А. Ю., Грынчак В. А., Итпаева-Людчик С. Л.

*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В публикации представлены результаты исследований содержания гормонов в сыворотке крови лабораторных животных при моделировании световой среды, формируемой светодиодными источниками света с различной коррелированной цветовой температурой, в экспериментальной установке, предназначенной для изучения влияния искусственных источников света с заданными параметрами на организм лабораторных животных. Определены изменения концентрации эстрадиола, прогестерона и тестостерона в сыворотке крови лабораторных крыс, содержащихся в течение 28 суток в условиях искусственной световой среды, формируемой светодиодными источниками света. По окончании эксперимента с 90-суточной экспозицией светодиодного освещения выявлены изменения содержания эстрадиола, тестостерона и кортизола в сыворотке крови опытных крыс.

Ключевые слова: светодиод, источники света, световая среда, коррелированная цветовая температура, лабораторные животные, гормоны.

Введение. Для максимального сохранения работоспособности при длительной полноценной трудовой деятельности работников рабочие места должны соответствовать современным физиолого-гигиеническим требованиям. Формирование искусственной световой среды на рабочих местах зданий и сооружений, прежде всего, должно быть направлено на сохранение здоровья работника, а также на создание условий для безопасно и высокопроизводительного труда.

Специфические санитарно-эпидемиологические требования к условиям труда работающих, утвержденные постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 01.02.2020 № 66, устанавливают перечень факторов производственной среды, уровни которых должны соответствовать гигиеническим нормативам. Одним из таких факторов, обязательным для мониторинга на всех рабочих местах, является искусственное освещение. Световая среда на рабочих местах в помещениях зданий и сооружений, ввиду своей высокой биологической значимости для здоровья и комфорта работающих, является объектом активного изучения во всем мире. Появление светодиодных источников света не только позволило качественно из-

менить световую среду на рабочих местах, сохранив или значительно увеличив освещенность при снижении потребления электроэнергии, но и представило возможность для развития динамического освещения и формирования концепции человеко-ориентированной световой среды, фактически позволяя оптимизировать ее под нужды каждого пользователя. Наряду с неопровержимыми преимуществами, связанными с повсеместным распространением светодиодных источников света, выявились и некоторые особенности световой среды, формируемой такими светильниками, в частности, высокая точечная яркость и выраженная коротковолновая, «синяя» составляющая в спектре видимого излучения [1]. Эти особенности явились причиной формирования в международном научном и экспертном сообществе опасений относительно возможных отдаленных неблагоприятных эффектов при длительном воздействии светодиодных источников света на организм человека, особенно в группах населения повышенного риска, и привели не только к разработке некоторых законодательных ограничений на использование светодиодов для освещения помещений, в частности, где организован

образовательный и воспитательный процесс для детей, оказание медицинской помощи детям, но и к активному изучению влияния световой среды, формируемой светодиодами источниками света, на взрослый организм. Распространяемая информация о способности света, генерируемого светодиодными светильниками, оказывать тонизирующее влияние на работоспособность работников, требует дополнительного изучения, направленного на выяснение возможных механизмов такого влияния и подтверждение безопасности и безвредности его воздействия.

В настоящее время известно, что актуальная, т. е. характерная для конкретного индивидуума, находящегося в определенных условиях освещения, световая среда, воспринимаемая органом зрения, благодаря его анатомо-функциональным связям с подкорковыми центрами головного мозга, в частности, супрахиазматическими ядрами гипоталамуса, способна оказывать модулирующее влияние на выраженность реакции организма как на внутренние, так и на внешние раздражители. Показаны ритмические изменения содержания ряда гормонов в периферической крови, биохимических констант гомеостаза и поведенческих реакций при суточных и сезонных колебаниях уровней естественной освещенности. Светодиодные источники света, в силу особенностей спектра своего излучения, также вызывают изменения в деятельности регуляторных систем организма [2]. Именно поэтому выраженность и направленность изменений гормонального фона в условиях длительного пребывания организма в искусственной световой среде требует отдельных модельных исследований, с учетом основных типов светильников по определенным светотехническим характеристикам.

Цель работы — в эксперименте при моделировании световой среды, формируемой светодиодными источниками света с разной коррелированной цветовой температурой (КЦТ), изучить особенности изменения содержания гормонов в сыворотке крови лабораторных животных.

Материалы и методы. Изучение влияния световой среды, формируемой светодиодами источниками света на лабораторных животных, выполнены с применением экспериментальной установки, созданной РУП «Научно-практический центр гигиены» со-

вместно с республиканским научно-производственным унитарным предприятием «Центр светодиодных и оптоэлектронных технологий Национальной академии наук Беларуси». Экспериментальная установка состоит из 9 изолированных боксов, каждый из которых представляет собой металлический шкаф, позволяющий разместить в нем одну стандартную клетку для лабораторных животных. Рабочей поверхностью для оценки показателей световой среды внутри каждого бокса была принята условная горизонтальная поверхность, расположенная на высоте 70 мм от дна бокса, на которой обеспечивалась освещенность $200 \text{ лк} \pm 15 \%$ [3, 4]. Исходя из опыта регламентирования требований к спектральному составу световой среды, формируемой искусственными источниками света на рабочих местах и цветности искусственных источников света, приведенных в международных и европейских нормативных правовых актах и нормативно-методических документах, а также аналогичных документах стран ближнего зарубежья, определено, что нормативные требования или рекомендации, касающиеся цветности световой среды на рабочих местах, устанавливаются в диапазоне от 2100 до 6800 К. Для реализации эксперимента были разработаны специализированные светодиодные светильники в количестве 8 штук и проведена модернизация экспериментальной установки, что позволило создать в боксах искусственную световую среду, характеризующуюся теплой (КЦТ 2000 и 2700 К), нейтральной (КЦТ 4000 К) и холодной (КЦТ 5700 и 8000 К) цветностью излучения, включающей пограничные значения (КЦТ 2000 и 8000 К) приемлемого для наблюдателя оттенка белого света [5].

В качестве источников света выбраны светодиоды двух типов (тип I и II) с различными номинальными значениями КЦТ. Светодиоды I типа — это люминофорные светодиоды белого цвета свечения на основе синего кристалла (около 470 нм), преимущественно применяемые в системах освещения рабочих мест Республики Беларусь, светодиоды II типа — люминофорные светодиоды белого цвета свечения на основе фиолетового кристалла (около 405 нм), представляющие более современную технологию светодиодных источников белого света.

Экспериментальная часть работы выполнена на половозрелых самцах нелинейных белых крыс массой 150–220 г, которые содержались в стандартных условиях вивария. Обращение с животными регламентировалось этическими принципам надлежащей лабораторной практики и международными требованиями.

Каждая группа лабораторных животных (контрольная и опытные), состоящая из 7 особей, помещалась в стандартную клетку

для содержания крыс, расположенную на дне боксов.

Для проведения опыта были сформированы следующие группы лабораторных животных: контрольная группа, содержащаяся в боксе с естественным освещением, и восемь опытных групп, подвергавшихся воздействию освещения светодиодных источников различной цветовой температуры, характеристика которых представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика экспериментальных групп лабораторных животных

Группа сравнения	Тип источника света, примененного для освещения бокса с лабораторными животными	Коррелированная цветовая температура в боксе, К
Контрольная	Естественное освещение	—
№ 1	Светодиоды типа I (СД тип I)	2000 К ± 15 %
№ 2	Светодиоды типа I (СД тип I)	8000 К ± 15 %
№ 3	Светодиоды типа I (СД тип I)	2700 К ± 15 %
№ 4	Светодиоды типа I (СД тип I)	4000 К ± 15 %
№ 5	Светодиоды типа I (СД тип I)	5700 К ± 15 %
№ 6	Светодиоды типа II (СД тип II)	2700 К ± 15 %
№ 7	Светодиоды типа II (СД тип II)	4000 К ± 15 %
№ 8	Светодиоды типа II (СД тип II)	5700 К ± 15 %

Проведение экспериментального исследования осуществлялось в два этапа.

Этап 1 — адаптация всех лабораторных животных к условиям эксперимента: обычный световой режим вивария (естественное освещение через световые проемы), двери боксов для содержания лабораторных животных контрольной группы оставались открытыми в течение всего периода адаптации. В боксах для содержания экспериментальных групп животных утром двери боксов закрывались на 8 ч рабочего дня, в конце рабочей смены двери боксов открывались до начала смены следующего дня. Животные адаптировались в течение 7 суток первой недели.

Этап 2 — со второй недели эксперимента в боксах задавался соответствующий суточный световой режим. Длительность содержания лабораторных животных в данных экспериментальных условиях составила 28 (подострый эксперимент) и 90 (субхронический эксперимент) суток. По окончании данного этапа эксперимента осуществлялся отбор материала для исследования содержания гормонов (кортизол, трийодтиронин свободный (Т3с), тироксин, прогестерон, тестостерон, эстрадиол, пролактин) в сыворот-

ке крови лабораторных животных. Исследования (измерение изучаемых параметров) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов реагентов.

Для оценки достоверности полученных данных их подвергали статистической обработке общепринятыми методами. Расчеты статистической значимости критериев проверки нулевой гипотезы на соответствие фактического распределения измеренных значений нормальному показали, что уровень статистической значимости (p) для критериев Колмогорова — Смирнова, Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро — Уилка составил менее 0,05, что свидетельствует о распределении изучаемой выборки, отличающемся от нормального, поэтому количественные значения оцениваемых показателей поведенческих реакций крыс ниже представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%; 75%). При оценке различий между результатами опыта и показателями контроля использовали непараметрический U -критерий Манна — Уитни. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез

был принят критерий доверительной вероятности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Изучение содержания гормонов в сыворотке крови по окончании подострого эксперимента показало отсутствие статистически значимых отличий уровня кортизола, пролактина, трийодтиронина свободного и тироксина в сыворотке крови всех групп животных по сравнению с контрольной серией (таблица 2).

У животных группы № 1 (СД тип I, 2000 К), содержащихся в условиях световой среды низкой цветовой температуры, показано снижение содержания эстрадиола на 19,4 % по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Анализ содержания прогестерона в сыворотке крови лабораторных животных выявил существенное снижение его концентрации у крыс, содержащихся в условиях световой среды, сформированной светодиодными светильниками первого типа, характеризующихся высокой цветовой температурой (группа № 2 (СД тип I, 8000 К)) ($p < 0,05$). Для этой группы животных характерно также снижение содержания тестостерона более чем на 35,6 % ($p < 0,05$).

Как следует из данных, представленных в таблице 2, в реализованном подостром эксперименте, изменений содержания исследованных гормонов в сыворотке крови лабораторных животных, содержащихся в условиях световой среды, сформированной светодиодными источниками света типа I и типа II с КЦТ: 2700 К (теплая), 4000 К (средняя) и 5700 К (холодная) не обнаружено.

Анализ же результатов субхронического исследования гормонального статуса лабораторных животных по окончании 90-суточной экспозиции (таблица 3) показал снижение ($p < 0,05$) содержания эстрадиола в сыворотке крови крыс группы № 1 (СД тип I, 2000 К), а также уровня тестостерона у крыс группы № 2 (СД тип I, 8000 К).

Кроме того, было показано снижение содержания кортизола ($p < 0,05$) в сыворотке крови у животных, содержащихся в условиях световой среды, характеризующейся теплой цветностью излучения (группа № 1 (СД тип I, 2000 К), группа № 3 (СД тип I, 2700 К), группа № 6 (СД тип II, 2700 К)). Снижение уровня кортизола ($p < 0,05$) также отмечено в группе белых крыс № 2 (СД тип I, 8000 К),

содержащихся в условиях световой среды с высокой цветовой температурой.

Как свидетельствуют данные таблицы 3, в проведенном субхроническом эксперименте, изменений содержания исследованных гормонов в сыворотке крови лабораторных животных, содержащихся в условиях световой среды, сформированной светодиодными источниками света типа I и типа II с КЦТ 4000 К (средняя) и 5700 К (холодная), не обнаружено.

Закключение. Развитие светодиодных источников света способствует расширению возможностей по формированию световой среды на рабочих местах, соответствующей современным требованиям безопасности, безвредности и эффективности. Одним из важнейших критериев оценки качества световой среды является отсутствие выраженного влияния на физиологические механизмы адаптации.

Особенности анатомо-функциональных связей зрительного анализатора со структурами гипоталамо-гипофизарной системы обеспечивают модулирующее влияние параметров световой среды на функциональную активность различных органов и систем организма, на поддержание ряда констант гомеостаза, определяют периодичность их изменений. Внесение изменений в спектральный состав актуальной световой среды может способствовать существенным перестройкам деятельности регуляторных систем. Выраженные изменения со стороны нейроиммunoэндокринных систем регуляции могут рассматриваться как маркер при оценке искусственной световой среды на рабочих местах с позиций безопасности или безвредности для работников.

Полученные в результате наших исследований данные о содержании ряда гормонов в сыворотке крови лабораторных крыс, находившихся в условиях соответствующего суточного светового режима в подостром (28 дней) и субхроническом (90 дней) эксперименте, свидетельствуют об отсутствии статистически значимых отличий между контролем и группами, содержащимися в условиях световой среды с КЦТ 4000 и 5700 К сформированной светодиодными источниками света I типа — на основе синего кристалла (около 470 нм) и II типа — на основе фиолетового кристалла (около 405 нм).

Таблица 2 — Показатели гормонального статуса самок крыс после 28-суточной экспозиции, Ме (25 %; 75 %)

Группа сравнения	Кортизол, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л	Пролактин, мМе/л	Тестостерон, нмоль/л	Тригидтиронин свободный, пмоль/л	Эстрадиол, нмоль/л	Тироксин, пмоль/л
Контрольная	29,0 (22,0–38,0)	7,6 (5,4–8,0)	10,5 (9,0–12,0)	29,5 (23,0–42,5)	5,34 (4,86–5,89)	0,31 (0,29–0,34)	34,3 (31,7–35,6)
№ 1 СД тип I 2000 К	31,0 (25,0–41,0)	6,6 (5,0–7,2)	9,0 (9,0–12,0)	30,0 (28,5–43,5)	5,37 (5,29–6,04)	0,25 (0,25–0,29)*	34,0 (29,3–36,7)
№ 2 СД тип I 8000 К	31,0 (25,0–39,0)	3,5 (2,1–4,4)*	10,0 (9,0–11,0)	19,0 (18,0–20,5)*	4,85 (4,77–5,13)	0,36 (0,29–0,39)	33,0 (31,2–33,9)
№ 3 СД тип I 2700 К	32,0 (20,0–43,0)	4,6 (1,2–8,3)	10,0 (9,0–10,0)	25,5 (18,0–28,5)	5,00 (4,84–5,23)	0,35 (0,26–0,42)	36,2 (27,4–36,5)
№ 4 СД тип I 4000 К	40,0 (27,0–45,0)	7,1 (3,0–8,3)	11,0 (10,0–13,0)	30,0 (21,0–45,0)	5,02 (4,49–5,58)	0,31 (0,27–0,34)	35,3 (30,6–36,6)
№ 5 СД тип I 5700 К	35,0 (30,0–48,0)	6,2 (3,7–8,3)	9,0 (7,0–9,0)	35,0 (26,0–48,0)	4,96 (4,73–5,33)	0,30 (0,23–0,34)	31,7 (27,9–34,5)
№ 6 СД тип II 2700 К	32,0 (28,0–38,0)	7,5 (5,3–9,0)	10,0 (9,0–12,0)	29,5 (26,0–43,0)	5,24 (4,77–6,38)	0,34 (0,33–0,37)	31,1 (26,9–35,5)
№ 7 СД тип II 4000 К	26,9 (25,8–31,1)	4,5 (2,0–7,9)	10,0 (9,0–13,0)	30,0 (27,5–37,0)	5,45 (4,48–5,72)	0,30 (0,28–0,37)	28,5 (26,3–35,2)
№ 8 СД тип II 5700 К	33,0 (29,0–39,0)	6,2 (3,7–9,1)	10,0 (9,0–12,0)	33,5 (29,0–37,0)	4,87 (4,63–5,19)	0,30 (0,27–0,32)	30,7 (28,8–33,8)

* Статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$ ($n = 7$)

Таблица 3 — Показатели гормонального статуса самок крыс после 90-суточной экспозиции, Ме (25 %; 75 %)

Группа сравнения	Кортизол, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л	Пролактин, мМе/л	Тестостерон, нмоль/л	Тригидтиронин свободный, пмоль/л	Эстрадиол, нмоль/л	Тироксин, пмоль/л
Контрольная	48,0 (35,0–55,0)	4,2 (2,2–6,2)	11,0 (10,0–13,0)	25,3 (20,3–38,2)	4,65 (4,00–4,93)	0,44 (0,38–0,68)	37,4 (33,7–38,3)
№ 1 СД тип I 2000 К	29,0 (27,3–36,0)*	7,3 (2,6–7,5)	10,0 (9,0–13,0)	23,0 (12,4–33,8)	5,36 (4,38–5,69)	0,14 (0,11–0,16)*	34,2 (30,4–38,4)
№ 2 СД тип I 8000 К	25,0 (21,0–27,0)*	5,9 (3,0–9,5)	10,0 (9,0–11,0)	10,7 (8,7–16,0)*	3,40 (2,9–6,0)	0,50 (0,47–0,67)	37,3 (34,3–42,0)
№ 3 СД тип I 2700 К	30,0 (18,0–37,0)*	8,9 (3,6–9,7)	10,0 (9,0–11,0)	28,0 (19,6–33,6)	4,92 (4,55–5,62)	0,29 (0,18–0,49)	34,7 (33,3–37,9)
№ 4 СД тип I 4000 К	34,0 (21,0–47,0)	5,0 (3,0–9,3)	11,0 (9,0–13,0)	38,3 (34,7–42,4)	5,31 (5,04–6,11)	0,42 (0,27–0,64)	35,3 (30,8–39,2)
№ 5 СД тип I 5700 К	42,0 (39,0–48,0)	3,9 (2,3–5,6)	9,0 (7,0–9,0)	40,1 (28,4–48,8)	5,01 (4,01–5,90)	0,41 (0,17–0,56)	33,6 (32,3–41,0)
№ 6 СД тип II 2700 К	34,0 (28,0–40,0)*	6,7 (4,7–9,3)	10,0 (9,0–12,0)	40,5 (28,8–44,9)	4,69 (4,62–5,34)	0,43 (0,30–0,54)	37,2 (34,5–39,0)
№ 7 СД тип II 4000 К	41,0 (24,0–46,0)	5,1 (3,7–5,4)	10,0 (9,0–12,0)	38,4 (23,5–46,7)	4,79 (4,41–6,23)	0,70 (0,44–0,95)	36,8 (32,3–39,9)
№ 8 СД тип II 5700 К	37,0 (28,0–44,0)	4,9 (4,7–5,2)	10,0 (9,9–10,3)	31,2 (20,5–32,5)	5,25 (5,17–5,72)	0,73 (0,41–0,99)	33,7 (30,8–40,7)

* Статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$ ($n = 7$).

Отмеченное в подостром эксперименте снижение содержания эстрадиола в сыворотке крови крыс группы № 1 (СД тип I, 2000 К), а также тестостерона у крыс группы № 2 (СД тип I, 8000 К) сохранились у животных в субхроническом эксперименте, что позволяет говорить об устойчивых изменениях гормонального статуса у самцов крыс в условиях искусственной световой среды, сформированной в эксперименте. Известно, что содержание половых гормонов в периферической крови величина не постоянная, регулируется гипоталамо-гипофизарной системой и подвержено суточным и сезонным изменениям. Участие актуальной световой среды как фактора синхронизации внутренних биологических ритмов с внешним фотопериодизмом в формировании нейроиммунноэндокринного ответа организма показано в многочисленных публикациях последних лет [6, 7]. Считаем возможным рассматривать устойчивое снижение содержания половых гормонов в условиях нашего исследо-

вания как приспособительную реакцию организма к заданным в эксперименте параметрам световой среды.

Снижение уровня кортизола, отмеченное в проведенном нами субхроническом исследовании, в сыворотке крови у животных, содержащихся в условиях световой среды, характеризующейся теплой цветностью излучения (группа № 1 (СД тип I, 2000 К), группа № 3 (СД тип I, 2700 К), группа № 6 (СД тип II, 2700 К)), с одной стороны, может быть рассмотрено как подтверждение концепции снижения тревожности при воздействии теплого «вечернего» света. С другой стороны, указанное снижение в дальнейшем может способствовать развитию нарушений компенсаторно-приспособительных реакций организма.

Снижение уровня кортизола, отмеченное в группе белых крыс № 2 (СД тип I, 8000 К), содержащихся в условиях световой среды с высокой цветовой температурой, требует дополнительных исследований.

Список цитированных источников

1. Благовестная, Е. И. Влияние синего спектра на здоровье человека / Е. И. Благовестная, Д. А. Энзель // *Modern Science*. — 2020. — № 11–3. — С. 243–245.
2. Cardiovascular disease and lifestyle choices: Spotlight on circadian rhythms and sleep [Electronic resource]. — Mode of access: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033062023000105>. — Date of access: 26.05.2023.
3. Устройство моделирования световой среды : пат. ВУ 12250 U / А. Ю. Баслык, В. А. Коноплянко, Е. К. Власенко, С. Л. Итпаева-Людчик, Ю. В. Трофимов, С. И. Лишик, В. И. Цвирко, А. Е. Челябин. — Оpubл. 28.02.2020.
4. Влияние искусственной световой среды на морфофункциональные показатели белых крыс / А. Ю. Баслык [и др.] // *Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены ; под общ. ред. Н. П. Жуковой ; гл. ред. С. И. Сычик*. — Вып. 28. — Минск : РНМБ, 2018. — С. 130–134.
5. Влияние искусственной световой среды на поведенческие реакции белых крыс в эксперименте / А. Ю. Баслык [и др.] // *Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены ; под общ. ред. Н. П. Жуковой ; гл. ред. С. И. Сычик*. — Вып. 31. — Минск : РНМБ, 2021. — С. 118–126.
6. Световой десинхроноз и гормоны щитовидной железы / Е. Г. Батоцыренова [и др.] // *Детская медицина Северо-Запада*. — 2020. — Т. 8, № 1. — С. 52–53.
7. Циркадианные колебания уровня тестостерона в плазме крови половозрелых самцов крыс / А. А. Матичин [и др.] // *Лабораторные животные для научных исследований*. — 2020. — № 2. — С. 36–42.

Leds as a modulator of the hormonal profile of male white rats in the experiment

Konoplyanko V. A., Baslyk A. Y., Hrynychak V. A., Itpayeva-Liudchyyk S. L.

Scientific practical centre of hygiene, Minsk, Republic of Belarus

The article presents the results of studies of some hormones content in the blood serum of laboratory animals under modeling a light environment formed by LEDs with different correlated color temperatures in an experimental setup designed to research of impact of artificial light sources

with specified parameters on laboratory animals. Changes in the laboratory rats blood serum concentrations of estradiol, progesterone and testosterone kept for 28 days in an artificial light environment formed by LEDs were determined. At the end of the experiment with a 90-day exposure to LED lighting, changes in the content of estradiol, testosterone and cortisol in the blood serum of rats were revealed.

Keywords: LED, light source, light environment, correlated color temperature, laboratory animals, hormones.

Поступила 12.07.2023

УДК 616.211-002.2-06:616-097-022.36-02-092-08

СОЗДАНИЕ 3D-МОДЕЛЕЙ ФРАГМЕНТОВ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА ПРИ ПОМОЩИ РАЗЛИЧНЫХ ПРОГРАММ ДЛЯ 3D-МОДЕЛИРОВАНИЯ

Кочина Е. В., Швайко П. М., Лихолан О. Б.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В настоящее время методы трехмерной визуализации активно находят свое применение в области медицины, развиваются новые технологии 3D-моделирования и 3D-печати, проводится большое количество исследований в данной области с практической целью: улучшение качества оказываемой медицинской помощи, внедрение новых способов лечения. Целью нашего исследования является анализ научной литературы по вопросам 3D-моделирования, 3D-печати и проведения исследований в области построения 3D-моделей фрагментов лицевого скелета с использованием различных программных продуктов для 3D-моделирования. В ходе работы проведены исследования в области построения 3D-моделей с использованием программных пакетов 3D Slicer, ITK-SNAP, InVesalius для создания 3D-моделей по данным компьютерной томографии пациентов. Проведен сравнительный анализ различных программ, освоена методика их создания, выбрана оптимальная для нашего исследования программа для 3D-моделирования фрагментов лицевого скелета.

Ключевые слова: 3D-модель, 3D-моделирование, компьютерная томография, околоносовые пазухи.

Введение. В настоящее время технологии 3D-моделирования и печати прочно входят в практику современного врача и применение этих технологий в медицине постоянно растет. Практически любой орган, фрагмент скелета или интересующая врача-специалиста область человеческого организма могут быть воспроизведены посредством 3D-печати в виде трехмерной модели. Печати подлежат не только персонифицированные анатомические модели, но и индивидуальные имплантаты, различные хирургические устройства, аппараты внешней фиксации и др. Внедрение указанной выше технологии в клиническую практику может показаться довольно сложной проблемой,

требующей от врачей-специалистов дополнительных навыков работы с различными видами программного обеспечения по созданию и печати 3D-моделей. Однако междисциплинарный подход (привлечение профильных специалистов в рамках проведения научных исследований, быстрое технологическое развитие), активное обсуждение и представление собственных результатов исследований на конференциях и в печати помогут способствовать решению этой проблемы более быстро и эффективно.

Необходимым элементом 3D-печати является наличие цифрового трехмерного изображения заинтересованной анатомической области, которое будет являться прототипом

напечатанной 3D-модели. В качестве основы чаще всего используются файлы, полученные при проведении компьютерной или магнитно-резонансной томографии пациенту. Полученные хирургические модели анатомических областей могут выполнять различные задачи: обучение, планирование и моделирование хирургических вмешательств. Для повышения качества преподавания создается учебная модель, позволяющая студентам и врачам проводить высококачественную хирургическую подготовку. Соответствующие качественные характеристики модели и ее доступная цена являются наиболее важным показателем учебных моделей. Вместо обучения на трупном материале или в viva-рии студенты могут совершенствовать навыки на точных 3D-моделях, соответствующих качественным характеристикам кости пациента. Хотя образцы трупного материала обладают высокой анатомической и физической достоверностью, но их сложно получить, они не имеют специфических патологических особенностей и связаны с затратами, которые могут быть непомерно высокими для повторного использования в обучении. Таким образом, одной из наиболее важных характеристик обучающей модели является доступная цена.

Одним из перспективных направлений использования 3D-моделей в оториноларингологии является предоперационное планирование с определением минимально допустимого для выполнения успешного оперативного вмешательства размера костного дефекта передних стенок околоносовых пазух (ОНП) при использовании наружного доступа. Такой принцип позволит учитывать индивидуальные анатомические особенности строения лицевого скелета пациента, индивидуальные размеры пазух и локализацию патологического процесса. При планировании оперативных вмешательств у пациентов с аномалиями строения ОНП, таких как «синдром молчащего синуса», остеофиброзная дисплазия, персонифицированно подобранный операционный доступ повышает безопасность и эффективность оперативного вмешательства.

Поиск методов изучения анатомических объектов без нарушения их целостности на значительном количестве материалов является актуальным направлением современной науки. В настоящее время существует значи-

тельное количество программных пакетов по созданию 3D-моделей на основе данных компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Они отличаются внешним интерфейсом, набором выполняемых функций, техническими особенностями. Некоторые из них являются свободно распространяемыми, т. е. доступными любому пользователю. Наиболее часто используемыми приложениями в медицине являются ИТК-SNAP, 3D Slicer, InVesalius.

Процесс 3D-печати в медицине происходит в несколько этапов. На первом ведется сбор данных пациента с использованием различных технологий (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование), при этом чаще всего используется набор медицинских изображений, полученных при компьютерной томографии и сохраненных в виде 2D-срезов в формате данных DICOM [1]. Качество и точность реконструкции 3D-модели напрямую зависят от качества полученных первичных медицинских изображений, в связи с чем для отображения тонких деталей рекомендуется использовать компьютерный томограф или магнитно-резонансный томограф с «шагом» менее 1 мм. На втором этапе набор полученных 2D-изображений в DICOM-формате подвергается обработке с целью улучшения их качества, а именно: повышение контрастности, четкости, фильтрации шумов. На третьем этапе происходит регистрация улучшенных медицинских изображений с целью их приведения к единой системе координат и выполнение сегментации для формирования точной анатомической компьютерной 3D-модели [2]. В результате математического моделирования поверхности получаются цифровые воксельные модели в формате STL. Преобразование DICOM-файлов в STL формат занимает около 30 мин. На четвертом этапе реконструированная 3D-модель используется хирургом для детального осмотра зоны интереса с целью анализа ее геометрических размеров, синтопии, выявления аномалий и отклонений в строении. При необходимости персонифицированная 3D-модель подвергается дополнительному анализу и модификации. На заключительном этапе цифровая компьютерная трехмерная модель передается на принтер, который по техноло-

гии быстрого прототипирования создает персонализированную 3D-модель зоны хирургического интереса [3].

Использование 3D-моделирования и 3D-печати на этапе предоперационного планирования при выполнении вмешательств на околоносовых пазухах позволит оптимизировать размер и форму интраоперационного костного дефекта передней стенки ОНП, что позволит сократить время операции, повысить эффективность хирургического лечения, снизить риск и число послеоперационных осложнений.

Цель работы — проведение исследований в области построения 3D-моделей фрагментов лицевого скелета с использованием различных программных продуктов для 3D-моделирования и 3D-печати на основании анализа научной литературы, сравнения и освоения программ.

Материалы и методы. В статье произведен сравнительный анализ программных продуктов ITK-SNAP, 3D Slicer, InVesalius, освоена методика построения 3D-модели фрагмента лицевого черепа. В ходе исследования изучены преимущества и недостатки вышеуказанных программ для 3D-моделирования, выбрано оптимальное программное обеспечение для решения поставленных нами задач.

Результаты и их обсуждение. В настоящее время существует значительное количество программных пакетов по созданию 3D-моделей на основе данных компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Они отличаются внешним интерфейсом, набором выполняемых функций, техническими особенностями. Некоторые из них являются свободно распространяемыми, т. е. доступными любому пользователю. В рамках нашего исследования подробно изучены функциональные возможности наиболее часто используемых в медицине программ для 3D-моделирования — ITK-SNAP, 3D Slicer, InVesalius.

Среди характеристик программного продукта 3D Slicer можно отметить возможность поддержки стандарта DICOM для передачи данных изображений, удобство и простоту применения графического интерфейса. В основу программы заложена модель лицензирования без ограничений на использование его исходного кода в выполнении

моделирования. Это направлено на расширение сообщества пользователей и упрощение перехода в коммерческий продукт. С момента своего создания в конце 1990-х гг. 3D Slicer совершенствовался и каждые 4–5 лет внедрялись значительные изменения программного обеспечения, функций и графического интерфейса.

С точки зрения клинического исследователя 3D Slicer представляет собой рабочую станцию для визуализации и анализа изображений, обладающую некоторыми общими функциями со стандартными, доступными в клинике программами, которые являются программой 3D-визуализации. Будучи не одобренным FDA, программный продукт 3D Slicer позиционируется разработчиками как программа для использования в клинических исследованиях. 3D Slicer отличается от коммерческих аналогов, поскольку включает в себя экспериментальные инструменты, которые нельзя включить в доступные рабочие программы, используемые в клинике.

Возможности визуализации программы 3D Slicer поддерживают различные инструментальные методы исследования и могут использоваться для визуализации двух, трех- и четырехмерных данных. Поддержка трехмерных форматов пользуется наибольшей популярностью из-за значительного количества целей их использования и сопровождается применением большого количества инструментов, разработанных специально для этого типа данных. Поддержка более новых и реже используемых двух- и четырехмерных форматов данных также возможна, что несомненно является почвой для дальнейшего развития программы и расширения диапазона ее применения. 2D-изображения позволяют визуализировать поперечные сечения 3D- или 4D-форматов, а также проводить основные манипуляции с изображениями: масштабирование, панорамирование, многоплоскостное переформатирование, перекрестное и синхронное панорамирование (прокрутка) для параллельного просмотра на нескольких устройствах.

При просмотре 2D-изображения визуализируются три «слоя»: пользователь может выбрать «фон», «передний план», а также выбрать отдельный интересующий сегмент («метка») и объединить эти три «слоя», регулируя прозрачность. 2D-визуализация в

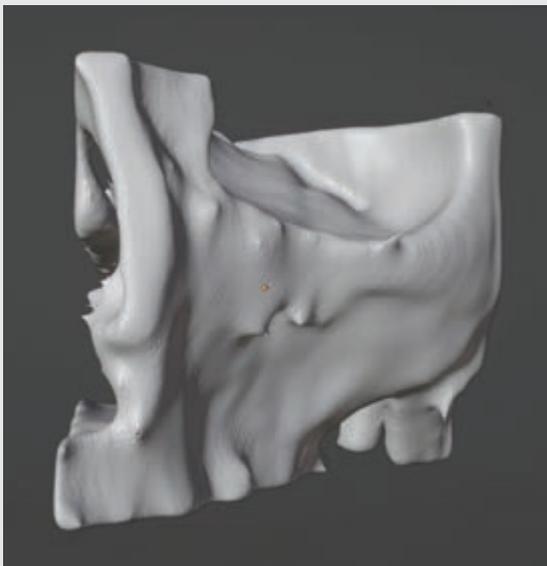


Рисунок 1 — 3D-модель лицевого скелета, созданная в программе 3D Slicer (визуализирована передняя стенка ВЧП)

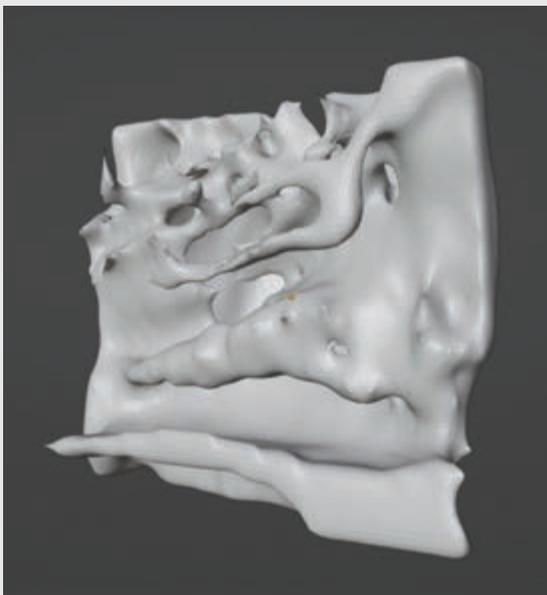


Рисунок 2 — 3D-модель лицевого скелета, созданная в программе 3D Slicer (визуализирована медиальная стенка пазухи)

3D Slicer также поддерживает режим Lightbox, в котором несколько срезов из объема отображаются в виде мозаики в окне просмотра. Средства 3D-просмотра позволяют визуализировать объемные данные, такие как триангулированные модели поверхностей, дорожки волокон, глифы и объемные визуализации. Двух- и трехмерные элементы можно комбинировать в средствах трехмерного просмотра, чтобы обеспечить интегрированную визуализацию различных данных для пользователя [4].

Среди некоторых недостатков в работе программы 3D Slicer следует отметить, что практически вся обработка, выполняемая отдельными модулями, происходит в контексте трехмерных данных. Как побочный эффект этого, общие инструменты 3D Slicer могут не подходить для обработки необъемных данных, таких как эндоскопические видео-, ультразвуковые исследования или рентгенограммы, хотя для некоторых из этих задач были разработаны специальные инструменты на основе 3D Slicer. Программа 3D Slicer не одобрена FDA, и его лицензия не претендует на клиническое использование программного обеспечения. Пользователь несет личную ответственность за соблюдение соответствующих правил безопасности и этики. Все продукты, в которых используется технология 3D Slicer, должны быть тщательно протестированы на соответствие применимым законам и правилам. Исходя из этого утверждения, технология 3D Slicer может быть внедрена в различные проекты под соответствующим контролем исследователя. В настоящее время пользователям доступна пятая версия программы Slicer. Наиболее заметными обновлениями программного обеспечения по сравнению с предыдущей (четвертой) версией стали внедрение инструментов MONAI и NVIDIA на основе искусственного интеллекта для автоматической сегментации медицинских изображений, поддержка компьютерных вычислений измерений разметки (длина, угол, среднее значение кривизны и максимальная кривизна, площадь), переработанная поддержка DICOM, улучшенный графический интерфейс [5].

На рисунках 1 и 2 представлены 3D-модели фрагментов лицевого скелета, созданных с помощью версии пятого поколения 3D Slicer.

Еще одной программой для 3D-моделирования на основе данных КТ пациента является программа ИТК-SNAP. Этот программный продукт представляет собой бесплатное мультиплатформенное программное приложение с открытым исходным кодом, используемое для сегментации структур на 3D- и 4D-биомедицинских изображениях. Позволяет пользователям перемещаться по трехмерным медицинским изображениям, вручную определять интересующие анатомические области и выполнять автоматическую сегментацию изображений. Чаще всего используется с наборами данных магнитно-резонансной томографии, конусно-лучевой и компьютерной томографии.

Поводом для создания этого инструмента стало стремление улучшить сегментацию на медицинских снимках, его разработчики стремились создать самый качественный и интуитивно понятный интерфейс из всего имеющегося на рынке открытого программного обеспечения. ИТК-SNAP стал результатом совместной работы исследователей Пенсильванского университета и Университета Юты. ИТК-SNAP обеспечивает полуавтоматическую сегментацию с использованием методов активного контура, а также ручное разграничение и навигацию по изображениям. В дополнение к этим основным функциям ИТК-SNAP предлагает множество вспомогательных утилит. Верный своему первоначальному видению, дизайн ИТК-SNAP специально фокусируется на проблеме сегментации изображений, а посторонние или несвязанные функции сведены к минимуму. Дизайн также подчеркивает взаимодействие и простоту использования, при этом основная часть усилий по разработке была направлена на доступный для пользователя интерфейс.

К основным преимуществам данного программного обеспечения можно отнести следующие: программа находится в открытом доступе; достаточно проста в освоении; имеет современный пользовательский интерфейс; поддерживает множество форматов 3D-изображений; занимает мало места на стационарном компьютере. К недостаткам можно отнести: ограниченный набор функций; сложность в обмене информацией с другими исследователями, что усложняет совместную работу; низкую защиту данных; невозможность мониторинга авторов. Не-

смотря на перечисленные выше особенности, ИТК SNAP активно используется в медицинской сфере, опубликовано множество исследований с его применением. На рисунках 3 и 4 представлены 3D-модели фрагментов лицевого скелета в проекции левой верхнечелюстной пазухи того же пациента, смоделированные в приложении ИТК-SNAP [6].

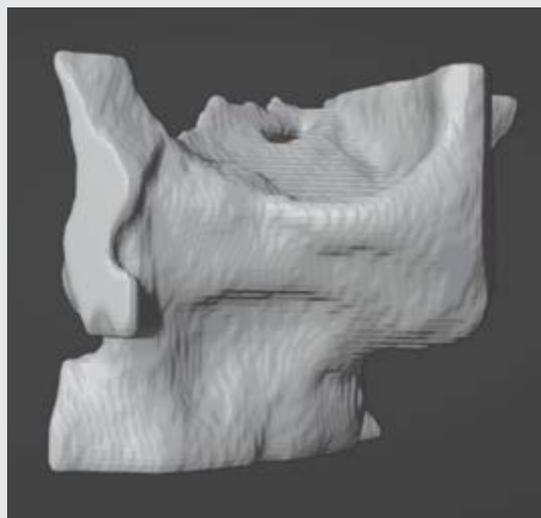


Рисунок 3 — 3D-модель лицевого скелета, созданная в программе ИТК SNAP (визуализирована передняя стенка ВЧП)

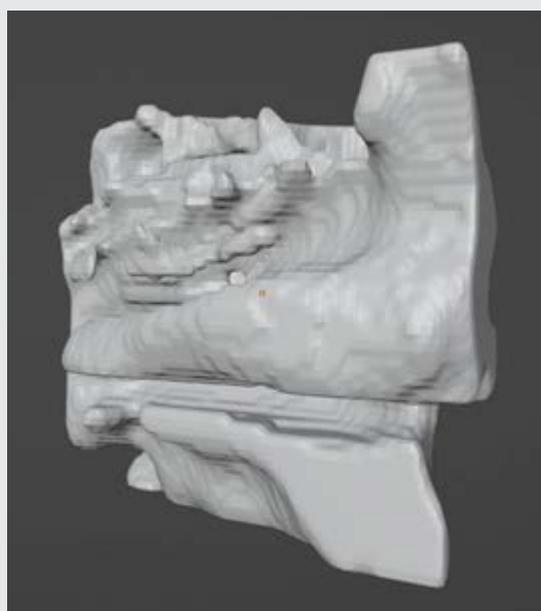


Рисунок 4 — 3D-модель лицевого скелета, созданная в программе ИТК SNAP (визуализирована медиальная стенка ВЧП)

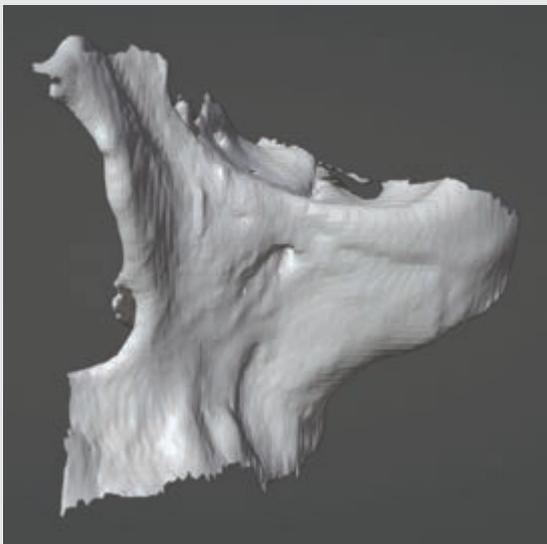


Рисунок 5 — 3D-модель лицевого скелета, созданная в программе InVesalius (визуализирована передняя стенка ВЧП)



Рисунок 6 — 3D-модель лицевого скелета, созданная в программе InVesalius (визуализирована медиальная стенка ВЧП)

Программа для создания трехмерной модели из снимков формата InVesalius разработана для создания трехмерной модели на основе последовательности файлов 2D-DICOM, полученных в результате магнитно-резонансной или компьютерной томографии. Полученная 3D-модель сохраняется в формате STL, пригодным для печати на 3D-принтере. InVesalius был разработан в СТИ (Центр информационных технологий Ренато Арчера) в исследовательском институте Бразильского научно-технического центра и доступен бесплатно на домашней странице портала Public Software Portal [7]. Программа представлена на английском, японском, чешском, португальском, русском, испанском, итальянском, немецком, турецком, румынском, французском, корейском, каталанском, китайском и греческом языках. Название программы — дань уважения бельгийскому врачу Андреасу Везалиусу (1514–1564), которого считают отцом современной анатомии. Разрабатываемый с 2001 г. для обслуживания потребностей бразильских государственных больниц, InVesalius был направлен на содействие социальной интеграции людей с серьезными деформациями лица. Однако с тех пор он использовался в различных областях исследований стоматологии, медицины, ветеринарии, палеонтологии и антропологии. Его используют не только в государственных больницах, но и в частных клиниках и больницах.

К преимуществам этого программного продукта можно отнести: удобный интерфейс; быстрое обучение работе с программой; возможность моделирования как на платформе Mac OS, так и на Windows; программа бесплатная и находится в открытом доступе. В случае если на персональном компьютере не хватает оперативной памяти, программа предлагает уменьшить исходное разрешение изображений. Анализируя разнообразие выполняемых функций, следует отметить DICOM-поддержку, в том числе ACR-NEMA (версии 1 и 2; DICOM версии 3.0 (в том числе кодировки JPEG — без потерь и с потерями — RLE); наличие средств манипулирования изображениями (масштабирование, панорамирование, вращение, изменение яркости и контрастности); возможность сегментации на основе 2D-срезов, в

том числе возможность сегментация на основе водораздела. Работая в этой программе, есть возможность предопределить пороговые диапазоны в зависимости от плотности интересующей ткани, редактировать инструменты на основе 2D-срезов, создавать 3D-поверхности и экспортировать их, выполнять качественную объемную визуализацию поверхности. На рисунках 5 и 6 представлены 3D-модели лицевого скелета одного и того же пациента, полученные в программе InVesalius.

Все 3D-модели фрагментов лицевого скелета, полученные в перечисленных выше программных продуктах, удовлетворяли запросам нашего исследования: не имели дефектов передних стенок ОНП; масштаб по отношению к реальным анатомическим

параметрам соответствовал 1:1; визуализирована полость верхнечелюстной пазухи внутри фрагмента лицевого скелета. Следует отметить, что все вышеперечисленные программные продукты находятся в свободном доступе, т. е. являются бесплатными. По нашему мнению, модель, смоделированная в 3D Slicer, является наиболее подходящей для печати, так как реальнее отображает костный рельеф данного участка лицевого скелета. 3D-моделирование на предоперационном этапе позволит подобрать персонифицированный доступ для оперативного вмешательства, определить форму и величину операционного костного дефекта передних стенок околоносовых пазух при использовании экстраназального доступа.

Список цитированных источников

1. Жорова, А. А. Возможности существующих технологий 3D-печати в медицине / А. А. Жорова // Смоленский медицинский альманах. — 2018. — № 1. — С. 106–109.
2. Кочина, Е. В. Современные возможности и направления использования 3D-моделирования в оториноларингологии / Е. В. Кочина, П. А. Затолока // Военная медицина. — 2023. — № 1. — С. 53–58.
3. Frame, M. Rapid Prototyping in Orthopedic Surgery: A User's Guide / M. Frame, J. S. Huntley // The Scientific World Journal. — 2012. — Vol. 2012. — P. 1–7.
4. Fedorov, A. 3D Slicer as an Image Computing Platform for the Quantitative Imaging Network [Electronic resource] / A. Fedorov, R. Beichel, J. Kalpathy-Cramer // Magn Reson Imaging. — 2012. — Nov. — № 30 (9). — P. 1323–1341. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3466397/>. — Date of access: 25.05.2023.
5. DICOM to STL [Electronic resource] : (Перевод MPT или KT в 3D-модель). — Mode of access: <https://st3d.ru/blog/dicomstl/>. — Date of access: 25.05.2023.
6. ТОП 10 программ для 3D-печати [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://studia3d.com/programs/#InVesalius>. — Дата доступа: 25.05.2023.
7. Аналоги InVesalius 3 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://ruprogi.ru/software/invesalius-3>. — Дата доступа: 25.05.2023.

Creating 3D models of facial skeleton fragments design using various 3d modeling programs

Kochyna E. V., Shvaiko P. M., Likholar O. B.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Currently, 3D visualization methods are actively used in the field of medicine, new technologies for 3D modeling and 3D printing are being developed, a large number of studies are being carried out in this area with the practical goal of improving the quality of medical care provided, introducing new methods of treatment. The purpose of our study is to analyze the literature on 3D modeling and 3D printing, to conduct research in the field of building 3D models of facial skeleton fragments using various software products for 3D modeling. In the course of the work, studies were carried out in the field of building 3D models using the 3D Slicer, ITK-SNAP, InVesalius software packages,



which use patient computed tomography data to create 3D models. A comparative analysis of various programs was carried out, a technique for their creation was mastered, and the optimal program for our study was chosen for 3D modeling of facial skeleton fragments.

Keywords: 3D model, 3D modeling, computer tomography.

Поступила 20.06.2023

УДК 616.724-07.24-018-092.9-07

ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА В ПРОЦЕССЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА У ЛАБОРАТОРНОГО ЖИВОТНОГО

Крат М. И., Походенько-Чудакова И. О., Юдина О. А.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Целью работы было проследить патогистологические изменения, происходящие в тканях височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) в процессе создания экспериментальной модели остеоартроза у лабораторного животного.

В эксперимент были включены 10 особей самцов кроликов породы шиншилла, которым моделировали остеоартроз ВНЧС по методу М. И. Крата, И. О. Походенько-Чудаковой (2022). По истечении срока наблюдения животных выводили из эксперимента, изготавливали микропрепараты, которые исследовали с помощью микроскопа.

Результаты дают основание заключить, что констатированные патогистологические изменения в височно-нижнечелюстном суставе экспериментальных животных подтверждают соответствие созданной экспериментальной модели диагнозу остеоартроз.

Разработанная модель позволит использовать ее при проведении доклинических исследований по усовершенствованию и известным и разработке новых методов диагностики, лечения и медицинской реабилитации при указанной патологии, в значительной мере объективизируя их результаты.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, остеоартроз, микропрепараты, хондроциты, коллагеновые волокна.

Введение. Остеоартроз височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) относится к числу распространенных болезней, длительных и тяжелых по своему клиническому течению, с трудом поддающихся лечению. Данное заболевание является следствием хронических дистрофических процессов в хрящевой, костной и соединительной тканях. Они развиваются при нарушении динамического равновесия между нагрузкой на сустав и физиологической выносливостью его тканей [1].

В основе развития заболевания лежит дегенеративно-дистрофический процесс, к которому могут присоединяться вторичные воспалительные явления, развивающиеся в результате травматизации синовиальной обо-

лочка и мягких параартикулярных тканей остеофитами и внутрисуставными инородными телами (фрагментами некротизированного хряща), образующимися в процессе заболевания. В ходе хронического повреждения поражается суставной хрящ, причем дегенерация его возникает в зоне максимальной нагрузки. Последняя подвергается истончению, разволокнению и «растрескиванию» хрящевой ткани, что на ранних этапах приводит к образованию неровностей на его поверхностях, а затем к появлению глубоких дефектов с обнажением подлежащей кости. При этом отмечается нарушение структуры коллагеновой сети [2]. В частности, клиника заболевания характеризуется суставным шумом, хроническим болевым

синдромом, «скованностью», а в последующем — ограничением открывания рта. В результате функциональность сустава снижается по мере развития заболевания [3], параллельно с этим отрицательную динамику претерпевает показатель качества жизни пациента [4].

Для проведения патогистологических исследований, которые позволяют определить изменения, происходящие в тканях сустава, широко применяется моделирование остеоартроза у лабораторных животных. На современном этапе известны несколько экспериментальных моделей ВНЧС, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки [5, 6]. Однако в специальной литературе нами не встречались работ, содержащих поэтапное патогистологическое описание создания экспериментальной модели остеоартроза ВНЧС, что подтверждает актуальность избранной авторами темы и обосновывает целесообразность предпринятого исследования.

Цель работы — проследить патогистологические изменения возникающие в тканях височно-нижнечелюстного сустава в процессе создания экспериментальной модели остеоартроза у лабораторного животного.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования осуществлены с соблюдением принципов биоэтики (GLP — надлежащая лабораторная практика), в том числе «Европейской конвенцией по защите прав позвоночных животных», принятой в г. Страсбурге (Франция) 18 марта 1986 г. и «Всемирной декларацией прав животных» (Universal Declaration of Animal Rights), принятой Международной лигой прав животных в г. Лондоне (Великобритания) 23 сентября 1977 г. Им предшествовало положительное заключение биоэтической комиссии УО «Белорусский государственный медицинский университет» (далее УО «БГМУ»). Животных, отобранных для эксперимента, содержали на стандартном рационе питания в виварии научно-исследовательской лаборатории УО «БГМУ» со свободным доступом к воде и пище. Перед началом эксперимента животных выдерживали в отдельном боксе в течение одной недели для адаптации к новым условиям и прохождения карантина. Их взвешивали, тщательно осматривали на наличие признаков заболевания. Особей с вы-

явленной патологией выбраковывали и не включали в исследование.

Для создания экспериментальной модели остеоартроза ВНЧС были выбраны кролики породы Шиншилла (10 особей самцов). Выбор экспериментального объекта был сделан с учетом следующих условий: 1) кролики легко воспроизводимы; 2) они позволяют получить несколько однопометных особей, что важно для чистоты эксперимента; 3) их височно-нижнечелюстной сустав по размеру превосходит аналогичные суставы у более низкого класса — грызунов (мышей и крыс), что позволяет выполнять все доступные на современном уровне знаний диагностические и лечебные манипуляции, а также осуществлять морфологическое исследование с описанием макро- и микропрепаратов; 4) изменения сустава данного экспериментального объекта хорошо визуализируются при лучевых методах исследования; 5) в полости ВНЧС кроликов присутствует внутрисуставной диск, что приближает его структуру к строению височно-нижнечелюстного сустава человека.

В процессе моделирования заболевания по методу М. И. Крата, И. О. Походенько-Чудаковой (2022) один сустав (левый) всегда оставляли интактным для сравнения с правым суставом, на котором воссоздавали патологический процесс. Волосной покров животных в кожной проекции ВНЧС с обеих сторон сбривали для обеспечения лучшей визуализации суставных структур. По истечению срока наблюдения на пятой неделе с начала эксперимента животных выводили из эксперимента, по стандартной схеме изготавливали микропрепараты, которые исследовали с помощью микроскопа с последующим патогистологическим описанием.

Результаты и их обсуждение. При моделировании экспериментального остеоартроза во всех исследованных случаях выявлено прогрессивное повреждение суставного хряща с поэтапной дистрофией и гибелью хондроцитов, нарушением организации хрящевой ткани, репродукцией соединительнотканых клеток и развитием грубых пучков коллагеновых волокон, которые постепенно замещали хрящевые клетки и «замуровывали» сохранившиеся хондроциты (рисунок 1).

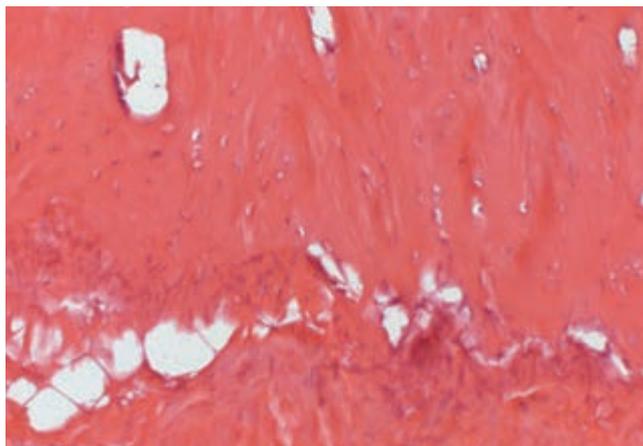


Рисунок 1 — Замещение хрящевых клеток в ВНЧС коллагеновыми волокнами при моделировании остеоартроза в эксперименте. Срок наблюдения 5 недель. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 50$

Наблюдался апоптоз клеток суставного хряща (рисунок 2). Наблюдалось образование кист в суставном хряще (рисунок 3).

Местами наблюдалось истончение хрящевой ткани и ее деструкция (рисунок 4).

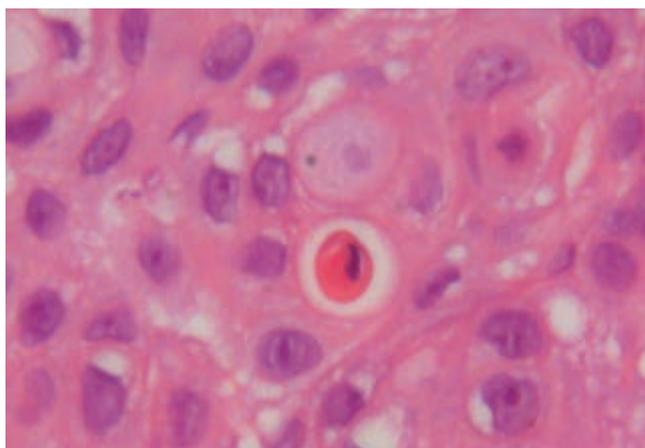


Рисунок 2 — Апоптоз клеток суставного хряща ВНЧС лабораторного животного. Срок наблюдения 5 недель. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$

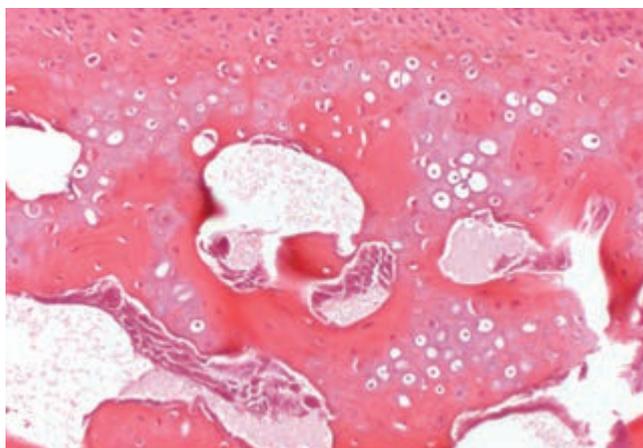


Рисунок 3 — Кисты, образовавшиеся в суставном хряще экспериментального объекта. Срок наблюдения 5 недель. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$

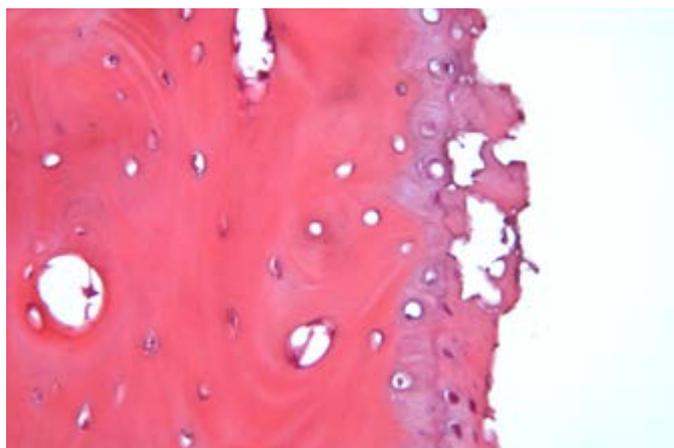


Рисунок 4 — Деструкция хрящевой ткани ВНЧС экспериментального животного. Срок наблюдения 5 недель. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

Изложенная патогистологическая картина соответствует патогистологическим данным описания остеоартроза других суставов у лабораторных животных [5] и не противоречит описанию клинической картины данного заболевания ВНЧС у человека [7].

Заключение. Представленный материал дает основание заключить, что констатированные патогистологические изменения в

ВНЧС экспериментальных животных подтверждают соответствие созданной экспериментальной модели диагнозу «остеоартроз». Это в свою очередь позволит использовать ее при проведении доклинических исследований по усовершенствованию и при разработке новых методов диагностики, лечения и медицинской реабилитации при указанной патологии, в значительной мере объективизируя их результаты.

Список цитированных источников

1. Али-Заде, Д. К. Стадирование остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава с помощью магнитно-резонансной томографии / Д. К. Али-Заде // Медицинские новости. — 2020. — № 7. — С. 84–85.
2. Доменюк, Д. А. Применение краниометрических и морфологических исследований в оценке структурных элементов височно-нижнечелюстного сустава / Д. А. Доменюк, Э. Г. Ведешина, С. В. Дмитриенко // Кубанский научный медицинский вестник. — 2017. — Т. 162, № 1. — С. 33–40.
3. Клинический пример эффективности комплексного алгоритма диагностики и лечения пациентов с внутренними нарушениями височно-нижнечелюстного сустава с применением артроскопической хирургии / Д. В. Шипика [и др.] // Стоматология. — 2021. — Т. 100, № 4. — С. 109–116. DOI: 10.17116/stomat2021100041109.
4. Prevalence of signs and symptoms of temporomandibular disorders in college preparatory students : associations with emotional factors, parafunctional habits, and impact on quality of life / M. R. Paulino [et al.] // Cien. SaudeColet. — 2018. — Vol. 23, № 1. — P. 173–186. DOI: 10.1590/1413-81232018231.18952015.
5. Костина, И. Н. Различные способы моделирования остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава / И. Н. Костина, И. Е. Валамина // Российская стоматология. — 2013. — Т. 6, № 1. — С. 18–20.
6. The expression of Netrin-1 in the MIA-induced osteoarthritic temporomandibular joint in mice / M. Xiao [et al.] // Sci. Rep. — 2021. Vol. 11, № 1. — P. 15695. DOI: 10.1038/s41598-021-95251-9.
7. Чичасова, Н. В. Обновленные международные рекомендации 2016 г. По ведению больных остеоартрозом: фокус на хондроитин сульфат, глюкозамин и их комбинацию (препарат Терафлекс) / Н. В. Чичасова // Consillium Medicum. — 2017. — Т. 19, № 9. — С. 69–76. DOI: 10.26442/2075-1753_19.9.69-76.

Pathohistological changes of tissues temporomandibular joint in the process of modeling of osteoarthritis in a laboratory animal

Krat M. I., Pohodenko-Chudakova I. O., Yudina O. A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The aim of the work is to defect the pathohistological changes occurring in the tissues of the temporomandibular joint (TMJ) in the process of creating an experimental model of osteoarthritis in a laboratory animal.

The experiment included 10 individuals of male Chinchilla rabbits, who were modeled with osteoarthritis of the TMJ by the method of M. I. Krat, I. O. Pohodenko-Chudakova (2022). At the end of the observation period, the animals were removed from the experiment, micro-preparations were made, which were examined using a microscope.

The results give grounds to conclude that the defected pathohistological changes in the TMJ of experimental animals confirm the compliance of the created experimental model with the diagnosis of osteoarthritis.

The model proposed will make it possible to use it in conducting preclinical studies to improve both the known and the development of new methods of diagnosis, treatment and medical rehabilitation for this pathology.

Keywords: temporomandibular joint, osteoarthritis, micro-preparations, chondrocytes, collagen fibers.

Поступила 08.06.2023

УДК618.3-06-005.6-07:[618.3:616.12-008331.1]-07

РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ТЯЖЕЛЫХ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИЕЙ

*Курлович И. В., Зубовская Е. Т., Бурьяк Д. В., Панкратова О. А.,
Демидова Р. Н., Капора Т. Ч., Юркевич Т. Ю.*

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр "Мать и дитя"»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. С целью уточнения характера воспалительного процесса в генезе тяжелых акушерских осложнений обследована 31 беременная женщина с умеренной и тяжелой степенью преэклампсии, эклампсией, HELLP-синдромом, атипичным гемолитико-уремическим синдромом и 30 пациенток с физиологически протекающей беременностью.

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование: гематологические и биохимические показатели, субпопуляционный состав Т-лимфоцитов, уровень цитокинов (ФНО α , интерлейкин-1 β , интерлейкин-8), апоптоз индуцирующий фактор, эндотелин-1, фактор Виллебранда, количество эндотелиоцитов и шизоцитов, агрегационная функция тромбоцитов.

Выявлены отличительные особенности воспалительного процесса у беременных женщин с тяжелыми осложнениями. Угнетение процесса фагоцитоза по результатам отрицательной активации гранулоцитов, отсутствия моноцитоза и снижение НК-клеток свидетельствует о вос-

палительном процессе неинфекционного генеза. Триггером воспаления у беременных женщин с тяжелыми осложнениями является тканевая дисфункция органов, дистония микроциркуляторного гемостаза, связанная с высоким уровнем цитокинов (ЦК), нарушением синтеза белков в печени и дисферментемией. На основании корреляционной связи цитокинов и агрегационной функции тромбоцитов можно предположить участие тромбоцитов в воспалительном процессе.

Ключевые слова: беременные женщины, тромботическая микроангиопатия, клинико-лабораторные показатели, воспалительный процесс.

Введение. Проблема тяжелых акушерских осложнений (преэклампсия (ПЭ), эклампсия, HELLP-синдром, тромбоэмболические осложнения различной локализации) по-прежнему остается острой и актуальной, при этом структура основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности практически не меняется. Преэклампсия/эклампсия на фоне прогрессивного роста частоты возникновения тяжелой ПЭ, преждевременные роды, недоношенность новорожденного продолжают оставаться в числе ведущих причин. Выхаживание детей, родившихся раньше срока, требует огромных материальных затрат и высокого профессионализма медицинского персонала [1]. Сложные патофизиологические механизмы развития осложнений беременности свидетельствуют о необходимости новых подходов к ведению таких пациенток [2].

Несмотря на многообразие существующих теорий ПЭ, в основе патогенетической составляющей лежит системная воспалительная реакция, которая может быть результатом как инфекционного генеза, так и неинфекционного в результате эндогенной активации клеток врожденного иммунитета, таких как моноциты и гранулоциты, и чрезмерной продукции провоспалительных цитокинов, способствующих тканевому стрессу и дисфункции органов [2].

Длительный контакт матери и плода может приводить к активации воспалительных процессов, связанных с преждевременными родами без признаков системных инфекций [3]. Современные исследования показывают, что при развитии как системных инфекций, так и «стерильных» воспалений отмечается самое раннее повышение неспецифических маркеров воспаления — провоспалительных цитокинов. Уровень фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10

(ИЛ-10) повышаются и достигают пика через 2–4 ч. После этого начинает увеличиваться пресепсин, прокальцитонин, которые достигают максимума повышения через 8–12 ч. В зависимости от динамики и течения воспалительного процесса они повышаются или снижаются. Главный маркер острой фазы воспаления как «стерильного», так и инфекционного характера С-реактивный белок (СРБ) достигает пика через 12–24 ч от начала заболевания [3].

Согласно данным научной литературы [1] многочисленные патологические процессы в организме сопровождаются состоянием воспаления и гиперкоагуляции. Активация свертывающей системы крови в ответ на воспаление служит защитным механизмом. Однако если степень активации перестает быть адекватной, то защитный механизм становится патологическим. Взаимосвязь активации гемостаза и развитие острого воспаления формируют тяжелую клиническую картину вплоть до полиорганной недостаточности.

Цитокины участвуют в ключевых событиях острого и хронического воспаления, вызывают значительные изменения в метаболизме клеток, приводящих к повреждению тканей. Ответственными за первоначальную воспалительную реакцию являются нейтрофилы, моноциты, макрофаги, эозинофилы, тромбоциты и эндотелиальные клетки.

От функции цитокинов зависит функциональная активность Т-лимфоцитов на всех этапах их дифференцировки. Так, Т-клетки памяти (СД 4+ и СД8+) активируют макрофаги и таким образом способствуют повышенной секреции макрофагами ФНО α и ИЛ-1.

С наступлением беременности синтез провоспалительных цитокинов увеличивается, происходит сдвиг дифференцировки Т-хелперов в сторону Th-2 клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины.

Основными источниками цитокинов в зоне маточно-плацентарного комплекса являются клетки иммунной системы как со стороны матери, так и плода [4]. Цитокины, в том числе ИЛ-1 β и ФНО α , играют базисную роль в реализации механизмов иммунного ответа матери и плода — поддерживают функциональную активность иммунокомпетентных клеток и баланс иммунной системы. Однако гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) при воспалении и относительная недостаточность синтеза противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов приводит к дисбалансу иммунной системы.

В последнее время интенсивно изучаются функциональные особенности эндотелия сосудов при различной патологии и роль цитокинов в развитии воспаления и дисфункции эндотелия. Цитокины иммунной системы на фоне сниженной неспецифической резистентности и адаптивного иммунитета являются одним из универсальных патогенетических механизмов дисфункции эндотелия и апоптоза и могут характеризовать тяжесть воспалительного процесса [5].

Диагностика причин воспаления инфекционного и неинфекционного характера и оценка адаптивной реакции иммунной системы матери остается недостаточно освещенной темой в акушерской практике.

Цель работы — оценка характера воспалительного процесса на основании маркеров воспаления у беременных женщин в патогенезе развития тяжелых осложнений.

Материалы и методы. Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 61 беременной женщины во II–III триместрах беременности. В основную группу (1-я) включена 31 пациентка с умеренной и тяжелой степенью ПЭ, эклампсией, с HELLP- синдромом, атипичным гемолитико-уремическим синдромом. В группу сравнения (2-я) вошло 30 пациенток с физиологически протекающей беременностью.

Возраст и антропометрические данные основной группы были сопоставимы с данными группы сравнения. Возраст женщин основной группы составил 31 (28; 35) год, группы сравнения — 29 (26; 31,5) лет.

В группе сравнения и у 98,3 % случаев основной группы отмечалась своевременная

(до 12 недель беременности) постановка на учет в женскую консультацию и нахождение под медицинским наблюдением врача-акушера-гинеколога на протяжении всей беременности.

Беременным женщинам исследуемых групп проведено клиничко-лабораторное обследование. Гематологические показатели были выполнены на анализаторе Pentra-60, биохимические тесты — на анализаторе Конелаб-30, субпопуляционный состав Т-лимфоцитов — на проточном цитофлуориметре Beckman Coulter. Уровень цитокинов, фактор Виллебранда (ФВ), апоптоз индуцирующий фактор (АИФ), АДАМТС-13, эндотелин-1 (ЭТ-1) исследовали методом ИФА. Количество эндотелиоцитов считали в двух камерах Горяева в 20 мкл плазмы крови, количество шизоцитов — в мазках периферической крови. Агрегационную функцию тромбоцитов определяли оптическим методом на анализаторе тромбоцитов АТ 2110 (СОЛАР, Республика Беларусь) с применением индукторов агрегации (ООО «ТЕХНОЛОГИЯ-СТАНДАРТ, РФ).

Статистический анализ проводился при помощи компьютерного программного обеспечения Microsoft Excel 2010 с использованием программы параметрических и непараметрических методов. Результаты исследования в таблицах представлены в виде M_e и квартильного размаха, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Согласно анамнестическим данным у беременных женщин с тяжелыми осложнениями наблюдались сопутствующие заболевания: сердечно-сосудистой (18,1 %), эндокринной (16,4 %) и мочевой (11,2 %) систем. Признаков системных инфекций у пациенток обеих групп не выявлено. Среди инфекций, передаваемых половым путем, во время беременности у двух (3,33 %) женщин основной группы выявлен хламидиоз и у одной (1,67 %) — уреаплазмоз.

Нарушение маточно-плацентарного кровотока наблюдалось у 41,6 % беременных женщин с осложнениями и 3,3 % пациенток группы сравнения. Структурные изменения плаценты выявлены у 22 % пациенток основной группы.

Анализируя сроки родоразрешения беременных женщин основной группы, выявлено, что в большинстве случаев роды были преждевременными (70,6 %). Медиана срока родоразрешения составила 240 (197; 258) дней. Показаниями для досрочного родоразрешения явились нарастание тяжести ПЭ, отсутствие эффекта от лечения, декомпенсация хронической плацентарной недостаточности, HELLP-синдром, эклампсия, атипичный гемолитико-уремический синдром, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Исследование показателей метаболического профиля беременных женщин является важным для оценки характера течения беременности и выявления риска осложнений. Комплексное обследование пациенток указывает на своевременность диагностики соматических заболеваний, сопутствующих беременности и способных неблагоприятно отразиться на течении беременности.

Результаты биохимических показателей обследованных женщин представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Биохимические показатели сыворотки крови у беременных женщин исследуемых групп [Me (Q25; Q75)]

Показатель	Результат		p
	1-я группа (n = 31)	2-я группа (n = 30)	
Общий белок, г/л	54,0 (51,0; 61,0)	70,0 (68,0; 74,0)	0,0000
Альбумин, г/л	31,0 (28,0; 36,0)	39,5 (37,0; 41,0)	0,0000
СРБ, мг/л	18,15 (7,95; 29,80)	3,20 (1,10; 5,50)	0,00000
Трансферрин, мкмоль/л	31,43 (27,00; 36,00)	40,50 (36,03; 48,00)	0,00541
Общий белок/СРБ	2,40 (2,23; 5,21)	22,58 (12,50; 63,00)	0,00000
Альбумин/СРБ	1,33 (0,69; 2,75)	11,80 (7,20; 31,00)	0,00000
Трансферрин/СРБ	3,06 (1,03; 4,46)	10,71 (6,06; 37,02)	0,00000
Ферритин, мкг/л	67,0 (39,50; 128,0)	42,0 (31,0; 53,0)	0,00975
Гаптоглобин, мг/дл	35,00 (16,9; 62,73)	141,25 (57,50; 147,50)	0,00003
Глюкоза, ммоль/л	4,40 (3,70; 5,50)	4,25 (3,90; 4,70)	0,5940
Общий билирубин, мкмоль/л	9,0 (6,0; 13,0)	9,5 (8,0; 11,0)	0,3817
Связанный билирубин, мкмоль/л	5,3 (5,2; 74,0)	4,7 (4,1; 5,5)	0,0378
АлАТ, Е/л	25,0 (18,0; 55,0)	15,0 (13,0; 18,0)	0,0000
АсАТ, Е/л	34,0 (28,0; 52,0)	23,0 (21,0; 26,0)	0,0000
ЛДГ, Е/л	596,0 (434,0; 763,0)	352,5 (322,5; 394,0)	0,00005
ЩФ, Е/л	109,0 (87,0; 128,0)	145,0 (126,0; 175,0)	0,00012
ПЩФ, нг/л	98,0 (69,5; 197,0)	1101,0 (340,0; 1523,0)	0,00035
ПЩФ/ЩФ	1,125 (0,770; 1,834)	6,760 (1,940; 11,000)	0,00071
ГГТП, Е/л	29,0 (21,0; 41,0)	15,0 (14,0; 19,0)	0,0000
КК, Е/л	109,5 (55,0; 197,0)	59,0 (47,0; 78,0)	0,0077
МВ КК, Е/л	18,0 (9,0; 44,0)	8,5 (5,0; 11,0)	0,0032
α-Амилаза	30,5 (21,0; 49,0)	66,0 (60,0; 78,0)	0,0000
Мочевина, ммоль/л	5,5 (3,4; 7,1)	3,6 (3,0; 4,0)	0,00103
Креатинин, мкмоль/л	76,0 (67,0; 99,0)	64,5 (53,0; 70,0)	0,00002
Железо, мкмоль/л	13,35 (11,05; 21,35)	11,60 (10,30; 16,90)	0,2616
Триацилглицерины, ммоль/л	3,03 (2,54; 4,285)	3,21 (2,41; 4,10)	0,6430
Свободный гемоглобин, г/л	0,135 (0,10–0,17)	0,070 (0,06–0,10)	0,00026
ОХС, ммоль/л	6,15 (4,40; 7,00)	7,8 (6,85; 8,45)	0,00009
α-ХС, ммоль/л	1,49 (1,23; 1,98)	2,48 (2,19; 2,63)	0,00005
β-ХС, ммоль/л	3,320 (2,42; 4,445)	4,375 (4,125; 5,105)	0,00000
Прогестерон, нмоль/л	174,0 (55,0; 408,8)	1676,4 (1375,8; 1971,1)	0,00000
Прогестерон/ОХС	37,64 (23,42; 95,07)	225,91 (193,95; 284,54)	0,00000

Полученные результаты биохимических параметров сыворотки крови у беременных женщин с осложненным течением свидетельствуют об особенностях ряда показателей.

У беременных женщин основной группы на фоне гипопроteinемии (снижение уровня общего белка в 1,30 раза, альбумина — в 1,27 раза, трансферрина — в 1,29 раза, гаптоглобина в 4,03 раза) отмечается острый воспалительный процесс — повышение содержания СРБ в 5,78 раза, повышение уровня ферритина в 1,60 раза.

Белки плазмы крови являются многофункциональными компонентами, особенно альбумин, который выполняет основную транспортную и детоксикационную функции, и его снижение в кровотоке может привести к развитию эндотоксикоза.

Отчетливо показывают дефицит белков сыворотки крови коэффициенты (соотношения) количества протеинов сыворотки крови к острофазному СРБ. Так, соотношение общий белок/СРБ был снижен в 3,1 раза, альбумин/СРБ в 2,5 раза, трансферрин/СРБ в 4,2 раза, ферритин/СРБ в 3,6 раза у пациенток основной группы по отношению к таковым беременных женщин группы сравнения.

Таким образом, полученные расчетные коэффициенты выявляют более глубокие нарушения белкового спектра и могут служить предикторами воспалительного процесса с признаками развития эндогенной интоксикации.

Нарушение функционального состояния печени у пациенток основной группы проявлялось увеличением активности аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз (АсАТ, АлАТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП). Повышение активности лактат-

дегидрогеназы (ЛДГ) сочеталось с внутрисосудистым гемолизом (увеличение уровня свободного гемоглобина в сыворотке крови), что указывает на механическое повреждение эритроцитов, характерное для вариантов тромботической микроангиопатии (ПЭ и эклампсии).

Среди нарушений ферментного спектра сыворотки крови у пациенток с тяжелыми осложнениями особое внимание привлекает исследование активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ) и ее плацентарного изофермента (ПЩФ).

Формирование и рост плаценты во многом зависит от активности щелочной фосфатазы (ЩФ). Так, ЩФ участвует в клеточном росте, дифференцировке тканей, а также зрелости плода, что дает возможность по ее уровню оценить функциональную активность плаценты.

Активность ЩФ была снижена в 1,42 раза у 89,7 % беременных женщин основной группы, уровень ПЩФ — в 5,65 раза у 72,0 %, индекс активности ПЩФ (ПЩФ/ЩФ) был снижен у 87,5 % в 3,86 раза в сравнении с пациентками с физиологической беременностью. Хроническая плацентарная недостаточность в данной группе пациенток в стадии декомпенсации и субкомпенсации наблюдалась у 81,5 % случаев.

К маркерам эндотелиальной дисфункции и нарушения тромборезистентности относятся провоспалительные цитокины, СРБ, эндотелин, молекулы адгезии, ФВ и др. В комплексной оценке сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у беременных женщин были проведены исследования содержания основных показателей маркеров функциональной активности тромбоцитов, представленные в таблице 2.

Таблица 2 — Маркеры дисфункции эндотелия и уровень цитокинов у беременных женщин исследуемых групп [Ме (Q25; Q75)]

Показатель	Результат		p
	1-я группа (n = 31)	2-я группа (n = 30)	
ФВ, нг/мл	8,80 (0,70; 12,22)	11,14 (3,50; 20,78)	0,689
АДАМТС-13, нг/мл	7,56 (3,41; 9,53)	7,46 (6,48; 8,36)	0,9693
АДАМТС-13 / ФВ	0,57 (0,29; 1,09)	0,32 (0,07; 0,90)	0,1680

Окончание табл. 2

Показатель	Результат		p
	1-я группа (n = 31)	2-я группа (n = 30)	
ЭТ-1, пг/мл	66,53 (43,03; 108,32)	57,14 (42,01; 65,16)	0,1960
ИЛ-1β, пг/мл	17,74 (7,08; 28,17)	11,14 (6,01; 13,08)	0,0095
ИЛ-8, пг/мл	67,06 (57,53; 90,82)	41,74 (31,10; 47,67)	0,00025
ФНОα, пг/мл	18,46 (5,30; 36,53)	4,08 (3,08; 5,05)	0,00001
ФНОα / ЭТ-1	0,34 (0,13; 0,77)	0,08 (0,06; 0,10)	0,00012
АИФ, нг/мл	0,39 (0,24; 0,62)	0,22 (0,09; 0,26)	0,00001
Эндотелиоциты, клеток в 20 мкл плазмы	8,63 (5,00; 15,00)	2,00 (0,00; 3,00)	0,0000

Функциональная активность ФВ в нормальном кровотоке регулируется металлопротеиназой АДAMTC-13. Крупные фрагменты молекулы ФВ расщепляются под действием фермента АДAMTC-13, синтезируемого эндотелием кровеносных сосудов, при этом снижается адгезия и агрегация тромбоцитов и ограничивается рост тромба в микроциркуляторном русле.

Соотношения АДAMTC-13/ФВ у пациенток между группами оказалось практически равнозначным, что может свидетельствовать о компенсаторной секреции контролирующего фермента металлопротеиназы АДAMTC-13 в ответ на повышение уровня ФВ.

Одним из наиболее значимых регуляторов функционального состояния эндотелия сосудов является вазоконстрикторный пептид эндотелин-1. В нормальных условиях ЭТ-1 синтезируется в небольшом количестве в эндотелиальных клетках, на мембране клеток синцитиотрофобласта, гепатоцитов, тканевых базофилах и др.

Продукция цитокинов и ЭТ-1 взаимосвязана, соотношение ФНОα/ЭТ-1 у беременных женщин основной группы было в 5,07 раза выше, чем в группе пациенток без осложнений.

На фоне высокого уровня ФНОα количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови у беременных женщин с тяжелыми осложнениями было повышено. Полученные данные свидетельствуют о дестабилизации микроциркуляторного звена гемостаза и дисфункции эндотелия сосудов.

Среди большинства клинико-лабораторных исследований показатели периферической крови принято считать объективными диагностическими критериями физиологических метаболических и патофизиологических процессов.

Результаты общеклинического анализа крови у обследованных беременных женщин представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Результаты общеклинического анализа крови у беременных женщин исследуемых групп [Me (Q25; Q75)]

Показатель	Результат		p
	1-я группа (n = 31)	2-я группа (n = 30)	
Лейкоциты (WBC), ×10 ⁹ /л	11,37 (8,80; 14,43)	9,96 (8,65; 11,67)	0,0514
Эритроциты (RBC), ×10 ¹² /л	3,64 (3,15; 4,22)	4,02 (3,82; 4,30)	0,0083
Гемоглобин (HGB), г/л	109,65 (96,40; 125,00)	120,75 (116,5; 128,60)	0,0087
Гематокрит HCT, %	32,30 (27,73; 37,70)	36,26 (34,40; 38,70)	0,0191
MCV, фл	90,66 (87,7; 93,19)	89,50 (86,00; 93,38)	0,5519
MCH, пг	30,89 (28,80; 32,08)	30,56 (29,30; 32,20)	0,9486
MCHC, г/л	340,4 (330,00; 346,30)	338,15 (333,00; 345,0)	0,8775

Окончание табл. 3

Показатель	Результат		p
	1-я группа (n = 31)	2-я группа (n = 30)	
RDW, %	13,03 (12,18; 14,48)	13,75 (12,90; 15,35)	0,1193
Тромбоциты (PLT), ×10 ⁹ /л	171,0 (131,0; 244,0)	221,0 (195,0; 265,0)	0,0224
Ретикулоциты, %	1,65 (1,10; 2,50)	1,00 (0,80; 1,00)	0,0041
Лимфоциты (LYMPH), % ×10 ⁹ /л	15,0 (10,0; 24,0) 1,868 (1,184; 2,573)	17,5 (13,0; 22,0) 1,678 (1,264; 2,910)	0,6649 0,4761
Нейтрофилы сегментоядерные, % (GRAN), ×10 ⁹ /л	67,0 (62,0; 78,0) 7,312 (5,935; 10,120)	67,5 (66,0; 71,0) 6,490 (4,000; 11,000)	0,7635 0,1124
палочкоядерные, % ×10 ⁹ /л	8,0 (5,0; 11,0) 0,871 (0,531; 1,426)	7,5 (4,0; 11,0) 0,639 (0,432; 1,272)	0,6228 0,2300
Эозинофилы, % ×10 ⁹ /л	1,00 (1,0; 2,0) 0,124 (0,102; 0,204)	1,00 (1,0; 1,0) 0,105 (0,083; 0,141)	0,8544 0,0877
Моноциты, % ×10 ⁹ /л	4,0 (3,0; 6,0) 0,487 (0,355; 0,598)	4,0 (2,0; 6,0) 0,380 (0,224; 0,545)	0,7301 0,2132
СОЭ	35,0 (28,0; 42,50)	37,5 (32,0; 43,0)	0,5511

Анализируя показатели общеклинического анализа крови, у беременных женщин основной группы выявлен умеренный лейкоцитоз без активации нейтрофилов, не отмечено повышения количества незрелых (палочкоядерных) гранулоцитов и моноцитов. Для инфекционного воспаления обычно характерным является активация нейтрофилов со сдвигом в сторону палочкоядерных и/или юных гранулоцитов.

Полученные данные общего анализа крови у беременных женщин с осложнениями могут свидетельствовать о причине воспаления неинфекционного характера и отсутствия бактериального очага воспаления как такового. При анализе клеток красной крови у пациенток основной группы выявлено достоверное снижение количества эритроцитов, концентрации гемоглобина, гематокритной величины и повышенное количество ретикулоцитов. Полученные результаты указывают на анемию беременных женщин легкой и средней степени, которая наблюдалась в 14,6 % случаях у пациенток основной группы и 12,0 % в группе сравнения.

Количество тромбоцитов у женщин с осложненным течением беременности было снижено. В мазках периферической крови шизоциты были обнаружены у двух пациенток основной группы (у одной — с аГУС и

одной — с HELLP-синдромом), что является одним из патогенетических составляющих тромботической микроангиопатии (ТМА).

Таким образом, гематологические параметры, полученные в стандартном анализе крови, могут предоставить возможность суждения о воспалительной реакции. Отсутствие нейтрофилеза и моноцитоза у беременных женщин с осложненным течением дает предварительную характеристику состояния начальной неспецифической (врожденной) иммунной системы.

Катаболическая направленность ЦК у беременных женщин снижает уровень общего холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, при этом нарушается процесс фагоцитоза вследствие угнетения нейтрофилов, С3, С4 и иммуноглобулинов G, повышается уровень СРБ. Нейтрофилы, натуральные киллеры, макрофаги, эозинофилы, тучные клетки продуцируют цитокины. Нейтрофилы являются не только эффекторами неспецифической резистентности, но и активными модуляторами клеточного и гуморального звена иммунитета путем продукции иммунорегуляторных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ФНОα. Активация эндотелия является важным звеном иммунного ответа на воспаление (таблица 4).

Таблица 4 — Показатели Т-клеточного и гуморального звена иммунной системы у беременных женщин исследуемых групп [Me (Q25; Q75)]

Показатель	Результат		p
	1-я группа (n = 31)	2-я группа (n = 30)	
Т-лимфоциты (CD3+), % ×10 ⁹ /л	78,55 (73,30; 81,90) 1,02 (0,79; 1,80)	75,80 (71,50; 78,80) 1,07 (0,90; 1,40)	0,133 0,934
Т-хелперы CD3+ CD4+, % ×10 ⁹ /л	49,6 (41,30; 51,40) 0,70 (0,47; 1,10)	43,40 (39,2; 48,7) 0,60 (0,50; 0,80)	0,099 0,512
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+ CD8+, % ×10 ⁹ /л	26,0 (19,90; 31,30) 0,37 (0,28; 0,60)	26,7 (24,10; 32,10) 0,39 (0,30; 0,56)	0,225 0,461
ИРИ	1,87 (1,38; 2,40)	1,60 (1,29; 2,10)	0,202
НК-клетки (CD3–CD16+ CD56), % ×10 ⁹ /л	6,0 (4,10; 12,50) 0,10 (0,08; 0,17)	10,8 (7,50; 13,20) 0,16 (0,10; 0,25)	0,050 0,034
(CD4 + CD8) / NK	13,90 (6,39; 20,0)	7,40 (4,17; 10,30)	0,013
В-лимфоциты (CD19+), % ×10 ⁹ /л	10,80 (9,30; 14,10) 0,16 (0,09; 0,27)	8,00 (7,40; 10,90) 0,14 (0,10; 0,19)	0,090 0,400
IgA, г/л	1,69 (1,26; 1,88)	2,35 (1,54; 10,10)	0,059
IgG, г/л	6,15 (5,20; 7,60)	9,165 (8,19; 11,24)	0,000
IgM, г/л	1,17 (1,11; 1,47)	1,29 (1,05; 1,44)	0,821
С3, мг/дл	107,0 (95,0; 120,0)	134,0 (125,0; 146,5)	0,000
С4, мг/дл	17,5 (10,7; 23,5)	27,2 (23,0; 32,0)	0,000

Как видно из данных таблицы, исследование показателей гуморального иммунитета показало, что у беременных женщин с ПЭ выявлен дисбаланс в иммунной системе. Уровень IgG был снижен в 1,49 раз у 81,3 % пациенток основной группы. О снижении гуморального иммунитета у беременных женщин с ПЭ показывает также индекс отношения лимфоцитов к сегментоядерным нейтрофилам: у пациенток с тромботическими осложнениями он составил 0,484, а у беременных женщин с ПЭ — 0,255. Таким образом, лейкоцитарный индекс, отражающий взаимоотношение гуморального и клеточного звеньев иммунной системы, у пациенток с ПЭ был снижен в 1,88 раза.

Белки системы комплемента (С3, С4) были значительно снижены у беременных женщин основной группы, что, вероятно, обусловлено воспалительным процессом, прежде всего высоким уровнем цитокинов. Нарушение активации системы комплемента является важным звеном осложненного течения беременности (ПЭ, эклампсии, HELLP-синдрома).

Тромбоциты являются чувствительными клетками организма, участвуют в иммунных

и аллергических реакциях. Установлено, что при многих воспалительных процессах до 50 % и более всех имеющихся в кровотоке лейкоцитов присоединяют к себе кровяные пластинки, при этом значительно усиливается функциональная способность тромбоцитов к агрегации [6]. В научной литературе недостаточно освещена роль тромбоцитов в воспалительном процессе у женщин при тяжелом течении беременности.

Функциональная активность тромбоцитов была исследована с применением наиболее широко используемых в практике индукторов агрегации клеток (таблица 5).

На основании полученных результатов агрегационной функции тромбоцитов и уровня цитокинов у беременных женщин с осложнениями установлена умеренная положительная корреляционная связь между показателями

Так, с уровнем ИЛ-1β коррелировала скорость агрегации тромбоцитов с минимальной концентрацией АДФ 0,5 мкмоль/л, степень агрегации с АДФ 1,5 мкмоль/л и с уровнем коллагеном. С уровнем ИЛ-8 выявлена коррекция со скоростью агрегации тромбоцитов с АДФ 0,5 мкмоль/л. Наиболее

частая взаимосвязь функциональной активности тромбоцитов выявлена с уровнем ФНО α : скорость агрегации тромбоцитов с

АДФ 1,5 мкмоль/л, скорость и степень агрегации с адреналином, время агрегации с 0,5 и 1,5 мкмоль/л АДФ.

Таблица 5 — Показатели функциональной активности (агрегация) тромбоцитов у беременных женщин с осложнениями [Me (Q25; Q75)]

Показатель агрегации	Индукторы агрегации				
	АДФ, мкмоль/л		Адреналин, 5 мкмоль/л	Коллаген, 20,0 мкмоль/л	Ристомин, 1,2 нг/мл
	0,5	1,5			
Скорость, %/мин	36,2 (27; 45,2)	42,3 (30,8; 55,2)	8,3 (5,4; 12,6)	5 (3,4; 9,4)	85,2 (70,0; 93,4)
Степень, %	46,4 (35; 59,9)	63,8 (50,6; 80,3)	43,8 (20,0; 75,9)	86,0 (72,0; 100,0)	91,4 (87,0; 100,0)
Время, мин	6,5 (3,3; 9,1)	5,3 (4,1; 7,3)	10,3 (9,3; 13,6)	8,5 (7,4; 9,8)	9,3 (7,3; 9,7)

Положительная корреляционная связь С-реактивного белка выявлена со скоростью агрегации тромбоцитов с ристоминном.

Таким образом, анализируя показатели скорости, степени и времени агрегации тромбоцитов и их корреляционной связи с

медиаторами воспаления можно судить об участии тромбоцитов в воспалительном процессе у беременных женщин с тяжелыми осложнениями.

Также определена взаимосвязь активности тромбоцитов с уровнем медиаторов воспаления (таблица 6).

Таблица 6 — Корреляционная связь показателей агрегационной функции тромбоцитов и цитокинов у беременных женщин с осложнениями (r)

Показатель агрегации тромбоцитов	Цитокины, пг/мл		
	ИЛ-1 β	ИЛ-8	ФНО α
Скорость агрегации, %/мин			
АДФ 0,5 мкмоль/л	0,315	0,387	-0,146
АДФ 1,5 мкмоль/л	0,013	-0,07	0,391
Адреналин 5 мкмоль/л	0,160	-0,080	0,451
Степень агрегации, %			
АДФ 1,5 мкмоль/л	0,323	-0,090	0,104
Адреналин 5 мкмоль/л	-0,069	-0,098	0,300
Коллаген 20,0 мкмоль/л	0,383	0,049	0,055
Время агрегации, мин			
АДФ 0,5 мкмоль/л	-0,137	0,0139	0,453
АДФ 1,5 мкмоль/л	0,025	-0,060	0,308

Полученные результаты исследования функциональной активности тромбоцитов и их взаимосвязь с цитокиновым спектром и С-реактивным белком доказывают роль тромбоцитов в воспалительном процессе у беременных женщин с тяжелыми осложнениями.

Заключение. Клинико-лабораторные исследования, проведенные беременным женщинам с тяжелыми акушерскими осложнениями, ассоциированными с тромбоци-

ческой микроангиопатией, показывают, что воспалительный процесс может быть неинфекционного генеза. Угнетение процесса фагоцитоза по результатам отрицательной активации гранулоцитов, отсутствия моноцитоза и снижения ЦК-клеток подтверждает наличие воспалительного процесса неинфекционного генеза. Триггером воспаления является тканевая дисфункция органов, дистония микроциркуляторного гемостаза, связанная с высоким уровнем ци-

токинов, нарушением синтеза белков в печени и дисферментемией. На основании корреляционной связи цитокинов и агрегационной функции тромбоцитов выявлено участие тромбоцитов в воспалительном процессе.

Исключение бактериальных и вирусных инфекций у беременных женщин при наличии неинфекционного воспаления доказывает нецелесообразность антибиотикотерапии, что необходимо учитывать при ведении таких пациенток.

Список цитированных источников

1. Новые технологии в решении проблем преэклампсии / Н. А. Никитина [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2022. — № 10. — С. 5–13.
2. Каттаходжаева, М. Х. Показатели эндотелиальной дисфункции и маркеры системного воспаления у беременных при преэклампсии / М. Х. Каттаходжаева, Д. Ф. Гайбуллаева // RE-HEALTH J. — 2020. — № 2/2 (6). — С. 10–13.
3. Вельков, В. В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин / В. В. Вельков. — М. : Диакон, 2015. — 117 с.
4. Айламазян, Э. К. Роль иммунной системы фетоплацентарного комплекса в механизме преждевременного прерывания беременности / Э. К. Айламазян, О. В. Павлов, С. А. Сельков // Акушерство и гинекология. — 2004. — Т. 32. — С. 9–11.
5. Цитокины иммунной системы в патогенезе дисфункции эндотелия и апоптоза у беременных с тяжелыми осложнениями / И. В. Курлович [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа = Reproductive Health. Eastern Europe // Междунар. науч.-практ. журнал. — 2022. — Т. 12, № 5. — С. 547–556.
6. Кузник, Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б. И. Кузник. — Чита : Экспресс-издательство, 2010. — 832 с.

The role of the inflammatory process in the pathogenesis of severe obstetric complications associated with thrombotic microangiopathy

Kurlovich I., Zubovskaya A., Buryak D., Pankratova O., Dziamidava R., Kapora T., Yurkevich T.

Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Republic of Belarus

In order to clarify the nature of the inflammatory process in the genesis of severe obstetric complications, 31 pregnant women with moderate and severe preeclampsia, eclampsia, HELLP syndrome, atypical hemolytic-uremic syndrome and 30 women with physiologically occurring pregnancy were examined.

A comprehensive clinical and laboratory examination was carried out: hematological and biochemical parameters, the subpopulation composition of T-lymphocytes, the level of cytokines (TNF- α , Interleukin-1 β , interleukin-8), apoptosis-inducing factor, endothelin-1, Willebrand factor, the number of endotheliocytes and schizocytes, platelet aggregation function.

Distinctive features of the inflammatory process in pregnant women with severe complications were revealed. The inhibition of the phagocytosis process based on the results of negative activation of granulocytes, the absence of monocytosis and a decrease in NK cells indicates an inflammatory process of non-infectious genesis. The trigger of inflammation in pregnant women with severe complications is tissue dysfunction of organs, dystonia of microcirculatory hemostasis associated with high levels of cytokines, impaired protein synthesis in the liver and dysfermentemia. Based on the correlation of cytokines and platelet aggregation function, it is possible to assume the involvement of platelets in the inflammatory process.

Keywords: pregnant women, thrombotic microangiopathy, clinical and laboratory parameters, inflammatory process.

Поступила 26.06.2023

УДК 616.833-001.35-036

МОДЕЛИРОВАНИЕ КОМПРЕССИОННО-ИШЕМИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ

*Мансуров В. А.¹, Нечипуренко Н. И.², Трушель Н. А.¹, Пашковская И. Д.²,
Рахмонов Э. Ш.², Юзефович Н. А.¹*

*¹ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*² Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии», г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Проведено моделирование компрессионно-ишемической невропатии седалищного нерва у 10 кроликов путем его контролируемого сдавливания в течение 30 мин на границе верхней и средней трети бедра с помощью специального устройства, позволяющего сдавливать (деформировать) нерв с последующим изучением морфологических изменений нерва спустя 1, 2 и 4 недели. Выполнено численное моделирование напряженно-деформированного состояния при сдавливании нерва для исследования распределения механических напряжений, которые могут привести к повреждению нервной ткани.

Ключевые слова: моделирование, компрессионно-ишемическая невропатия, седалищный нерв, туннельный синдром, напряженно-деформированное состояние.

Введение. Туннельные синдромы в виде компрессионно-ишемических невропатий составляют до 30 % всех заболеваний периферической нервной системы [1, 2]. Возникающие в естественно сформированных костно-мышечно-связочных каналах верхних и нижних конечностей человека (туннелях) гиперпластические и дистрофические изменения нередко приводят к хронической компрессии, ишемии, деформации, продольному растяжению и поперечному смещению нервных волокон с развитием в них сегментарной демиелинизации и последующего валлеровского перерождения. На верхней конечности имеют место мононевропатии срединного нерва в области запястного канала и между головками мышцы круглого пронатора на предплечье, локтевого нерва в канале Гийона на запястье и в кубитальном канале Пирогова, лучевого нерва в спиральном канале плечевой кости и в подмышечной ямке (G56.0, G56.1, G56.2, G56.3 по МКБ 10). Клинические проявления поражений чаще встречаются у пациентов преимущественно молодого и среднего возраста, профессиональная деятельность которых связана с нагрузкой на кисть и предплечье: у программистов и операторов ЭВМ, музы-

кантов, швей, редакторов, рабочих-станочников, доярок, упаковщиков и др. Если учесть тот факт, что в странах Европы и США компрессионно-ишемические поражения нервов верхних конечностей имеют место в 150 случаев на 100 тыс. населения, то в Республике Беларусь нарушение трудоспособности может случаться не менее, чем у 15 тыс. человек на количество населения с клиническими признаками компрессии срединного, локтевого и лучевого нервов.

Патология нерва может быть классифицирована в соответствии с тяжестью невралгических повреждений, независимо от причины. Еще в 1943 г. Н. J. Seddon описал три степени (стадии) повреждения периферического нерва: нейропраксия (neurapraxia), аксонотмезис (axonotmesis) и нейротмезис (neurotmesis). Классификационная система Н. J. Seddon принимала во внимание невралгическое повреждение с позиции сочетания функционального состояния нерва и гистологических признаков. Несмотря на то что много факторов могут влиять на нерв, созданная терминология прежде всего относится к механической травме (компрессия, растяжение, раздавливание, сотрясение или различные степени перерезки).

Фокальное повреждение периферического нерва при компрессионно-ишемических невропатиях (КИН) вследствие длительного или кратковременного, внешнего или внутреннего воздействия на нервный ствол сопровождается механическими и сосудистыми нарушениями в нерве. Повреждения, растяжения нерва обычно возникают вследствие интенсивных и чрезмерных упражнений, вывихов суставов и переломов конечностей, где устанавливается тесный контакт периферических нервов с костями. Периферические нервы обладают большой внутренней эластичностью из-за содержания коллагена в эндоневрии, но если приложенная сила превышает порог эластичности, может произойти отрыв нерва и различные степени повреждения (аксонотмезис или нейротмезис).

Экспериментальное моделирование КИН проводилось многими авторами. На многочисленных экспериментальных моделях оценивали гистологические и электрофизиологические аспекты острой и хронической компрессии различных нервов в зависимости от временного фактора после травмы нерва. Результаты этих исследований значительно отличались при моделировании острой или хронической компрессии. Так, острая одноразовая компрессия нерва, вызванная наложением жгута (турникетом), вызывала демиелинизацию нервного волокна по краям пневматической сдавливающей манжеты, тогда как в центре демиелинизация отсутствовала и это было связано с дислокацией и инвагинацией миелиновой оболочки в области перехватов Ранвье. Показано, что область замедления проведения импульса на краю манжеты коррелировала с гистологическими изменениями. Хроническую компрессию нервов изучали у морских свинок, кроликов, крыс и обезьян, вызывая ущемление нервов наложением силиконовых резиновых трубок, манжетов, плотных лент и прочее. Установлено, что в месте компрессии скорость проведения импульса по нерву замедлена, а при гистологическом исследовании выявлена значительная сегментарная демиелинизация и ремиелинизация в области повреждения нерва. Также наблюдалась незначительная валлеровская дегенерация. Различные пучки имели разную степень вовлечения в патологический процесс, пучки

на периферии были повреждены в большей степени.

При исследовании гематоневрального барьера с разными манжетами на крысах выявлены изменения, прежде всего в периневрии и эндотелиальных клетках эндоневральных микрососудов [3]. Эти нарушения гематоневрального барьера наблюдались во всех вариациях модели, даже через 2 месяца с самыми ослабленными манжетами. По-видимому, повреждение гематоневрального барьера предшествует гистологическим изменениям.

Обобщая изложенное выше, можно считать, что в патогенезе КИН важную роль играют как механические, так и ишемические факторы. Создание правильной модели компрессии нерва, когда можно дозированно сдавливать нерв, вызывая нужную стадию повреждения нерва, является актуальным направлением в изучении механизма КИН.

Моделирование КИН седалищного нерва у кроликов наиболее адекватно клиническому варианту этого поражения периферических нервов верхних и нижних конечностей у человека. Морфологическое подтверждение этому было представлено в 1970 г. в работе М. Б. Кунашева, который показал, что расположение соединительнотканной стромы и кровеносных сосудов седалищного нерва у человека и кролика идентично.

После выхода из области таза на бедро седалищный нерв у кроликов представлен тремя отдельными пучками: большеберцовым нервом, общим малоберцовым нервом и задним кожным нервом голени. Все три пучка расположены под общим наружным эпиневрием, не имеют между собой междуфутлярных периневральных анастомозов и не отдают ветвей до уровня подколенной ямки.

Цель работы — разработать модель контролируемого сдавления седалищного нерва кролика для выполнения экспериментального моделирования КИН седалищного нерва, а также выполнить численное моделирование напряженно-деформированного состояния при сдавливании нерва для исследования распределения механических напряжений, которые могут привести к повреждению нервной ткани.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проведены на 10 половоз-

рельх беспородных кроликах обоего пола массой 3,5–4,4 кг, содержащихся в одинаковых условиях вивария УО «БГМУ» в стандартных клетках на обычном пищевом рационе при смешанном типе кормления в соответствии с нормативами индивидуального размещения [4]. Уход за кроликами осуществляли штатные сотрудники вивария. Все манипуляции с животными проводили в течение дня (с 9:30 до 15:00). Эксперименты на животных выполняли в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными, требованиями Директив Совета Европейского союза, Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных или иных научных целях ETS № 123 от 18 марта 1986 г. и ТКП 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика, утвержденная постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 56 от 28 марта 2008 г.

Хирургические вмешательства по моделированию КИН седалищного нерва выполняли под внутривенным тиопентал-натриевым наркозом (90–100 мг/кг) при постепенном медленном введении в течение 1,5–2 ч.

Моделирование КИН осуществляли путем дозированной компрессии седалищного нерва на границе верхней и средней трети бедра после рассечения кожи и широкой фасции по ходу бедренной кости, после чего поверхностные и глубокие мышцы, в частности длинную головку двуглавой мышцы бедра, приводящие (медиальная группа мышц бедра) и полусухожильную по возможности тупо расслаивали и отводили кнаружи. Время компрессии составляло 30 мин, после чего зажим снимали с нерва. Рану послойно зашивали.

Для выполнения экспериментального моделирования КИН седалищного нерва кролика было разработано унифицированное механическое устройство, позволяющее дозировать и контролировать механическое повреждение нерва кролика, а также проводить расчет поперечного механического напряжения, возникающего в нерве в результате поперечной деформации, и сравнить это напряжение с прочностными характеристиками ткани нерва.

Результаты и их обсуждение. В соответствии с поставленной целью исследования

во время проведения оперативного вмешательства на лапе кролика были сделаны фотографии седалищного нерва животного с расстояния 23 см и отобрана фотография с компрессией нерва (рисунок 1) для определения толщины нерва в месте компрессии и вне ее, что необходимо для расчета относительной деформации нерва (составила около 21 % при диаметре нерва 2,4 мм).



Рисунок 1 — Механическое сжатие седалищного нерва кролика

С помощью численного моделирования напряженно-деформированного состояния было определено механическое напряжение в месте компрессии нерва кролика.

Численное моделирование напряженно-деформированного состояния. Нервную ткань можно представить как трансверсально изотропный материал — материал с физическими свойствами, симметричными относительно оси, перпендикулярной к плоскости изотропии. Эта поперечная плоскость имеет бесконечное количество плоскостей симметрии, и, таким образом, в этой плоскости свойства материала одинаковы во всех направлениях. Следовательно, такие материалы также известны как «полярно-анизотропные» материалы. В силу осевой симметрии это представление дает возможность сократить количество независимых свойств материалов до четырех — модуль упругости в продольном направлении E_L и E_T , модуль упругости в радиальном направлении, а также два коэффициента Пуассона в соответствующих направлениях.

Свойство E_L известно из литературы [5, 6], а свойство E_T определяется экспериментально посредством нагрузки ткани в поперечном направлении под действием силы F (рисунок 2). Следует заметить, что нервная ткань проявляет нелинейные свойства: при указанной выше относительной деформации $E_L = 1,5$ МПа [6]. Анизотропные волокна обладают поперечной изотропией, ось волокна является осью поперечной изотропии. Полуширина контакта (b) выражена через константы материала, как показано в уравнении

$$b = \sqrt{\frac{4FR}{\pi} \left(\frac{1}{E_T} - \frac{\mu}{E_L} \right)}, \quad (1)$$

где индексы T и L указывают на поперечную и продольную составляющие; R – радиус нерва [7].

При этом перемещение выразится как

$$U = \frac{4F}{\pi} \left(\frac{1}{E_T} - \frac{\mu_L}{E_L} \right) \left[\operatorname{asinh} \left(\frac{R}{b} \right) \right]. \quad (2)$$

Изъятую из организма нервную ткань нагружали с силой равной 9 Н и измеряли поперечную деформацию (рисунок 2), относительная деформации в этом случае составила приблизительно 30 % при силе, приходящейся на единицу длины $F = 450$ Н/м. Используя итерационный процесс с уравнениями 1 и 2 вычисляли E_T при коэффициенте Пуассона равным 0,1 [8], в результате получился $E_T = 0,41$ МПа.

Применяя полученные свойства методом конечных разностей, выполнен расчет напряженно-деформированного состояния нервной ткани с использованием движущейся сетки. Предполагается, что исходное состояние нервной ткани представляется цилиндром, длина которого значительно превышает его радиус. Материал цилиндра – трансверсально изотропный материал с материальными константами, определенными выше. Цилиндр сжимается двумя плоскостями размером 4×3 мм (рисунок 3). Относительная поперечная деформация составляла 30 %. Не контактирующие поверхности – свободны.

Минимальная величина контактной силы наблюдается по центральной продольной линии, сжимающей нерв пластины (рисунок 4).



Рисунок 2 – Механическое сжатие седалищного нерва кролика при известной нагрузке

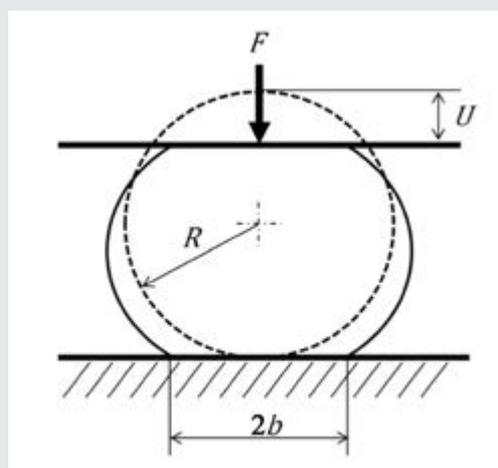


Рисунок 3 – Схематическая диаграмма, показывающая сжатие цилиндра радиусом R между двумя параллельными пластинами; F – силы на единицу длины; $2b$ – ширина контакта; U – диаметральное сжатие

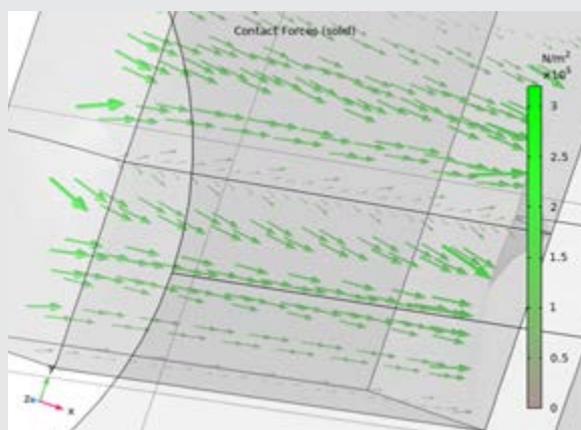


Рисунок 4 – Распределение силы, действующей на сжимающие плоскости по центральному сечению

Максимальная величина контактной силы наблюдается на расстоянии 1/3 ширины пластины от центральной продольной линии. Направление сжимающей силы зависит от ширины пластины, т. е. внутри образца сила действует разнонаправлено: в центре границы контакта происходит растягивание нервной ткани, а на некотором расстоянии от этой линии — сжатие.

Поэтому распределение давления внутри нерва имеет клиновидный характер (рисунок 5). Суммарная величина силы, действующей на сжимающие плоскости, составляет приблизительно 1,7 Н. Для анализа результатов использовались два параметра — максимальная абсолютная деформация и максимальное напряжение фон Мизеса.

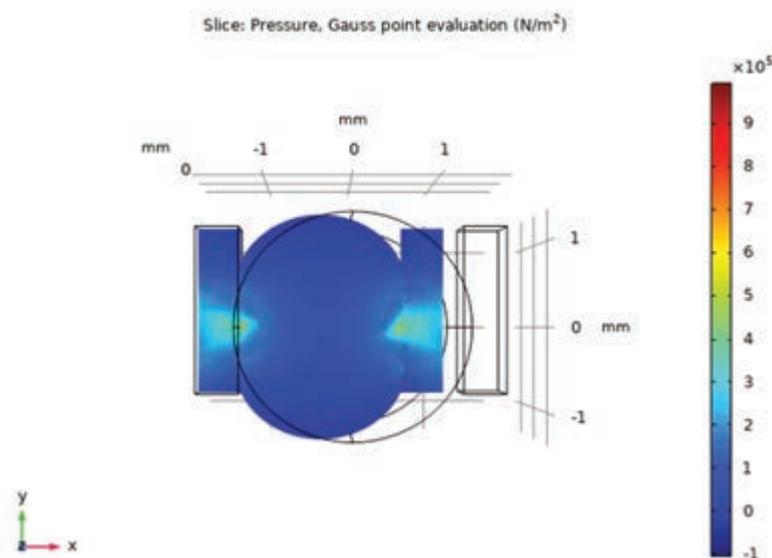


Рисунок 5 — Распределение давления по центральному сечению

Максимальное напряжение по Мизесу основывается на теории Мизес — Хенки (Mises — Hencky), также известной как теория энергии формоизменения. Для главных напряжений тензора напряжений σ_1 , σ_2 , σ_3 критерий фон Мизеса выражается как

$$\sigma_{\text{vonMises}} = \sqrt{\left[(\sigma_1 - \sigma_2)^2 + (\sigma_2 - \sigma_3)^2 + (\sigma_1 - \sigma_3)^2 \right]} / 2. \quad (3)$$

Теория утверждает, что пластичный материал начинает повреждаться в местах, где напряжение по Мизесу становится равным предельному напряжению.

Максимальное напряжение фон Мизеса находится по границе контакта в клиновидной области и составляет около 800 КПа (максимально) при предельной прочности 150 МПа (рисунок 6).

В этой области повреждение наиболее вероятно, что подтверждается результата-

ми гистологических исследований (рисунок 7).

Таким образом, для численного моделирования напряженно-деформированного состояния нервной ткани ее можно представить как трансверсально изотропный материал. Свойства материала в продольном направлении можно найти в научной литературе ($E_L = 1,5$ МПа). Свойства этого материала в поперечном направлении определялись экспериментально путем измерения деформации при действии известной силы поперечного сжатия ($E_T = 0,41$ МПа). Суммарная величина силы, действующей на сжимающие плоскости, составляет приблизительно 1,7 Н. Численное моделирование напряженно-деформированного состояния показало, что наиболее вероятное повреждение ткани нерва происходит по границе контакта в узкой клиновидной области, что подтверждается результатами гистологических исследований.

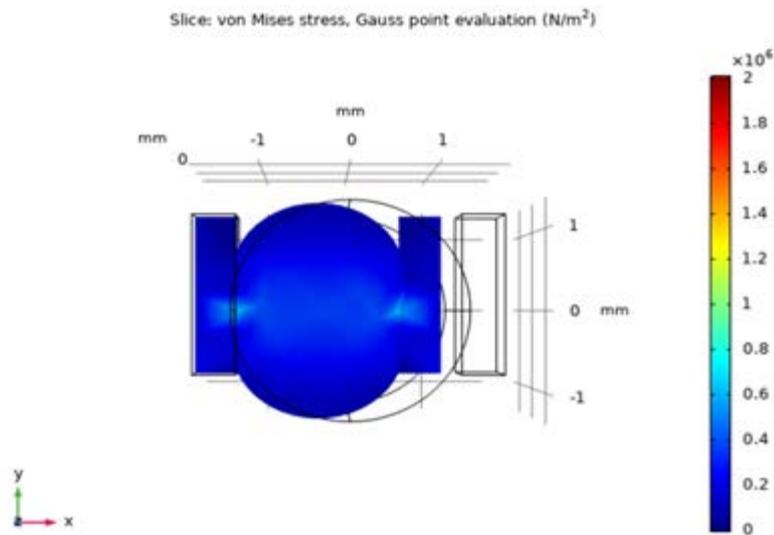
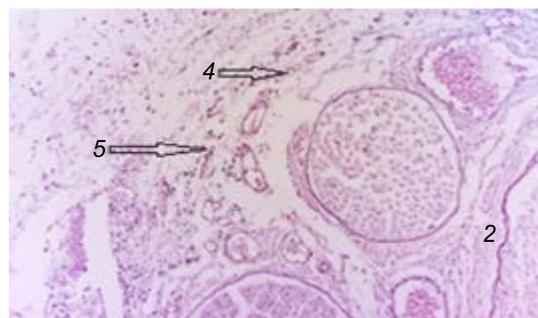


Рисунок 6 — Напряжение фон Мизеса

a



б



в

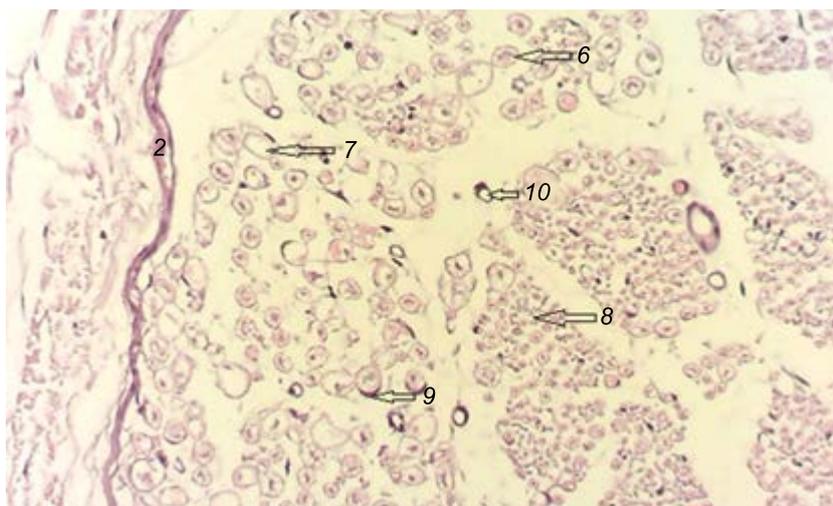


Рисунок 7 — Место компрессии седалищного нерва через 1 неделю:

a — окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 4$; *б* — окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 10$; *в* — окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 40$: 1 — эпиневрй; 2 — периневрй; 3 — пучки нервных волокон; 4 — неоангиогенез; 5 — лейкоцитарная инфильтрация; 6 — интактное нервное волокн; 7 — дегенерация нервного волокна; 8 — мелкие нервные волокна; 9 — леммоцит; 10 — утолщение стенки гемокapилляра

Заключение. Таким образом, разработана модель КИН седалищного нерва кроликов путем его дозированного сдавления в течение 30 мин на границе верхней и средней трети бедра.

Для детального изучения процесса сдавливания нерва кролика был выполнен численный расчет поперечного механического напряжения, возникающего в нерве в результате поперечной деформации, и сравнение этого напряжения с прочностными характеристиками ткани нерва.

Показано, что суммарная величина силы, действующей на сжимающие плоскости, составляет приблизительно 1,7 Н. Численное моделирование напряженно-деформированного состояния показало, что наиболее вероятное повреждение ткани нерва происходит по границе контакта в узкой клиновидной области, что подтверждается результатами гистологических исследований и свидетельствует о повреждении нерва с развитием аксонотмезиса.

Список цитированных источников

1. Кипервас, И. П. Туннельные синдромы / И. П. Кипервас. — М. : Ньюдиамед. — 2010. — 520 с.
2. Etiopathogenesis. In: Carpal Tunnel Syndrome / ed.: R. Luchetti, P. Amadeo — Berlin : Springer. — 2006. — P. 21–27. DOI: 10.1007/978-3-540-49008-1.
3. Mackinnon, S. E. Pathophysiology of nerve compression / S. E. Mackinnon // Hand Clinics. — 2002. — Vol. 18, № 2. — P. 231–241. DOI: 10.1016/s0749-0712(01)00012-9.
4. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes [Electronic resource]. — Mode of access: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31986L0609&id=1660822993020&from=EN>. — Date of access: 20.02.2023.
5. Driscoll, P. J. An in vivo study of peripheral nerves in continuity: biomechanical and physiological responses to elongation / P. J. Driscoll, M. A. Glasby, G. M. Lawson // J. of Orthopaedic Research. — 2002. — Vol. 20. — P. 370–375.
6. Strain, stress and stretch of peripheral nerve Rabbit experiments in vitro and in vivo / M. K. Kwan [et al.] // Acta Orthopaedica Scandinavica. — 1992. — Vol. 63 (3). — P. 267–272.
7. Morris, S. The determination of the lateral-compression modulus of fibres / S. Morris // J. Text Inst. — 1968. — Vol. 59, № 11. — P. 536–547.
8. Mott, P. H., Limits to Poisson's ratio in isotropic materials / P. H. Mott, C. M. Roland // Phys. Rev. — 2009. — Vol. 80. — P. 132–104.

Modeling of compression-ischemic neuropathy

*Mansurov V. A.¹, Nechipurenko N. I.², Trushel N. A.¹, Pashkovskaya I. D.²,
Rakhmonov E. Sh.², Yuzefovich N. A.¹*

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

*²Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery,
Minsk, Republic of Belarus*

Modeling of compression-ischemic neuropathy of the sciatic nerve in 10 rabbits was carried out by its controlled compression for 30 minutes at the border of the upper and middle third of the thigh using a special device that allows compressing (deforming) the nerve with subsequent study of morphological changes in the nerve after 1, 2 and 4 weeks. Numerical modeling of the stress-strain state during nerve compression was performed to study the distribution of mechanical stresses that can lead to damage to the nervous tissue.

Keywords: modeling, compression-ischemic neuropathy, sciatic nerve, tunnel syndrome, stress-strain state.

Поступила 13.07.2023

УДК 616-001-089: 616-002-154

НАНОВОЛОКНА ХИТОЗАНА В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГНОЙНЫХ РАН

Машель В. В., Кондратенко Г. Г., Неверов П. С., Протасевич А. И., Слабко И. Н.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Повышение эффективности лечения инфицированных и длительно незаживающих ран остается актуальной проблемой в современной хирургии. Одним из вариантов ее решения является разработка новых подходов к местному лечению, в частности, создание новых высокоэффективных раневых покрытий с антибактериальными и репаративными свойствами. В последние годы внимание исследователей обращено к хитозану — натуральному биополимеру, обладающему собственной антимикробной активностью, гемостатическим действием, а также способностью к биодegradации с образованием безопасных для человеческого организма продуктов. С помощью специальной технологии из хитозана получены нановолокна со сверхразвитой структурой, пористостью и высокой сорбционной емкостью. Выполнены экспериментальные исследования, в которых в сравнительном плане оценены антибактериальные и ранозаживляющие свойства нановолокон хитозана на модели гнойной раны. Полученные данные свидетельствуют о наличии у нановолокон хитозана ранозаживляющих свойств при отсутствии выраженной антимикробной активности. С учетом способности нановолокон хитозана быть носителем различных соединений, сделан вывод о целесообразности модификации нановолокон антибактериальными агентами в целях создания высокоэффективного композиционного средства местного действия.

Ключевые слова: хронические раны, раневой процесс, нановолокна, хитозан.

Введение. Важной медико-социальной проблемой является лечение длительно незаживающих дефектов кожи и мягких тканей, осложненных инфекционным процессом [1]. Объективная оценка и разграничение фаз раневого процесса, а также применение местных лекарственных средств с определенным механизмом действия требует наличия большого арсенала таковых, что дорогостояще и не всегда возможно. В связи с этим существует необходимость в разработке более универсальных лекарственных композиций, которые можно было бы эффективно использовать в разные фазы раневого процесса, исключая фазу ремоделирования рубца. К основным требованиям, предъявляемым к таким раневым покрытиям для оптимального заживления инфицированных дефектов кожи, относятся: поддержание влажной раневой среды; сорбция избытка раневого экссудата и токсинов; прямое антимикробное и регенеративное действие; атравматичность и безболезненность при удалении с раневой поверхности во время перевязки [2].

Наиболее полно современным требованиям отвечают раневые покрытия из модифицированных полисахаридов. Одним из перспективных для создания таких раневых покрытий является хитозан — производное линейного полисахарида, макромолекулы которого состоят из случайно связанных (β -(1-4) D-глюкозаминовых звеньев и N-ацетил-D-глюкозамина [3]. Получают хитозан из пчелиного хитина, в природе он встречается в клеточных стенках грибов отдела *Zygomycota* и панцирях ракообразных. Большое число свободных аминогрупп позволяет молекуле хитозана образовывать значительное количество водородных связей, что объясняет способность вещества связывать и прочно удерживать органические водорастворимые вещества, в том числе бактериальные токсины. Благодаря наличию реакционноспособной аминогруппы, хитозан также обладает гемостатическими свойствами за счет деполяризации гемовых групп гемоглобина и агглютинации эритроцитов. Описана собственная антимикробная активность хитозана *in vitro* [3, 4], при этом хитозан

и продукты его биодegradации практически безопасны для человеческого организма.

Особый интерес в последние годы обращен к медицинскому применению наноматериалов. Было показано, что при переходе на нанометровый уровень (диапазон от 1 до 100 нм) у материалов изменяются физико-химические свойства, которые невозможно предсказать [5]. С применением специальной технологии недавно были получены нановолокна хитозана, обладающие сверхразвитой структурой и пористостью.

Учитывая актуальность и возможность создания композитных средств на основе нановолокон хитозана для лечения инфицированных раневых дефектов, возникла необходимость экспериментальной оценки влияния самих нановолокон хитозана на течение раневого процесса.

Цель работы — определить в эксперименте антимикробную активность и влияние нановолокон хитозана на динамику раневого процесса в условиях инфицирования.

Материалы и методы. После одобрения протокола исследования этической комиссией, был проведен эксперимент с использованием 30 самок крыс линии Wistar массой 200–220 г. Животные находились на содержании и стандартном рационе в виварии УО «Белорусский государственный медицинский университет» в отдельных клетках. Температура воздуха и его влажность поддерживались на постоянном уровне. Все работы проводились в соответствии с международными правилами и принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и с другой научной целью (Страсбург, 18.03.1986), а также в соответствии с Положением о порядке использования экспериментальных животных в научно-исследовательских работах и учебном процессе в УО «БГМУ» [6].

Моделирование гнойной раны выполнялось по методике, разработанной В. А. Гинюком с модификациями [7]. Под внутрибрюшным тиопенталовым наркозом, потенцированным при необходимости ингаляционно изофлюраном, на кожу животного после выбривания шерсти на холке несмываемым маркером наносили разметку таким образом, чтобы получился раневой дефект округлой формы с диаметром 1 см. Опера-

ционное поле двукратно обрабатывали антисептиком Септоцид. Для облегчения последующих манипуляций в центр разметки подкожно вводили 2 мл 0,25%-го раствора новокаина. Далее по маркерным точкам ножницами Купера иссекали кожу вместе с подкожной клетчаткой и поверхностной фасцией.

Затем губками иглодержателя раздавливали кожные края и дно раны экспозицией 5 с в целях создания в ране массы нежизнеспособных тканей и благоприятной среды для развития инфекции. Для изоляции раневого процесса от внешних механических факторов и микробных агентов на получившийся раневой дефект помещали и фиксировали ограничительную камеру, изготовленную с помощью технологии 3D-печати из фотополимера (заявка на патент). Одноразовым шприцем с тонкой иглой поверхностно, а также путем инфильтрации краев и дна в рану вносили 2 мл суспензии *S. aureus*, плотностью от $1,0 \cdot 10^9$ до $2,0 \cdot 10^9$ КОЕ/мл, подготовленной лабораторией внутрибольничных инфекций научно-исследовательской части УО «Белорусский государственный медицинский университет» по McFARLAND STANDARD с использованием соответствующей калибровки прибора (денситометра). Рану закрывали стерильным марлевым шариком, который рыхло заполнял внутреннее пространство ограничительной камеры и удерживался с помощью фиксатора. В послеоперационном периоде все животные получали обезболивание кеторолом внутримышечно 0,5 мг/кг раз в день. В дальнейшем каждые двое суток проводились перевязки с оценкой и документированием динамики раневого процесса, а также микробиологическим мониторингом. Внешний вид инфицированной раны после удаления струпа на вторые сутки приведен на рисунке 1.

Животные были разделены на три группы по 10 особей в каждой. Животные первой контрольной группы не получали местного лечения раны, им присвоены номера 1–10. Животные второй контрольной группы начиная со вторых суток получали местное лечение аппликацией мази «Меколь», им присвоены номера 11–20. Мазь «Меколь» в качестве средства сравнения выбрана не случайно: она является дженериком импортного лекарственного средства «Левомеколь»

(Украина) и широко применяется в отечественной клинической практике при местном лечении инфицированных ран. Входящий в ее состав макрогол является водорастворимым гелеобразующим линейным полимером, способным удерживать с помощью водородных связей молекулы воды; она также содержит метилурацил, который ускоряет процессы регенерации и заживления ран, и антимикробный агент — хлорамфеникол. Изложенное выше позволяет в сравнительном плане оценить аналогичное влияние нановолокон хитозана на течение раневого процесса в условиях исследования. В третьей группе (опытная с номерами 21–30) местное лечение проводили с помощью нанесения на рану нановолокон хитозана.

Нановолокна хитозана в виде квадратных салфеток площадью 1 см² были изготовлены и предоставлены УО «Белорусский государственный технологический университет». Полученные образцы имели следующие характеристики: плотность нанесения нановолокон хитозана — 10 г/м², они содержали волокна диаметром менее 100 нм. Электронная микрофотография образца нановолокон хитозана представлена на рисунке 2.



Рисунок 1 — Внешний вид экспериментальной инфицированной раны на момент первичного учета (2-е сутки)

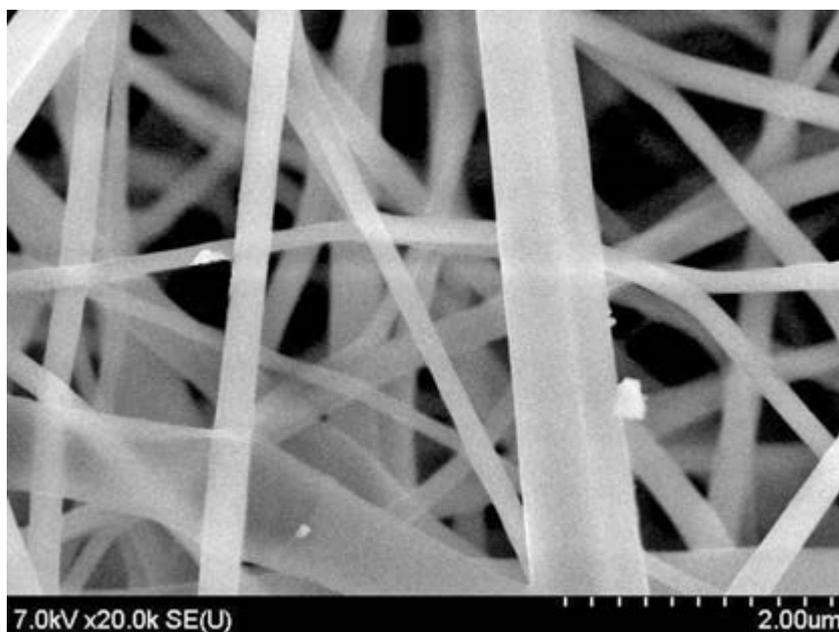


Рисунок 2 — Электронная микрофотография поверхности образца нановолокон хитозана

Образцы были упакованы, загружены в камеру для стерилизации, где обработаны парами перекиси водорода в сочетании с

низкотемпературной (не более 56 °С) плазмой. Цикл стерилизации состоял из последовательных фаз: вакуумирования, впрыски-

вания стерилизующего агента, включения источника электромагнитного излучения, под действием которого образуется плазма и пероксид водорода разлагается на химически активные радикалы с выделением видимого и ультрафиолетового излучения. Такой способ стерилизации позволяет избежать ускоренной биодеградации нановолокон хитозана.

Учет результатов и оценка скорости заживления ран проводились с применением цифровой планиметрии, которая выполнялась каждые двое суток методом цифрового фотографирования. В условиях одинаковой освещенности фотографировали рану и условный эталон площади встроенной камерой мобильного устройства. Полученные цифровые изображения подвергались анализу специализированным программным комплексом LesionMeter версии 1.0.8 (с открытой лицензией) на операционной системе Android. Отношение количества точек в изображении дефекта кожи к количеству точек в изображении условного эталона площади, умноженное на площадь эталона, определялось как площадь дефекта кожи. Полученные результаты заносились в память устройства и регистрационные карты.

Микробиологический мониторинг осуществлялся путем забора из раны микробиологических образцов каждые двое суток (со 2-х по 8-е сутки) с помощью желатиновых тампонов (стерильные стеклянные палочки обмакивали в 5,0%-й желатин, стерилизованный в течение 15 мин при 121 °С). В пробирку с желатиновым тампоном перед посевом добавляли 0,9 мл физиологического раствора (разведение 1:10) и расплавляли при 37 °С, готовили разведения (1:100; 1:1000). Каждое разведение высевали по 0,1 мл на плотные питательные среды: мясо-пептонный агар, желточно-солевой агар. Чашки с посевами инкубировали в термостате 24 ч при 37 °С, затем определяли количество микроорганизмов в 1 мл. Отслеживалась выраженность микробной контаминации раневой поверхности по количеству колониобразующих единиц (КОЕ/мл).

В ходе проведения микробиологического мониторинга у двух животных выявлено

присоединение вторичной раневой инфекции (*Proteus mirabilis*), эти особи были исключены из исследования. На начальных этапах моделирования из-за быстрой ретракции краев раны к исходу вторых суток было отбраковано еще 7 крыс, в итоге в каждой группе осталось по 7 животных.

Полученные цифровые данные сводились в таблицы, предварительная проверка соответствия вариационных рядов нормальному распределению проводилась по критерию Колмогорова – Смирнова. Статистическая обработка производилась методом непараметрического анализа для малых выборок с применением критерия Манна – Уитни. В обработке данных применялся пакет программного обеспечения IBM SPSS Statistica 10. Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Визуально к исходу вторых суток после моделирования у всех животных развивались краевые некрозы кожи, ткани дна раны становилось дряблыми, серого цвета, с умеренным гнойным отделяемым и неприятным запахом. При этом крысы оставались активными, принимали пищу и воду, сохранялась исследовательская реакция.

У крыс группы 1 при перевязках каждое удаление марлевого шарика вызывало болевую реакцию из-за присыхания к краям раны, появлялась капиллярная кровоточивость раневой поверхности. Животные группы 2 переносили перевязку более спокойно, однако из-за высыхания мази «Меколь» перевязочный материал отделялся от раны с усилием, что вызывало беспокойство животных. Благодаря покрытию из нановолокон хитозана во время перевязок у животных группы 3 перевязочный материал всегда легко отделялся от раневой поверхности без дополнительной ее травматизации.

Согласно критерию Колмогорова – Смирнова, распределение показателей в группах оказалось ненормальным при значении $p = 0,05$ ($D_{\text{факт}} = 0,172$ для группы 1, $D_{\text{факт}} = 0,175$ для группы 2, $D_{\text{факт}} = 0,23$ для группы 3, что больше, чем $D_{0,05} = 0,113$ для существующего размера выборки), поэтому значения представлены в виде медианы Me и квартильного размаха [25–75 %].

Таблица — Планиметрия экспериментальных гнойных ран в динамике

Группа животных	Сутки					Процент уменьшения площади за 10 суток
	2-е	4-е	6-е	8-е	10-е	
Площадь раны, см ² (медиана и квартили)						
Группа 1 (без лечения)	3,33 [2,84–3,33]	3,61 [2,51–4,25]	3,48 [2,51–3,88]	2,21 [1,54–2,65]	1,35 [0,85–1,64]	62,6 % [57,1–73,1 %]
Группа 2 (местное лечение мазью «Меколь»)	3,08 [2,58–4,17]	2,84 [2,38–4,42]	2,36 [1,61–2,94]	1,80 [0,75–2,38]	0,73 [0,42–0,89]	82,3 % [71,3–92,2 %]
Группа 3 (местное лечение нановолокнами хитозана)	3,19 [3,00–3,39]	3,25 [2,30–3,65]	2,51 [1,71–3,38]	1,77 [0,62–2,87]	0,77 [0,15–0,88]	76,1 % [73,0–89,5 %]

Согласно полученным результатам уменьшение площади ран в группе 1 происходило медленнее, чем в группе 2 и группе 3. За 10 суток медиана уменьшения площади ран в группе 1 составила 62,6 %, против 82,4 и 76,1 % для групп 2 и 3 соответственно, отличия были статистически достоверны ($p = 0,01$ для обеих групп). Уменьшение площади ран в группах 2 и 3 к 10-м суткам не имело статистически значимых различий ($p = 0,798$). Эти данные позволяют заключить, что местное применение мази «Меколь» и нановолокон хитозана сопоставимо влияет на заживление экспериментальных гнойных ран.

Результаты микробиологического мониторинга показали, что во всех группах наблюдалось достоверное снижение микробной контаминации ран в динамике в 10–1000 раз раз ($p = 0,04$ для группы 1, $p = 0,02$ для группы 2 и $p = 0,003$ для группы 3). Статистическое сравнение с применением непараметрического анализа и U -критерия Манна – Уитни не выявило между группами значимых отличий в сопоставимые сутки наблюдения ($p > 0,05$). Между тем в процент-

ном отношении снижение микробной контаминации раневой поверхности на 8-е сутки в группе 1 и группе 3 у животных имело одинаковые показатели (98,31 и 98,45 % соответственно). Последнее свидетельствует о недостаточной антибактериальной активности нановолокон хитозана.

Заключение. В эксперименте выявлено, что местное применение нановолокон хитозана оказывает положительное влияние на процесс заживления инфицированных ран, сопоставимое с широко используемым в клинической практике средством «Меколь». Собственные антибактериальные свойства нановолокон хитозана выражены недостаточно. Преимуществом применения нановолокон хитозана следует считать меньшую травматизацию раневой поверхности во время перевязок. Способность нановолокон хитозана быть носителем различных соединений антимикробных агентов делает перспективным получение подобной модификации нановолокон хитозана в целях со-здания нового высокоэффективного комбинированного средства для лечения гнойных ран.

Список цитированных источников

1. Bowler, G. Wound pathophysiology, infection and therapeutic options / G. Bowler // Ann.Med. — 2002. — Vol. 34. — P. 419–427.
2. Cardona, F. Skin and soft-tissue infections: a critical review and therole of telavancin in their treatment / F. Cardona, S. E. Wilson // Clin. Infect. Dis. — 2015. — Vol. 61. — P. 69–78.
3. Mechanism of action of electrospun chitosan-based nano fibers against meat spoilage and pathogenic bacteria / M. Arkoun [et al.] // Molecules. — 2017. — Vol. 22. — P. 585–602.
4. Goy, R. C. A review of the antimicrobial activity of chitosan / R. C. Goy, D. D. Britto. O. B. Assis // Polimeros. — 2009. — Vol. 19. — P. 241–247.

5. Rzhessusky, S. Silver nanoparticles in medicine / S. Rzhessusky // Vestnik VGMU. — 2022. — Vol. 21 (2). — P. 15–24. DOI: 10.22263/2312-4156.2022.2.15.

6. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур : ГОСТ 33215–2014; введ. 01.07.2016. М. : Стандартинформ, 2016. — С. 19.

7. Гинюк, В. А. Методика моделирования острого местного гнойно-воспалительного процесса у лабораторных животных и проведения эксперимента по лечению полученных гнойных ран с помощью фоторегуляторной и фотодинамической терапии / В. А. Гинюк // Мед. журн. — 2009. — № 1. — С. 44–46

Chitosan nanofibers in the treatment of experimental purulent wounds

Mashel V. V., Kondratenko G. G., Neverov P. S., Protasevich A. I., Slabko I. N.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Increasing the effectiveness of the treatment of infected and long-term non-healing wounds remains an urgent problem in modern surgery. One of the options for its solution is the development of new approaches to local treatment, in particular, the creation of new highly effective wound dressings with antibacterial and reparative properties. In recent years, the attention of researchers has been drawn to chitosan, a natural biopolymer that has its own antimicrobial activity, hemostatic effect, and the ability to biodegrade to form products that are safe for the human body. With the help of a special technology, nanofibers were obtained from chitosan, with an overdeveloped structure, porosity and high sorption capacity. Experimental studies have been carried out in which the antibacterial and wound-healing properties of chitosan nanofibers were evaluated in a comparative way on a model of a purulent wound. The data obtained indicate the presence of wound healing properties in chitosan nanofibers in the absence of pronounced antimicrobial activity. Taking into account the ability of chitosan nanofibers to be a carrier of various compounds, it was concluded that it is expedient to modify nanofibers with antibacterial agents in order to create a highly effective composite agent of local action.

Keywords: chronic wounds, wound healing, nanofibers, chitosan.

Поступила 11.08.2023

УДК 612.015.3:616-056.25-098]-053.2/.6

КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ТЕЛА И ОЦЕНКА ОСНОВНОГО ОБМЕНА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ИЗБЫТКА МАССЫ ТЕЛА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

*Олейник О. А., Самойлова Ю. Г., Матвеева М. В., Подчиненова Д. В.,
Коваренко М. А., Филимонов А. Е.*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

Реферат. Исследование состава тела с помощью биоимпедансометрии (БИМ) — один из высокоинформативных методов, который используется для определения тактики ведения и мониторинга динамики терапевтического воздействия у пациентов с целью снижения массы тела. Применение нормокалорийного рациона является одним из важных методов в лечении пациентов детского возраста с избыточной массой тела и ожирением. Параметры состава тела и их использование для расчета величины основного обмена обеспечивают более индивидуальный, точный и рациональный подход к выбору диетических рекомендаций и дальнейший мониторинг эффективности проводимого лечения.

Целью исследования было изучение компонентного состава тела у детей и подростков в зависимости от пола и SDS-индекса массы тела и выявление оптимальной методики расчета величины основного обмена (ВОО) у пациентов с различной степенью ожирения.

В исследовании были включены данные пациентов: 174 мальчиков и 158 девочек в возрасте 10–17 лет. Исследование компонентного состава тела проводили методом биоимпедансометрии на мультислотном анализаторе InBody 770 (InBody, Южная Корея), который одновременно представляет информацию о величине основного обмена (ВОО). Помимо этого, ВОО рассчитывали по формуле Шофилда по массе тела у детей.

Таким образом, на фоне увеличения степени ожирения у детей и подростков наблюдается задержка жидкости, увеличение площади висцерального жира, причем начиная со стадии избыточной массы тела, и снижение скелетно-мышечной массы в процентном содержании от массы тела. ВОО, рассчитанная по формуле Шофилда, не учитывающей количество тощей массы тела, была выше расчета по формуле Кетч — МакАрдла: у мальчиков с нормальной массой тела — на 155 ккал, с избыточной массой тела и ожирением 1, 2 и 3-й степени соответственно на 500, 598, 538 и на 711 ккал. У девочек ВОО, рассчитанная по формуле Кетч — МакАрдла, на фоне избыточной массы тела была выше на 150 ккал, при ожирении 1-й степени — на 372 ккал, 2-й степени — на 544 ккал, 3-й степени — на 379 ккал.

Ключевые слова: ожирение, состав тела, скелетно-мышечная масса, жировая масса, основной обмен.

Введение. Оценка риска развития алиментарно-зависимых заболеваний с учетом конституциональных особенностей индивидуума и определение тактики ведения пациентов с целью снижения массы тела — современный тренд профилактической медицины, начиная с детского возраста. Согласно действующим в Российской Федерации клиническим рекомендациям, оптимальный подход в диетотерапии избыточной массы тела и ожирения у детей — это применение нормокалорийного рациона по возрасту с

достаточным количеством белков, углеводов, витаминов и микроэлементов и необходимым минимумом жиров, поэтому крайне важно точно оценивать калораж для обеспечения необходимого энергетического баланса [1]. Сегодня антропометрические параметры и показатели состава тела используют для прогнозирования развития неинфекционных заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, мочекаменная болезнь [2, 3]. Исследование состава тела с помощью биоимпе-

дансометрии (БИМ) как один из высокоинформативных методов описывает абсолютное и относительное количество мышечной и жировой ткани, водных секторов организма и эти данные используются для определения тактики ведения и мониторинга динамики терапевтического воздействия у пациентов с целью снижения массы тела, а также они могут служить методом скрининга риска развития метаболических нарушений, начиная с младшего детского возраста [4]. Величина основного обмена обязательно учитывается при оценке суточных энергозатрат пациентов. Прямая и непрямая калориметрия являются эталонными методами оценки основного обмена, однако высокая стоимость и сложность выполнения ограничивают их применение в рутинной практике, поэтому для косвенной оценки ВОО используется множество разных формул, как учитывающих, так и не учитывающих особенности компонентного состава тела. В публикациях показано, что такой параметр БИМ как «активная клеточная масса» оказывает наиболее выраженное влияние на ВОО, так как это понятие включает в себя самые энергозатратные ткани организма, например мышечную массу. Ранее в исследованиях ВОО в состоянии покоя продемонстрировано, наиболее близкими к данным, полученным и в ходе выполнения непрямой калориметрии, были результаты расчета по формулам, учитывающим показатели компонентного состава тела, причем как у лиц с нормальной массой тела, так и на фоне наличия избыточной массы тела и ожирения [5, 6].

Таким образом, оптимизация расчета ВОО у пациентов, начиная с детского возраста, является актуальной задачей, направленной на персонализацию подходов мониторинга и лечения ожирения.

Цель работы — изучение компонентного состава тела у детей и подростков в зависимости от пола, SDS ИМТ и выявление оптимальной методики расчета ВОО при различной степени ожирения.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты: 174 мальчика и 158 девочек в возрасте 10–17 лет, обращавшиеся за медицинской помощью по поводу избыточного веса на базе детской клиники

ФГБОУ ВО СибГМУ (заведующий клиникой Д. В. Козырицкая), эндокринологического отделения ОГАУЗ «Детская больница № 1» г. Томска (главный врач А. П. Балановский, заведующий отделением канд. мед. наук Е. В. Горбатенко), а также для участия в исследовании приглашали здоровых школьников МАУО школа «Перспектива» г. Томска (директор школы И. Е. Сахарова). Сформированы 10 подгрупп в зависимости от половой принадлежности и SDS ИМТ, у которых сравнивали показатели основного обмена и компонентного состава тела у мальчиков и у девочек с нормальной, избыточной массой тела и ожирением 1, 2 и 3-й степени. Критерий исключения: наличие состояний и заболеваний, которые могли бы повлиять на достоверность получаемых результатов (больные с вторичными формами ожирения; дети с наличием тяжелой соматической патологии, заболеваний желудочно-кишечного тракта (холестаза, мальабсорбция), онкологических, гематологических, эндогенных психических заболеваний, сахарного диабета 1-го и 2-го типов, острого воспалительного или обострение хронического заболевания; черепно-мозговые травмы в анамнезе; злоупотребление алкоголем или наркотическими/лекарственными препаратами в анамнезе).

Антропометрические показатели оценивали по стандартным методикам: длину тела (ДТ) измеряли на ростомере МСК-233, массу тела (МТ) определяли с точностью до 0,1 кг во время биоимпедансного анализа состава тела. Соответствие МТ к ДТ оценивали по показателю ИМТ, который рассчитывали по формуле $ИМТ = МТ (кг) / ДТ (м)^2$. В качестве диагностического критерия избыточной массы тела и ожирения у детей использовали определение величины стандартных отклонений индекса массы тела (SDS ИМТ). С учетом рекомендаций ВОЗ ожирение у детей и подростков от 0 до 19 лет следует определять как ИМТ, равный или более +2,0 SDS ИМТ, а избыточную массу тела от +1,0 до +2,0 SDS ИМТ. Нормальная масса тела диагностируется при значениях ИМТ в пределах $\pm 1,0$ SDS ИМТ [1].

Компонентный состав тела оценивали методом биоимпедансометрии с использованием мультисекторного анализатора InBody

770 (InBody, Южная Корея). Определяли количество жировой, скелетно-мышечной массы (СММ) в абсолютных и в относительных величинах, общей, внутриклеточной и внеклеточной жидкости. Проводили сравнение ВОО, учитывающей значение безжировой массы тела, представленной в протоколе исследования состава тела на мультисекторном анализаторе InBody 770 по формуле Кетч – МакАрлда и по формуле Шофилда, рекомендованной для использования в рутинной практике согласно Методическим рекомендациям, утвержденным главным санитарным врачом РФ в 2021 г. [7].

Были проведены сравнительный и описательный анализы количественных данных. Для показателей, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали средние значения и среднеквадратичное отклонение ($X \pm \sigma$). Для количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, рассчитывали медианы и квартили (Me [Q1; Q3]). Проверку на нормальность распределения признаков осуществляли с использованием критерия Шапиро – Вилка. Сравнение несвязанных выборок проводили с применением *U*-критерия Манна – Уитни. На последнем этапе статистической обработки проводили оценку взаимосвязи между количественными признаками, использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Пациенты мужского и женского пола с различными вариантами ожирения, избыточной массы тела и контроля были сопоставимы по возрасту и росту, так как данные параметры не имели статистически значимых различий. Прогнозируемо, что при этом отмечались статистически значимые отличия при исследовании следующих клинических показателей: масса тела, индекс массы тела (ИМТ) и SDS ИМТ (величина стандартных отклонений индекса массы тела), которые увеличивались по мере роста степени ожирения по сравнению с показателями у детей с нормальной массой тела соответственно. При проведении биоимпедансометрии был оценен композиционный состав тела представителей подгрупп пациентов мальчиков и паци-

ентов девочек с различными степенями ожирения. Анализ проводился по показателям, сгруппированным с точки зрения характеристики водного баланса организма, показателей минерального статуса, компонентов жировой и безжировой массы тела, и основного обмена.

При оценке параметров, характеризующих содержание жидкости в организме, были выявлены статистически значимые различия по сравнению с группой контроля только для такого параметра, как общая вода организма: у мальчиков со 2-й степенью ожирения 26,0 [14,8; 44,9] л и 24,85 [22,30; 29,50] л и у девочек при 1-й 31,00 [24,75; 35,80] л и 3-й степенях ожирения 36,58 [23,30; 43,68] л, с тенденцией большего количества как внутриклеточной, так и внеклеточной воды при избытке веса по всем подгруппам. Полученная информация может свидетельствовать об избыточной задержке жидкости в организме. Показатели содержания минералов в организме не имели значимых различий в группах.

Оценка жировой ткани проводилась с помощью исследования площади висцерального жира (VFA), абсолютного содержания жировой ткани (BFM) в организме и распределение ее по сегментам. Статистически значимые различия отмечались для увеличения VFA у мальчиков начиная с 1-й степени ожирения от 102,85 [76,3; 135,1] см³ до 142,2 [118,1; 229,3] см³ по сравнению с контролем 51,15 [23,60; 69,50] см³ соответственно. У девочек подобные различия отмечались уже на фоне избыточной массы тела и их выраженность нарастала по мере увеличения степени ожирения. Аналогичная картина значимого повышения абсолютного содержания жировой ткани (BFM) по мере изменения степени ожирения отмечалась у пациентов обоего пола и также была статистически значимой ($p = 0,000-0,035$).

Оценка мышечной ткани проводилась с использованием следующих показателей: безжировая масса тела (FFM), тощая масса и распределение ее по сегментам (SLM) скелетно-мышечная масса (SMM), клеточная масса тела (BCM). Показатель SLM был выше у мальчиков с ожирением 2-й и 3-й степенями: 32,6 [27,4; 52,8] и 33,35 [19,0; 57,9] кг соответственно по сравнению с деть-

ми с нормальной массой тела 31,90 [28,70; 37,80] кг ($p < 0,001$), тогда как среди девочек данный показатель статистически значимо был ниже при 1-й степени ожирения 36,70 [24,1; 61,5] кг, и при 3-й степени ожирения 32,6 [27,4; 52,8] кг по сравнению с контролем 37,80 [29,70; 40,50] кг ($p < 0,001$). Показатель SMM по абсолютным показателям статистически значимо между группами не отличался, но наблюдался его постепенный рост по мере увеличения массы тела у обследованных в обеих гендерных подгруппах. При оценке SMM в процентном содержании от массы тела отчетливо наблюдалось уменьшение данного относительного показателя по мере увеличения веса, а статистически значимым оно было зафиксировано при 1-й степени ожирения у мальчиков 34,23 [20,02; 38,22] % по сравнению с мальчиками без нарушений веса — 45,17 [32,05; 48,54] % ($p = 0,36$). Такая же статистически значимая разница в процентном SMM от общей массы наблюдалась у девочек со 2-й и 3-й степенями ожирения (28,90 [23,22; 32,99] % и 26,85 [21,61; 28,19] % соответственно) по сравнению с контролем (40,26 [39,17; 52,56] %, $p = 0,008$ и $p = 0,029$ соответственно).

Обращает на себя внимание, что соотношение скелетно-мышечной массы (SMM) к жировой массе (BFM), которое при нормальных весо-ростовых показателях составило по медиане 3:1 кг независимо от пола, но по мере нарастания избыточной массы тела у детей начинало выравниваться 1:1 у девочек, уже начиная со стадии избыточной массы тела, а у мальчиков — с 1-й степени ожирения и далее прогрессивно демонстрировало выраженное изменение соотношения мышечной ткани к жировой ткани в пользу жировой (1:1,7 по медиане). Таким образом, если у мальчиков абсолютный показатель SMM начинает преобладать над абсолютным показателем жировой массы тела при ожирении 2-й степени, то у девочек такой перекрест отмечается уже при избыточной массе тела. Описанные различия у мальчиков и девочек можно объяснить исходно более высоким содержанием мышечной массы и положо- посредованным преобладанием определенного типа волокон скелетных мышц у мальчиков и гормональными особенностями

ми, когда физиологически более высокий уровень тестостерона участвует в торможении набора жировой массы, а эстрогены девочек, наоборот, способствуют ее увеличению. Интенсивность увеличения жировой массы при нарастании степени ожирения у девочек выше и составила рост с 16,6 кг жировой массы по медиане до 47,15 кг жировой массы, тогда как у мальчиков от 20,8 кг жировой массы по медиане до 30,65 кг (таблицы 1, 2).

Из показателей общего энергетического состояния организма оценивался фазовый угол тела, фазовый угол туловища (выражающие активность скелетных мышц и состояния клеточных мембран) и величина основного обмена. Фазовый угол тела статистически значимо увеличивался в подгруппе девочек при 2-й и 3-й степенях ожирения 5,3 [4,95; 5,5] и 5,40 [4,88; 5,55] соответственно по сравнению с девочками без отклонений в массе тела 4,90 [4,60; 5,00], $p = 0,037$, $p = 0,015$. В подгруппе мальчиков статистически значимое отличие отмечалось по фазовому углу туловища: на фоне 2-й степени ожирения он уменьшался 6,8 [5,9; 8,5], а на фоне 3-й степени ожирения — увеличивался 7,05 [6,4; 8,5] по сравнению с контролем 6,9 [6,50; 7,20] ($p = 0,002$, $p < 0,001$ соответственно).

Показатели ВОО, предоставленные протоколом БИМ по запрограммированной формуле Кетч — МакАрдла, учитывающей количество безжировой массы, и по формуле Шофилда, не учитывающей ее количество, имели одну общую тенденцию к росту с увеличением SDS ИМТ (рисунок).

Показатель ВОО, рассчитанный по формуле Шофилда, значимо отличался от такового, рассчитанного по формуле Кетч — МакАрдла, в сторону увеличения у мальчиков как с нормальной массой тела на 155 ккал, так и с избыточной массой тела и ожирением 1, 2 и 3-й степенями соответственно на 500, 598, 538 и на 711 ккал. В женской подгруппе рассчитанная по формуле Кетч — МакАрдла ВОО была выше на 150 ккал у девочек с избыточной массой тела, на 372 ккал — у пациенток с ожирением 1-й степени, на 544 ккал — с ожирением 2-й степени, на 379 ккал — с ожирением 3-й степени.

Таблица 1 — Показатели антропометрии и компонентного состава тела мальчиков обследованных групп (Me [Q1; Q3])

Показатель	Нормальная масса тела, $-1 < \text{SDS ИМТ} < 1$ $n = 32$	Избыточная масса тела, $1 < \text{SDS ИМТ} < 2$ $n = 34$	Ожирение 1-й степени $2 < \text{SDS ИМТ} < 2,5$ $n = 38$	Ожирение 2-й степени $2,6 < \text{SDS ИМТ} < 3,0$ $n = 38$	Ожирение 3-й степени $3,1 < \text{SDS ИМТ} < 3,9$ $n = 32$
Возраст, лет	14,50 [10,00; 16,00]	12,00 [11,00; 12,00]	11,00 [10,25; 15,25]	11,00 [11,00; 12,75]	13,00 [10,00; 16,00]
Масса тела, кг	43,20 [37,45; 69,00]	57,00 [44,5; 79,0]	64,38 [60,10; 89,61]	68,00 [64,23; 94,35]	95,60 [63,75; 107,00]
Рост, м	1,54 [1,45; 1,76]	1,55 [1,41; 1,44]	1,60 [1,56; 1,77]	1,58 [1,52; 1,72]	1,61 [1,49; 1,71]
ИМТ, кг/м ²	18,45 [17,58; 22,30]	23,70 [22,4; 26,1]*	25,15 [16,93; 28,42]**	28,35 [27,2; 31,6]***	35,70 [28,70; 36,90]****
SDS ИМТ	0,12 [-0,86; 0,61]	1,96 [1,7; 2,0]*	2,33 [2,13; 2,49]**	2,95 [2,89; 2,98]***	3,57 [3,36; 3,69]****
Общая вода (Total Body Water, TBW), кг	24,85 [22,30; 29,50]	41,1 [27,9; 45,4]	28,55 [18,8; 47,8]	26,0 [14,8; 44,9] ***	25,4 [21,4; 41,1]
Внутриклеточная вода (Intracellular Water), кг	15,35 [13,90; 18,10]	25,6 [17,3; 28,6]	17,6 [11,9; 29,9]	16,0 [9,2; 28,3]	15,6 [13,1; 25,3]
Внеклеточная вода (Extracellular Water), кг	9,50 [8,40; 11,40]	15,5 [10,6; 16,8]	10,95 [7,1; 17,9]	9,95 [5,6; 16,6]	9,8 [8,3; 15,5]
Белок (Protein), кг	6,65 [5,90; 7,80]	11,1 [7,4; 12,4]	7,65 [5,0; 12,9]	7,0 [4,0; 12,3]	6,8 [5,6; 11,0]
Минералы (Minerals), кг	2,45 [2,07; 2,79]	3,87 [2,9; 4,5]	2,72 [1,8; 4,6]	2,53 [1,3; 4,4]	2,52 [2,0; 3,8]
Абсолютное содержание жировой ткани (Body Fat Mass, BFM), кг	5,70 [4,80; 7,80]	20,8 [7,0; 23,3]	21,9 [11,8; 33,5]	25,95 [8,8; 42,9]	30,65 [22,6; 51,4]
Скелетно-мышечная масса (Skeletal Muscle Mass, SMM), кг	18,00 [16,10; 21,60]	31,4 [20,6; 35,3]*	21,0 [13,2; 37,1]**	17,8 [10,0; 34,9]	18,3 [15,0; 31,4]
Скелетно-мышечная масса (Skeletal Muscle Mass, SMM), процент от массы тела	45,17 [32,05; 48,54]	39,74 [36,14; 79,33]	34,23 [20,02; 38,22]**	24,91 [14,71; 35,32]	28,57 [15,69; 29,35]
Площадь висцерального жира (Visceral Fat Area, VFA), см ³	51,15 [23,60; 69,50]	96,3 [53,5; 118,1]*	102,85 [76,3; 135,1]**	130,15 [30,09; 206,3]***	142,2 [118,1; 229,3]****
Клеточная масса тела (Body Cell Mass), кг	24,95 [16,50; 29,10]	23,6 [21,3; 28,5]	25,25 [19,6; 28,5]	28,1 [15,5; 29,3]	25,65 [18,7; 36,6]

Примечание — p — значимость различий между группами (Z — критерий Манна — Уитни, различия значимы при $p < 0,05$); Me — медиана, Q1; Q3 — нижний; верхний квартили.

* $p < 0,05$ — значимость различий между группами мальчиков с избыточной массой тела и нормальной массой тела.

** $p < 0,05$ — значимость различий между группами мальчиков с ожирением 1-й степени и нормальной массой тела.

*** $p < 0,05$ — значимость различий между группами мальчиков с ожирением 2-й степени и нормальной массой тела.

**** $p < 0,05$ — значимость различий между группами мальчиков с ожирением 3-й степени и нормальной массой тела.

Таблица 2 — Показатели антропометрии и компонентного состава тела девочек обследованных групп (Me [Q1; Q3])

Показатель	Нормальная масса тела, -1 < SDS ИМТ < 1 n = 30	Избыточная масса тела, 1 < SDS ИМТ < 2 n = 32	Ожирение 1-й степени 2 < SDS ИМТ < 2,5 n = 34	Ожирение 2-й степени 2,6 < SDS ИМТ < 3,0 n = 32	Ожирение 3-й степени 3,1 < SDS ИМТ < 3,9 n = 30
Возраст, лет	14,00 [10,75; 16,00]	12,00 [10,00; 14,00]	14,00 [11,50; 14,00]	14,00 [11,00; 15,00]	14,50 [13,00; 16,00]
Масса тела, кг	47,20 [40,55; 57,78]	53,70 [50,38; 68,00]*	71,40 [58,18; 84,30]**	83,85 [72,55; 97,75]***	104,60 [82,98; 125,45]****
Рост, м	1,54 [1,49; 1,66]	1,61 [1,52; 1,65]*	1,60 [1,48; 1,70]**	1,62 [1,53; 1,71]***	1,66 [1,56; 1,72]****
ИМТ, кг/м ²	19,65 [18,00; 21,93]	22,50 [21,8; 23,8]*	28,80 [25,9; 29,3]**	32,10 [30,90; 33,40]***	36,35 [30,85; 45,05]****
SDS ИМТ	0,50 [-0,39; 0,59]	1,28 [1,21; 1,76]	2,19 [2,00; 2,35]	2,90 [2,55; 2,97]	3,27 [3,09-4,26]
Общая вода TBW (Total Body Water), кг	29,50 [23,10; 31,60]	27,40 [24,78; 30,00]	31,00 [24,75; 35,80]**	28,60 [24,65; 41,95]	36,05 [23,30; 43,68]****
Внутриклеточная вода (Intracellular Water), кг	18,10 [14,30; 19,60]	16,80 [15,18; 18,70]	19,40 [15,20; 22,10]	17,70 [15,25; 26,30]	22,30 [14,60; 27,00]
Внеклеточная вода (Extracellular Water), кг	11,40 [8,80; 12,00]	10,55 [9,6; 11,33]	11,60 [9,55; 13,70]	10,90 [9,40; 15,65]	13,75 [8,88; 16,68]
Белок (Protein), кг	7,80 [6,20; 8,50]	7,30 [6,63; 8,10]	8,30 [6,65; 9,55]	7,60 [6,60; 11,40]	9,70 [6,03; 11,63]
Минералы (Minerals), кг	2,79 [2,37; 3,11]	2,60 [2,40; 3,19]	3,00 [2,46; 3,69]	2,67 [2,36; 4,14]	3,39 [2,20; 3,96]
Абсолютное содержание жировой ткани BFM (Body Fat Mass), кг	6,60 [4,60; 13,10]	16,6 [12,55; 27,10]	28,30 [21,85; 34,75]	35,30 [24,50; 39,009]	47,15 [26,15; 66,45]
Скелетно-мышечная масса (SMM (Skeletal Muscle Mass), кг	21,60 [16,60; 23,60]	19,95 [17,85; 22,40]	23,20 [17,85; 26,80]	21,10 [17,95; 32,30]	27,10 [16,33; 33,20]
Скелетно-мышечная масса (Skeletal Muscle Mass, процент от массы тела	40,26 [39,17; 52,56]	35,40 [32,94; 36,37]	32,49 [28,93; 33,80]	28,90 [23,22; 32,99]**	26,85 [21,61; 28,19]****
Площадь висцерального жира, (Visceral Fat Area), см ²	39,45 [30,70; 65,30]	72,80* [66,68; 122,48]	135,10** [64,55; 165,95]	167,10*** [109,25; 189,80]	142,35**** [79,95; 219,9]
Клеточная масса тела (Body Cell Mass), кг	22,6 [18,30; 27,30]	22,00 [20,20; 25,28]	19,60** [15,40; 31,50]	27,7 [24,00; 31,65]	28,50**** [19,03; 38,13]

Примечание — p — значимость различий между группами (Z — критерий Манна — Уитни, различия значимы при $p < 0,05$); Me — медиана, Q1; Q3 — нижний; верхний квартили.

* $p < 0,05$ — значимость различий между группами девочек с избыточной массой тела и нормальной массой тела.

** $p < 0,05$ — значимость различий между группами девочек с ожирением 1-й степени и нормальной массой тела.

*** $p < 0,05$ — значимость различий между группами девочек с ожирением 2-й степени и нормальной массой тела.

**** $p < 0,05$ — значимость различий между группами девочек с ожирением 3-й степени и нормальной массой тела.

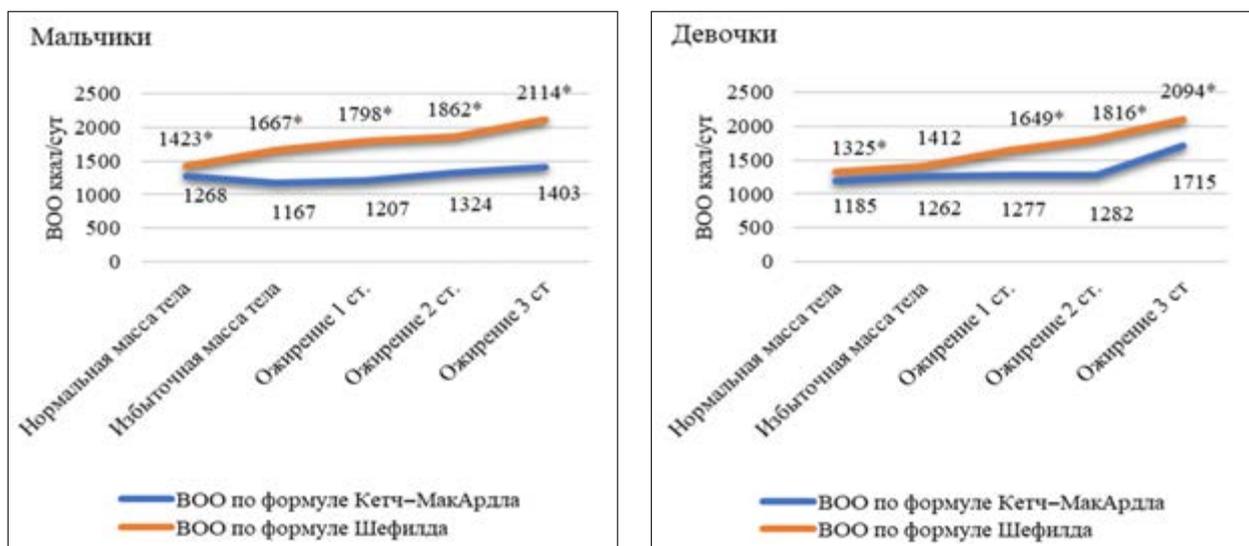


Рисунок — Различия величины основного обмена (Me) у обследованных пациентов с учетом SDS ИМТ в зависимости от способа расчета величины основного обмена (*Статистическая значимость различий между значениями ($p < 0,05$), рассчитанными с использованием средних значений (M) по разным формулам в группах мальчиков и девочек >10 лет с различной степенью избытка массы тела.)

Удельный основной обмен веществ дает возможность сопоставления интенсивности обменных процессов у людей различного телосложения, что может быть с успехом применено у детей с учетом их меняющихся антропометрических характеристик. Медиана удельного основного обмена, характеризующего значение основного обмен

на, приходящееся на 1 м² площади поверхности тела (ППТ) (ккал/м²/сут) или на 1 кг тощей массы, снижалась по мере увеличения степени ожирения и составила у мальчиков от 925,55 до 562,31 ккал/м²/сут, а у девочек от 832,39 до 813,03 ккал/м²/сут по мере увеличения степени ожирения (таблица 3).

Таблица 3 — Показатели медианы (Me) удельного основного обмена с учетом площади поверхности тела (ППТ) детей обследованных групп

Пациент	Нормальная масса тела -1 < SDS ИМТ < 1	Избыточная масса тела 1 < SDS ИМТ < 2	Ожирение 1-й степени 2 < SDS ИМТ < 2,5	Ожирение 2-й степени 2,6 < SDS ИМТ < 3,0	Ожирение 3-й степени 3,1 < SDS ИМТ < 3,9
Мальчики (ккал/м ² /сут)	925,55	669,68	724,55	615,88	562,31
Девочки (ккал/м ² /сут)	832,39	832,90	752,57	640,74	813,03

Данная тенденция была прогнозируема, учитывая то, что при ожирении происходило увеличение именно жировой массы тела, которая не является энергозатратной.

Заключение. При проведении первичной диагностики у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением в амбулаторных условиях, наряду с простой антропометрией,

необходимо исследование состава тела методом биоимпедансного анализа, являющегося неинвазивным, экономически оправданным и безопасным способом определения абсолютного и процентного содержания мышечной и жировой ткани, распределения водных сегментов и минеральных компонентов. Полученные в результате про-

веденного исследования данные показали, что по мере прогрессирования степени увеличения массы тела у детей и подростков происходит задержка жидкости, увеличение площади висцерального жира, причем начиная со стадии предожирения, и снижение мышечной массы, что является предикторами формирования метаболических нарушений и свидетельствует о возможном развитии саркопенического ожирения даже в детском возрасте. Количество жировой массы у детей и подростков начинает преобладать над мышечной у девочек, уже начиная со стадии избыточной массы тела, а у мальчиков — с 1-й степени ожирения. По научным литературным данным, связанные с избыточным накоплением жировой ткани нарушения процесса аутофагии, регулирующие клеточный энергетический метаболизм, обмен аминокислот, глюкозы и липидов в свою очередь способствуют апоптозу и атрофии мышц.

Данные о параметрах тела, полученные в ходе биоимпедансного обследования помо-

гают точнее, чем расчетные формулы с использованием антропометрических данных, проводить расчет величины основного обмена с учетом особенностей компонентного состава тела, а именно количества метаболически активных компонентов состава тела, для определения суточных энергозатрат с целью формирования рекомендаций по питанию. Величина основного обмена как важная составляющая суточных энергозатрат должна учитываться не только при первоначальном формировании рекомендаций по питанию, но и для динамического наблюдения за пациентами, соблюдающими рекомендации по диетотерапии. Изменения компонентного состава тела в ходе соблюдения диеты, а именно увеличение или снижение мышечной массы как основного метаболически активного компонента состава тела человека, будут оказывать влияние на величину основного обмена, что необходимо учитывать при разработке диетологических рекомендаций во время амбулаторного лечения пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Список цитированных источников

1. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» / В. А. Петеркова [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2021. — Т. 67, № 5. — С. 67–83.
2. Никитюк, Д. Б. Антропонутрициология: развитие идей основоположников нового научного направления / Д. Б. Никитюк // Вопросы питания. — 2020. — Т. 89, № 4. — С. 82–88.
3. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality / K. A. Britton [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2013. — Vol. 62, № 10. — P. 921–925.
4. Биоимпедансный анализ как перспективная скрининговая технология у детей / Ю. Г. Самойлова [и др.] // Врач. — 2021. — Т. 32, № 7. — С. 32–37.
5. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis / I. Janssen [et al.] // J. Appl. Physiol. (1985). — 2000. — Vol. 89, № 2. — P. 465–471.
6. Компонентный состав тела и величина основного обмена у пациентов с избыточной массой тела и ожирением / Е. А. Бурляева [и др.] // Вопросы питания. — 2022. — Т. 91, № 5. — С. 78–86.
7. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации : методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 / В. А. Тутельян [и др.]. — М. : Роспотребнадзор, 2021. — 72 с.

Body composition and assessment of basal metabolism with varying degrees of excess body weight in children and adolescents

*Oleynik O. A., SamoiloVA Yu. G., Matveeva M. V., Podchinenova D. V.,
Kovarenko M. A., Filimonov A. E.*

*Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Tomsk, Russian Federation*

The study of body composition using bioimpedance measurement is one of the highly informative methods. The aim was to study the component of the body in children and adolescents,

depending on gender and SDS body mass index, and to identify the optimal method for calculating the value of basal metabolism. Material and methods. The study included 174 boys and 158 girls aged 10–17 years. The bioimpedance method was carried on analyzer “InBody 770” (Korea), calculation of basal metabolic rate using the Schofield and Ketch–McArdle formulas. Results. With an increase in the degree of obesity in children and adolescents, fluid retention, an increase in the area of visceral fat and a decrease in musculoskeletal mass as a percentage of body weight are observed. The basal metabolic rate calculated according to the Schofield formula was higher than the calculation according to the Ketch–McArdle formula: in boys and girls.

Keywords: obesity; body composition; musculoskeletal mass; fat mass; basal metabolism.

Поступила 13.06.2023

УДК 616.36-004.4:577.17

РОЛЬ АДИПОНЕКТИНА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Першенкова О. С., Михайлова Е. И., Липская Е. А.

*Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь*

Реферат. Целью исследования было изучение роли адипонектина в прогрессировании алкогольной болезни печени. Материалом исследования явились 86 пациентов, среди которых было 45 (52,3 %) человек с циррозом печени, 29 (33,7 %) пациентов с гепатитами и 12 (14 %) здоровых. Установлено, что уровень адипонектина у пациентов с алкогольными гепатитом и циррозом печени превышал таковой у здоровых добровольцев ($p = 0,02$ и $p = 0,001$ соответственно). По мере прогрессирования цирроза печени от класса А по Чайлд — Пью до классов В/С значения адипонектина возрастали ($p = 0,027$). Уровень адипонектина положительно коррелировал с маркерами повреждения печени (общим билирубином — $K = 0,164$; 95% ДИ: 0,0942–0,529; $p = 0,0013$), аспарат аминотрансферазой — $K = 0,287$; 95% ДИ: 0,0685–0,459; $p = 0,006$) и отрицательно коррелировал с маркерами печеночной недостаточности (протромбиновый индекс — $K = -0,244$; 95% ДИ: $-0,411-0,0128$; $p = 0,022$, альбумином — $K = -0,434$; 95% ДИ: $-0,548-0,264$; $p = 0,0001$, глюкозой крови — $K = -0,224$; 95% ДИ: $-0,45-0,086$; $p = 0,04$). Следовательно, адипонектин может явиться маркером, указывающим на прогрессирование алкогольной болезни печени.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, адипонектин, цирроз печени, корреляция.

Введение. Печень является органом, в котором протекают сложные биохимические и физиологические процессы, включая регуляцию белкового и энергетического метаболизма. По этой причине пациенты с заболеваниями печени зачастую страдают от мальнутриции, что приводит к потере жировых отложений и значительным метаболическим изменениям, поскольку жировая ткань является не только источником липидов и служит для накопления и хранения энергетических субстратов, но и продуцирует множество гормоноподобных веществ, медиаторов, цитокинов, хемокинов, кото-

рые оказывают влияние на метаболизм глюкозы, репродуктивную и иммунную системы [1]. Адипоцит — основной тип клеток, из которых состоит жировая ткань, секретирует различные адипокины, а следовательно, метаболические изменения у людей с циррозом печени могут быть связаны с нарушениями в балансе выработки и/или действия адипокинов [2].

Среди адипокинов особое внимание при заболеваниях печени уделяется адипонектину. Адипонектин (также называемый GBP-28, apM1, AdipoQ и Acrp30) представляет собой белок массой 28 кДа, состоящий

из 274 аминокислот. Он кодируется геном *AdipoQ*, который находится на длинном плече хромосомы 3, локусе 3q27. Адипонектин был охарактеризован в 1995 г. как белок, обильно секретируемый адипоцитами 3T3-L1 и присутствующий в высоких концентрациях в плазме крови у мышей. Адипонектин также был обнаружен в скелетных мышцах, кардиомиоцитах, остеобластах, лимфоцитах, надпочечниках, плаценте, яйцках, яичниках, гипофизе и тканях печени. Адипонектин циркулирует в плазме крови в виде трех различных изоформ: низкомолекулярного тримера, средномолекулярного гексамера и высокомолекулярного олигомера, среди которых биологически активной формой гормона является высокомолекулярный олигомер [3, 4]. Каждая олигомерная форма обладает различными биологическими свойствами и активирует клеточные сигнальные пути в тканях. Эта структура напоминает мембранную структуру белков, принадлежащих к семейству C1q, и трехмерную структуру белков семейства фактора некроза опухоли (ФНО). Принадлежность к суперсемейству C1q-TNF подчеркивает заметное сходство между структурой сферической части адипонектина и ФНО-альфа (ФНО- α), однако их аминокислотные последовательности различны. Было отмечено, что продольная форма обычно не встречается в нормальных условиях из-за высокой термодинамической нестабильности, но распад белковых продуктов, содержащих сферический концевой спино-вый домен, встречается в организме. Все эти факторы (функциональная перестройка посредством посттрансляционных модификаций и нестабильность мономерной формы) позволяют предположить, что адипонектин, вероятно, играет определенную роль в ряде заболеваний человека из-за нескольких уровней присущей ему нестабильности. Адипонектин считается модулятором метаболизма глюкозы и липидов с антиатерогенными, антидиабетическими и противовоспалительными свойствами. Он играет важную роль в регуляции чувствительности к инсулину и воспалительной реакции и выступает в качестве важного медиатора в патогенезе метаболических заболеваний [5].

Гепатопротекторная роль адипонектина при заболеваниях печени была описана в ряде экспериментальных и клинических ис-

следований. Ему приписывают антистеатотическое, противовоспалительное и антифиброгенное действия. Низкий уровень адипонектина ассоциирован с такими заболеваниями печени, как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), алкогольная болезнь печени, хронические вирусные гепатит В и С. В ряде исследований продемонстрирована положительная корреляция между уровнями адипонектина и маркерами фиброза печени. Прогрессирование цирроза печени (ЦП) сопровождается повышением уровней адипокинов, независимо от этиологии заболевания [2].

Для пациентов с алкогольной болезнью печени характерны высокие уровни адипонектина. В основе этого явления лежат хроническое воздействие этанола и прямое ингибирование экспрессии генов секреции адипонектина в адипоцитах, что изменяет липидный обмен, опосредованный такими регуляторными системами, как деацетилаза сиртуин-1 (SIRT1), 5'АМФ-активируемая протеинкиназа (АМПК), рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR γ , PPAR α) и белки, связывающие стиролрегулирующие элементы в ДНК (SREBP-1), что в конечном итоге приводит к чрезмерному накоплению жира в печени. Такая дисрегуляция адипонектина и его рецепторов, вероятно, является ключевым механизмом развития алкогольной жировой болезни печени [6].

Цель работы — изучение роли адипонектина в прогрессировании алкогольной болезни печени.

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование вошли 86 пациентов, среди которых было 62 (72,1 %) — мужчины и 24 (27,9 %) — женщины. Медиана возраста пациентов составила 45 лет (минимальный возраст — 24 года, максимальный возраст — 72 года). Все пациенты были разделены на три группы. В группу пациентов с ЦП вошли 45 (52,3 %) человек, в группу пациентов с гепатитом — 29 (33,7 %), в группу здоровых добровольцев — 12 (14 %).

Исследование было одобрено независимым этическим комитетом УО «Гомельский государственный медицинский университет». До включения в исследование все пациенты подписывали форму информированного согласия. Критериями невключения

пациентов в исследования являлись: любые инфекционные процессы; гепатоцеллюлярные карциномы, гепатиты и циррозы печени иной этиологии, кроме алкогольной этиологии; отказ или неспособность пациента от информированного согласия.

Верификация диагноза и этиологии ЦП производилась в соответствии с Клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 1 июня 2017 г. № 54 [7].

Все пациенты, включенные в группу гепатитов и циррозов, соответствовали критерию предшествующего и текущего употребления алкоголя, которое определялось как 21 или более порций в неделю для мужчин и 14 и более порций в неделю для женщин в течение 4 недель до включения в исследование (стандартная порция — 12 г абсентного алкоголя). Для оценки тяжести цирроза печени использовалась шкала MELD (модель терминальной стадии заболевания печени) и шкала Чайлд – Пью.

Анализы проводились в образцах сыворотки, собранных после стандартного клинического обследования и хранившихся при температуре –80 °С. Образцы крови брали из локтевой вены утром натощак после не менее чем 12 ч голодания. Уровень адипонектина в сыворотке крови пациентов измерялся методом конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческого набора Human Adiponectin ELISA Kit, Emd Millipore Corporation (USA). Максимальная продолжительность хранения лабораторных образцов с момента их забора составляла не более 12 месяцев. Референсные значения для адипонектина в соответствии с инструкцией производителя составили 8000–30 000 нг/мл для мужчин, 12 000–

30 000 нг/мл для женщин. Определение адипонектина проводили на базе научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Статистический анализ полученных данных производился с применением компьютерной программы Statistica 10.0. Нормальность распределения определяли с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Описательная статистика количественных показателей представлена при нормальном распределении — средним значением и ошибкой среднего ($\text{mean} \pm \text{SD}$), при ненормальном распределении — медианой и 95 % доверительным интервалом ($\text{Me} \pm 95\% \text{ ДИ}$). Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку использовался критерий Манна – Уитни. Мера линейной связи между случайными величинами определялась с помощью ранговой корреляции Спирмена. Результаты анализа считаются статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В результате исследования установлено, что у всех 10 (84 %) здоровых добровольцев уровень адипонектина был в пределах нормальных значений. Показатели, превышающие принятую норму, отмечались у 21 (72,4 %) пациента с гепатитом и у 35 (77,8 %) пациентов с ЦП. Статистически значимые различия имели место при последовательном сравнении значений адипонектина в группе здоровых добровольцев и пациентов с гепатитами, в группе здоровых добровольцев и пациентов с ЦП ($p = 0,02$ и $p = 0,001$ соответственно). При сравнении уровней адипонектина у пациентов с гепатитами и ЦП статистически достоверные отличия отсутствовали ($p = 0,33$). Значения адипонектина у здоровых добровольцев и пациентов с патологией печени представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Концентрация адипонектина у здоровых добровольцев и пациентов с алкогольными гепатитами и циррозами печени

Показатель	Здоровые добровольцы		Пациенты с гепатитом		Пациенты с ЦП	
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ
Адипонектин, нг/мл	21287,00	11819,85–42490,85	68020,00	47376,09–83570,80	64890,00	43123,06–121415,36

Пациенты с циррозом печени, классифицированные как класс А по Чайлд – Пью,

имели медиану значений адипонектина на уровне 46666,00 нг/мл (95% ДИ: 21079,00–

87845,38), класс В — 57870,50 нг/мл (95% ДИ: 40889,48–143616,31) и класс С — 138620,00 нг/мл (95% ДИ: 90580,57–226321,35). Концентрация адипонектина у пациентов с ЦП с классом В и С превосходила таковой у пациентов с классом А, а адипонектин с ЦП с классом С был выше по

сравнению с пациентами с ЦП классом А и В. Различия между группами статистически достоверны ($p = 0,027$ и $p = 0,013$ соответственно). На рисунке представлена концентрация адипонектина у пациентов с ЦП в зависимости от класса тяжести по Чайлд – Пью.

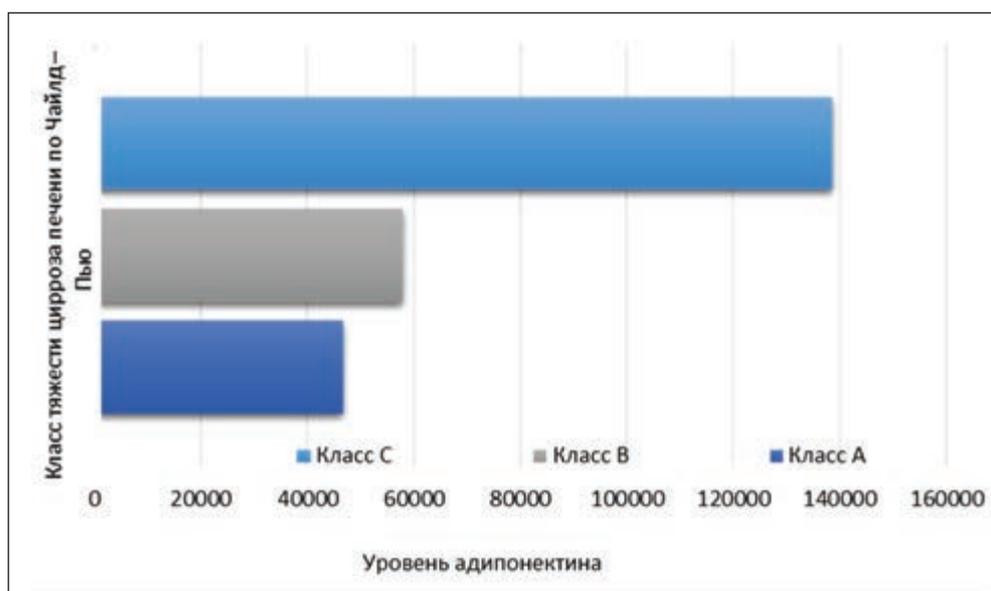


Рисунок — Концентрация адипонектина у пациентов с ЦП в зависимости от класса тяжести по Чайлд – Пью

Среди пациентов с циррозом печени уровень адипонектина показал положительную корреляцию с уровнями общего билирубина ($p = 0,0013$), аспаргат аминотрансферазы ($p = 0,0060$), международного нормализованного отношения ($p = 0,0328$) и

отрицательно коррелировал с протромбиновым индексом ($p = 0,0220$), альбумином ($p = 0,0001$), глюкозой крови ($p = 0,0400$).

Корреляционный анализ между уровнем адипонектина и печеночными пробами у пациентов с ЦП представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Корреляционный анализ между уровнем адипонектина и печеночными пробами у пациентов с ЦП

Показатель	К (коэффициент корреляции Спирмена)	95% ДИ	p
Возраст	0,079	-0,219–0,365	0,603
Индекс массы тела	-0,232	-0,495–0,0695	0,129
Билирубин общий	0,164	0,0942–0,529	0,001
Аспаргат аминотрансфераза	0,287	0,0685–0,459	0,006
Аланин аминотрансфераза	0,128	0,093–0,459	0,214
Щелочная фосфатаза	0,126	-0,111–0,349	0,250
Гамма-глутамилтранспептидаза	0,218	-0,128–0,356	0,241
Общий белок	-0,013	-0,245–0,246	0,892
Альбумин	-0,434	-0,548–0,264	0,001
Протромбиновый индекс	-0,244	-0,411–0,0128	0,022
Креатинин	0,287	-0,0110–0,538	0,056

Окончание табл. 2

Показатель	К (коэффициент корреляции Спирмена)	95% ДИ	<i>p</i>
Холестерин	-0,283	-0,547-0,0310	0,076
Ферритин	0,134	-0,169-0,506	0,294
Липопротеиды низкой плотности	-0,250	-0,555-0,114	0,175
Триглицериды	-0,253	-0,553-0,104	0,162
Международное нормализованное отношение	0,397	0,0361-0,667	0,033
Глюкоза	-0,224	-0,45-0,086	0,04

Таким образом, исследование подтвердило данные других авторов, согласно которым пациенты с гепатитами и циррозом печени, имея широкий спектр метаболических нарушений, взаимосвязь между которыми не до конца изучена, имеют различный уровень адипонектина. На уровень адипонектина у пациентов с такой патологией могут повлиять различные факторы, такие как нарушение толерантности к глюкозе, дисфункция печени и тяжесть цирротических изменений. Уровень адипонектина у пациентов с гепатитами и циррозом печени был значительно выше, чем у здоровых людей. Эти результаты не противоречат данным других исследований, которые демонстрировали стабильно более высокие уровни этих адипокинов у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени. Причины такого феномена до конца не известны. Предполагают, что в основе могут лежать такие механизмы, как воспалительные реакции, застой желчи и дисбаланс между продукцией и экскрецией адипонектина печенью. Адипонектин может приводить к деактивации липоцитов, поддерживать состояние их покоя, а также иметь важное

терапевтическое значение при фибротических изменениях печеночной ткани.

Заключение. В результате проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Уровень адипонектина у пациентов с алкогольными гепатитом и циррозом печени превышал таковой у здоровых добровольцев ($p = 0,02$ и $p = 0,001$ соответственно).

2. По мере прогрессирования цирроза печени от класса А по Чайлд — Пью до классов В, С и от класса В к классу С значения адипонектина возрастали ($p = 0,027$ и $p = 0,013$ соответственно).

3. Уровень адипонектина имел положительную корреляцию с маркерами повреждения печени (общим билирубином — $K = 0,164$; 95% ДИ: 0,0942-0,529; $p = 0,0013$), аспартат аминотрансферазой — $K = 0,287$; 95% ДИ: 0,0685-0,459; $p = 0,006$) и отрицательную корреляцию с маркерами печеночной недостаточности (протромбиновый индекс — $K = -0,244$; 95% ДИ: -0,411-0,0128; $p = 0,022$, альбумином — $K = -0,434$; 95% ДИ: -0,548-0,264; $p = 0,0001$, глюкозой крови — $K = -0,224$; 95% ДИ: -0,45-0,086; $p = 0,04$).

Список цитированных источников

1. Вербовой, А. Ф. Адипонектин: биологические и патофизиологические эффекты / А. Ф. Вербовой [и др.] // Врач. — 2016. — № 8. — С. 12-15.
2. Role of adiponectin gene variants, adipokines and hydrometry-based percent body fat in metabolically healthy and abnormal obesity / C. Chang [et al.] // Obesity research & clinical practice. — 2018. — Vol. 12 (2). — P. 49-61.
3. Swarbrick, M. M. Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans / M. M. Swarbrick, P. J Havel // Metab Syndr Relat Disord. — 2008. — № 6. — P. 87-102.
4. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines / I. Falcao-Pires [et al.] // Drug Discov Today. — 2012. — № 17. — P. 880-889.
5. Silva, T. E. Adiponectin: A multitasking player in the field of liver diseases / T. E. Silva, G. Colombo, L. L. Schiavon // Diabetes Metab. — 2014. — № 40. — P. 95-107.

6. High adiponectin in chronic liver disease and cholestasis suggests biliary route of adiponectin excretion in vivo / F. Tacke [et al.] // J. Hepatol. — 2005. — № 42. — P. 666–673.

7. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения»: утв. постановлением М-ва здравоохран. Респ. Беларусь. — 2017. — № 54. — С. 167.

The role of adiponectin in progression of alcoholic liver disease

Pershenkova O. S., Mikhailova E. I., Lipskaya E. A.

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

The aim of this study was to investigate the role of adiponectin in the progression of alcoholic liver disease. The material of the study was 86 patients, among whom there were 45 (52.3 %) patients with cirrhosis, 29 (33.7 %) patients with hepatitis and 12 (14 %) healthy individuals. Adiponectin levels were found to be higher in patients with alcoholic hepatitis and cirrhosis than in healthy volunteers ($p = 0.02$ and $p = 0.001$ respectively). As cirrhosis progressed from Child-Pugh grade A to grade B/C, adiponectin values increased ($p = 0.027$). Adiponectin levels were positively correlated with markers of liver damage (total bilirubin, $K = 0.164$; 95% CI: 0.0942–0.529; $p = 0.0013$), aspartate aminotransferase, $K = 0.287$; 95% CI: 0.0685–0.459; $p = 0.006$) and negatively correlated with markers of liver failure (prothrombin index, $K = -0.244$; 95% CI: -0.411–0.0128; $p = 0.022$, albumin, $K = -0.434$; 95% CI: -0.548–0.264; $p = 0.0001$, blood glucose, $K = -0.224$; 95% CI: -0.45–0.086; $p = 0.04$). Consequently, adiponectin may be a marker indicating progression of alcoholic liver disease.

Keywords: alcoholic liver disease, adiponectin, liver cirrhosis, correlation.

Поступила 13.06.2023

УДК 616.155.392.2+616.155.392.8]-036.11:577.152.199.2

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ И ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗАМИ

Руденкова Т. В.¹, Костюк С. А.¹, Климкович Н. Н.¹, Демиденко А. Н.², Суворов Д. И.³

¹ Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь;

² Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь;

³ Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Обследовано 106 пациентов, страдающих острым лимфобластным лейкозом и 49 пациентов, страдающих острым миелобластным лейкозом. При идентификации полиморфных вариантов гена *CYP1A1* (A4889G и T6235C) и гена *CYP2E1* (T7632A, G1293C и C1053T) установлено, что у пациентов обследованных групп доминирующими были аллели дикого типа. В ходе изучения полиморфизмов в гене *CYP2D6* (A2549del, G1846A и C100T) было выявлено увеличение распространенности гетерозиготных и мутантных аллелей. Нарушения структуры гена *CYP2D6* в области отжига праймеров для идентификации полиморфизма C100T было выявлено

в 13 образцах. Среди пациентов с острым миелоидным лейкозом была установлена высокая распространенность полиморфизма A2549del в гене *CYP2D6* как в форме гетерозиготного аллеля (32,65 % случаев), так и в форме мутантного аллеля (18,37 % случаев).

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, полиморфизм генов, *CYP1A1*, *CYP2E1*, *CYP2D6*.

Введение. Острые лейкозы относят к наиболее распространенным видам злокачественных новообразований, поражающих все возрастные группы. Большие успехи достигнуты в области улучшения лечения острых лейкозов, однако причины их развития остаются недостаточно изученными. Многочисленные исследования, направленные на анализ социальных, генетических и экологических факторов, не позволили установить четких критериев ассоциированных с развитием острых лейкозов. Общепринятой является точка зрения о том, что значительная роль в развитии этой патологии принадлежит генетическим факторам, однако влияние факторов окружающей среды, в том числе и инфекционных агентов, также вносит большой вклад в процессы формирования и прогрессирования заболевания [1, 2].

На долю острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) приходится примерно 80 % от всех диагностированных лейкозов среди детей в возрасте 0–19 лет. Детские формы ОЛЛ отличаются от форм, встречающихся во взрослом возрасте, по молекулярным (цитогенетическим) характеристикам, факторам риска и их лейкемогенному эффекту, чувствительности опухолевых клеток к химиотерапевтическим агентам и прогнозу [1]. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) чаще встречается среди взрослых и пожилых людей, без терапии быстро прогрессирует и имеет негативный прогноз [2].

К значимым факторам, ассоциированным с риском развития острых лейкозов, относят присутствие в геноме пациента полиморфных вариантов генов, контролирующих синтез ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, в том числе и полиморфных вариантов генов цитохрома P450 (*CYP*). Авторами исследований, посвященных оценке распространенности и влияния полиморфных вариантов генов *CYP* на развитие и течение заболевания, а также на формирование осложнений, подчеркивается, что полученные на определенной выбор-

ке результаты валидны только для конкретных изученных групп пациентов, так как распространенность полиморфизмов, а также характер их ассоциации с развитием лейкозов варьирует в различных этнических и расовых группах, а также может изменяться в зависимости от межгенных взаимодействий, возраста пациента, подтипа лейкоза и др. [3, 4, 5].

Способность организма человека противостоять воздействию неблагоприятных факторов (токсины, канцерогены) основана на функционировании ферментных систем организма, которые преобразовывают токсичные соединения в полярные водорастворимые метаболиты, которые могут быть выведены из организма. Белки суперсемейства цитохрома P450 являются ферментами, участвующими в фазе I метаболизма чужеродных соединений. Их структура, функции и активность контролируются генами *CYP*, среди которых широко распространены полиморфные варианты, играющие важную роль в межиндивидуальной вариабельности реакций на лекарственные средства, а также во взаимодействиях между различными лекарственными средствами (*drug–drug interaction*), лекарственными средствами и другими ксенобиотиками (*drug–xenobiotic interaction*) [5].

Вариации в генах цитохрома P450 лежат в основе синтеза белков с измененной каталитической активностью, что проявляется высокой индивидуальной вариабельностью метаболизма лекарственных средств и фармакологических эффектов. Поэтому актуальным представляется изучение распространенности полиморфизмов генов цитохрома P450 среди пациентов с острыми лейкозами.

Цель работы — изучить распространенность полиморфизмов в генах цитохрома P450 (*CYP1A1*, *CYP2E1*, *CYP2D6*) у пациентов с острым лимфобластным и острым миелобластным лейкозами.

Материалы и методы. Объектом основной группы исследования явились 106 паци-

ентов с ОЛЛ в возрасте от 1 до 17 лет, медиана возраста 5,2 года. Распределение по гендерной принадлежности равновеликое — 55 девочек (51,9 %) и 51 мальчик (48,1 %). Критериями включения пациентов в исследование являлось наличие диагноза ОЛЛ, проведение полихимиотерапии (ПХТ) не менее двух месяцев по поводу основного заболевания, отсутствие токсических осложнений, включая синдромальную патологию, до начала лечения. Все пациенты основной группы на момент обследования получали специфическую терапию по протоколу ALL-MB-2015 на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» и гематологического отделения для детей ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Группу сравнения составили 49 пациентов с первичным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) в возрасте от 25 до 64 лет (медиана возраста 42,6 лет), находившиеся на лечении в отделениях гематологии УЗ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». Распределение по гендерной принадлежности пациентов равновеликое: 26 — мужчины (53,06 %) и 23 — женщины (46,95 %). На момент обследования все пациенты группы сравнения получали специфическую терапию согласно

клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов старше 18 лет с вновь диагностированным острым миелоидным лейкозом», утвержденного Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 1 июня 2017 г. № 43.

В качестве биологического материала у пациентов проводили взятие периферической крови, которую забирали в стерильные вакуумные пробирки («МиниМед», РФ). Цитрат натрия или ЭДТА использовали как антикоагулянт. Пробирки с кровью замораживали и оставляли для хранения при температуре -18°C . Выделение ДНК из крови проводили с использованием коммерческого набора реагентов NucleoSpin Blood (Macherey-Nagel).

Для определения концентрации и степени чистоты выделенной ДНК проводили спектрофотометрические исследования (NanoDrop 1000, Thermo Fisher Scientific), при этом определяли отношение поглощения на длинах волн 260 и 280 нм ($A_{260/280}$).

ДНК, выделенную из биологического материала пациентов, использовали для амплификации фрагментов генов *CYP1A1*, *CYP2E1*, *CYP2D6*. Амплификацию ДНК проводили с применением специфических пар праймеров (таблица 1) и мастер-микса «ArtMix Форез ДНК-полимераза» («АртБиоТех», Беларусь) на приборе QuantStudio™ 3 (Thermo Fisher Scientific).

Таблица 1 — Последовательности праймеров и ферменты для рестрикции фрагментов генов *CYP1A1*, *CYP2E1*, *CYP2D6*

Ген	Номер rs	Фермент	Последовательность праймера
<i>CYP1A1</i>	rs1048943	<i>BsrDI</i>	F-CTGTCTCCCTCTGGTTACAGGAAGC R-TTCCACCCGTTGCAGCAGGATAGCC
	rs4646903	<i>MspI</i>	F-TAGGAGTCTTGTCTCATGCCT R-CAGTGAAGAGGTGTAGCCGCT
<i>CYP2E1</i>	rs6413432	<i>DraI</i>	F-TCGTCAGTTCCTGAAAGCAGG R-GAGCTCTGATGCAAGTATCGCA
	rs3813867	<i>Pst I</i>	F-CCAGTCGAGTCTACATTGTCA R-TTCATTCTGTCTTCTAACTGG
	rs2031920	<i>RsaI</i>	F-CCAGTCGAGTCTACATTGTCA R-TTCATTCTGTCTTCTAACTGG
<i>CYP2D6</i>	rs35742686	<i>MspI</i>	F-ATGAGCTGCTAACTGAGCCC R-CCGAGAGCATACTCGGGAC
	rs3892097	<i>MvaI</i>	F-TGCCGCCTTCGCCAACCACT R-TCGCCCTGCAGAGACTCCTC
	rs1065852	<i>HphI</i>	F-GTGCTGAGAGTGTCCCTGCC R-CACCCACCATCCATGTTTGC

Для идентификации уровней амплификации специфических и неспецифических фрагментов проводили анализ кривых плавления и электрофоретический анализ полученных ампликонов. Далее проводили рестрикцию амплифицированных фрагментов и анализ результатов в 2%-м агарозном геле методом электрофоретического анализа.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи компьютерной программы SPSS версия 16. Анализ категориальных признаков проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона (χ^2) и точного критерия Фишера (F). При уровне значимости $p < 0,05$ различия считались статистически достоверными. Для описания частот выявления признака приводили абсолютные (n) и относительные (%) значения. Количественные данные представляли в виде медианы (Me) и размаха (min...max).

Результаты и их обсуждение. Клиническая картина острого лейкоза как в основной, так и в группе сравнения характеризовалась преимущественно анемическим (76,4 и 81,6 % соответственно) и геморрагическим (66,9 и 71,4 % соответственно) синдромами.

В гемограмме при ОЛЛ у детей анемия установлена в 88,7 % случаев (гемоглобин 86,2 (50...118) г/л), тромбоцитопения выявлена у 58,5 % (55,8 (5...133) · 10⁹/л). Количество лейкоцитов варьировало от лейкопении (2,9 (1,3...3,6) · 10⁹/л) — в 20,7 % случаев до лейкоцитоза (37,4 (10,4...185) · 10⁹/л) — у 45,2 % детей. Абсолютная нейтропения диагностирована у 19,8 % пациентов (0,68 (0,29...1,37) · 10⁹/л). При исследовании костного мозга установлена бластная инфильтрация в

количестве от 33 до 99 % при количестве миелокариоцитов 257 (31...910) · 10⁹/л.

В гемограмме при ОМЛ у взрослых анемия выявлена в 67,3 % случаев (88,2 (57...114) г/л), тромбоцитопения — в 83,7 % (33,8 (8...123) · 10⁹/л), количество лейкоцитов периферической крови варьировало от лейкопении (2,9 (0,8...3,4) · 10⁹/л) в 53,1 % случаев до лейкоцитоза (18,6 (12,2...102) · 10⁹/л) у 28,6 % пациентов. Бластная инфильтрация костного мозга представлена в количестве от 52 до 98 %. Большинство взрослых пациентов с ОМЛ (81,6 %) имели промежуточный риск по кариотипу.

В образцах крови пациентов основной группы и группы сравнения с применением метода ПЦР и рестрикционного анализа была поведена идентификация полиморфных вариантов гена *CYP1A1* (A4889G и T6235C). В ходе анализа результатов, полученных при изучении частоты выявления полиморфизма A4889G (rs1048943) в гене *CYP1A1*, у обследованных пациентов обеих групп доминирующим был аллель дикого типа — AA (основная группа — 94,33 %, $n = 100$; группа сравнения — 93,88 %, $n = 46$). Среди обследованных пациентов распространенность полиморфизма T6235C (rs4646903) в гене *CYP1A1* составила: TT (аллель дикого типа) — 82,08 % ($n = 87$) случаев в основной группе и 85,71 % ($n = 42$) случаев в группе сравнения; гетерозиготный аллель TC — 17,92 % ($n = 19$) случаев в основной группе и 14,28 % ($n = 7$) случаев в группе сравнения. Мутантный аллель CC у обследованных пациентов не был выявлен. Полученные результаты, характеризующие частоту выявления различных геновариантов, представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Результаты выявления полиморфных вариантов гена *CYP1A1* у пациентов

Ген	Генотип	Частота выявления			
		Основная группа ($n = 106$)		Группа сравнения ($n = 49$)	
		%	n	%	n
<i>CYP1A1</i> (<i>BsrDI</i>) rs1048943	AA	94,33	100	93,88	46
	AG	3,77	4	6,12	3
	GG	1,89	2	0,00	0
<i>CYP1A1</i> (<i>MspI</i>) rs4646903	TT	82,08	87	85,71	42
	TC	17,92	19	14,28	7
	CC	0,00	0	0,00	0

Ген *CYP1A1* кодирует фермент (гидроксилазу), который участвует в процессах биотрансформации и метаболической активации ароматических углеводородов. Полиморфизм T6235C гена *CYP1A1* (*CYP1A1*2A*, m1 или rs4646903) характеризуется нуклеотидной заменой Т на С в положении 6235 в 3'-фланкирующей области гена *CYP1A1*, что создает сайт расщепления для рестриктазы *MspI*. Наличие полиморфизма T6235C ассоциировано с изменением уровня экспрессии гена и стабильности матричной РНК, что приводит к увеличению каталитической активности фермента [4]. В ходе проведенного исследования доминирующим геновариантом в обеих группах обследованных пациентов был дикий тип аллеля (более 80 % обследованных). Статистический анализ с использованием критерия χ^2 Пирсона ($\chi^2 = 0,32$; $p = 0,65$) и точного критерия Фишера ($F = 0,33$, $p = 0,65$), не выявил ассоциации между носительством измененного аллеля и заболеванием ($p > 0,05$).

Полиморфизм A4889G в гене *CYP1A1* (*CYP1A1*2C*, m2, Ile462Val или rs1048943) характеризуется нуклеотидной заменой А на G в 7 экзоне гена в кодоне 462, что приводит к замене изолейцина (Ile) на валин (Val) в положении 462, и создает сайт расщепления для рестриктазы *BsrDI*. Этот полиморфизм

ассоциирован с двукратным увеличением активности микросомальных ферментов [4, 6]. В изученных образцах преобладал дикий тип аллеля, частота выявления которого в обеих группах была выше 90 %, количество образцов в которых были идентифицированы гетерозиготный и мутантный аллели составило от 0 до 6,1 %. Статистический анализ позволил установить отсутствие взаимосвязи между присутствием различных геновариантов и заболеванием ($\chi^2 = 1,34$; $p = 0,51$; $F = 1,11$, $p = 0,38$).

Для гена *CYP2E1* было проведено выявление трех полиморфизмов: T7632A (rs6413432), G1293C (rs3813867) и C1053T (rs2031920). Полученные результаты, характеризующие частоту выявления различных геновариантов, представлены в таблице 3.

Анализ полученных результатов позволил установить, что у обследованных пациентов распространенность полиморфизма T7632A (rs6413432) составила: TT (аллель дикого типа) — 87,74 % ($n = 93$) случаев в основной группе и 85,71 % ($n = 42$) случаев в группе сравнения; гетерозиготный (аллель) ТА — 12,26 % ($n = 13$) случаев в основной группе и 14,29 % ($n = 7$) случаев в группе сравнения. Мутантный аллель AA у обследованных пациентов не был выявлен.

Таблица 3 — Результаты выявления полиморфных вариантов гена *CYP2E1* у пациентов основной группы и группы сравнения

Ген	Генотип	Частота выявления			
		Основная группа ($n = 106$)		Группа сравнения ($n = 49$)	
		%	n	%	n
<i>CYP2E1</i> (<i>DraI</i>) rs6413432	TT	87,74	93	85,71	42
	ТА	12,26	13	14,29	7
	AA	0,00	0	0,00	0
<i>CYP2E1</i> (<i>Pst I</i>) rs3813867	GG	95,28	101	93,88	46
	GC	4,72	5	6,12	3
	CC	0,00	0	0,00	0
<i>CYP2E1</i> (<i>RsaI</i>) rs2031920	CC	92,45	98	93,88	46
	CT	5,66	6	6,12	3
	TT	1,89	2	0,00	0

Полиморфизм T7632A в гене *CYP2E1* (*CYP2E1*6*, rs6413432) характеризуется заменой нуклеотида в интроне 6, что создает сайт расщепления для рестриктазы *DraI*. Наличие данного полиморфизма ассоциировано со

снижением активности фермента и увеличением количества однопочечных разрывов ДНК [5, 6]. В ходе проведенного исследования у обследованных пациентов с ОЛЛ и ОМЛ были идентифицированы дикий и ге-

терозиготный варианты аллелей, с преобладанием частоты дикого аллеля, которая составила более 85 %. Ассоциации между присутствием полиморфных вариантов в гене *CYP2E1* и заболеванием установлено не было ($p > 0,05$).

Среди обследованных пациентов обеих групп для полиморфизмов G1293C (rs3813867) и C1053T (rs2031920) доминирующими геновариантами были аллели дикого типа, частота выявления которых составила более 90 %.

Полиморфизмы C1053T/G1293C в гене *CYP2E1* (*CYP2E1**5B; rs2031920/rs3813867), характеризуются заменами в регионе, расположенном в 5'-фланкирующей области гена, что создает сайты расщепления для рестриктаз *RsaI/PstI*. В экспериментах *in vitro* было показано, что присутствие данных полиморфизмов ассоциировано с изменением уровня экспрессии фермента [6].

Анализ частоты данных полиморфизмов среди пациентов с ОЛЛ и ОМЛ позволил установить, что дикий тип аллелей обоих генов был преобладающим с частотой более 90 %.

Ген *CYP2D6* локализован на 22 хромосоме (22q13.2) и содержит 9 экзонов. Это высоко полиморфный ген, который имеет более 100 аллельных и субаллельных вариантов. Различные полиморфные варианты гена *CYP2D6* ассоциированы как со статусом организмов с низким уровнем метаболизма ксенобиотиков, так и со сверхбыстрым уровнем метаболизма [7].

В ходе проведения исследований в гене *CYP2D6* определяли три полиморфизма: A2549del (rs35742686), G1846A (rs3892097), C100T (rs1065852). Полученные результаты, характеризующие частоту выявления полиморфизмов A2549del и G1846A, представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Результаты выявления полиморфных вариантов гена *CYP2D6* у пациентов основной группы и группы сравнения

Ген	Генотип	Частота выявления			
		Основная группа ($n = 106$)		Группа сравнения ($n = 49$)	
		%	n	%	n
<i>CYP2D6</i> (<i>MspI</i>) rs35742686	AA	83,02	88	48,98	24
	A/del	11,32	12	32,65	16
	del/del	5,66	6	18,37	9
<i>CYP2D6</i> (<i>MvaI</i>) rs3892097	GG	64,15	68	59,18	29
	GA	30,19	32	38,78	19
	AA	5,66	6	2,04	1

При проведении анализа результатов, полученных для полиморфизма A2549del (rs35742686), было установлено, что среди обследованных пациентов основной группы преобладают носители аллеля дикого типа AA — 83,02 % ($n = 88$) случаев, в то время как среди пациентов группы сравнения аллель дикого типа был выявлен только в 48,98 % ($n = 24$) случаев. Частота выявления гетерозиготного аллеля (A/del) составила 11,32 % ($n = 12$) случаев среди пациентов основной группы и 32,65 % ($n = 16$) случаев среди пациентов группы сравнения. Мутантный аллель (del/del) был выявлен в 5,66 % ($n = 1$) случаев среди пациентов основной группы и в 18,37 % ($n = 9$) случаев среди пациентов группы сравнения.

Полиморфизм A2549del в гене *CYP2D6* (*CYP2D6**3, rs35742686) характеризуется делецией нуклеотида в положении 2549, что создает сайт рестрикции для фермента *MspI*. Присутствие в геноме данного измененного аллеля приводит к синтезу функционально неактивного фермента, что существенно замедляет метаболизм ксенобиотиков у носителя, снижает эффективность лечения, приводит к накоплению промежуточных токсичных продуктов метаболизма в организме и появлению побочных реакций [7]. У пациентов основной группы исследования доминирующим был дикий тип аллеля (частота 83,02 %), в то время как для пациентов с ОМЛ (группа сравнения) было установлено распределение аллелей без явного домини-

рования, частота выявления находилась в пределах от 48,98 % для аллеля дикого типа до 18,37 % для мутантного аллеля. С применением методов статистического анализа было установлено, что присутствие гетерозиготного A/del и мутантного del/del аллелей в гене *CYP2D6* ассоциированы с ОМЛ ($\chi^2 = 19,41$; $p < 0,001$; $F = 18,63$, $p < 0,001$). В ходе анализа результатов исследования методом логистической регрессии установлено, что полиморфизм A2549del в гене *CYP2D6* (*CYP2D6**3, rs35742686) ассоциирован с ОМЛ 72,2 % при уровне значимости $p < 0,004$, значение $\chi^2 = 17,48$ при $p < 0,0001$.

Так как ОМЛ поражает в основном пациентов взрослого и пожилого возраста, у которых скорость метаболических процессов снижается, то присутствие в геноме аллеля, который обуславливает синтез фермента биотрансформации со сниженной или отсутствующей активностью, является фактором, способствующим развитию заболевания.

Распространенность полиморфизма G1846A (rs3892097) в гене *CYP2D6* составила: GG (аллель дикого типа) — 64,15 % ($n = 68$) случаев среди пациентов основной группы и 59,18 % ($n = 29$) случаев среди пациентов группы сравнения; гетерозиготный аллель GA — 30,19 % ($n = 32$) случаев среди пациентов основной группы и 38,78 % ($n = 19$) случаев среди пациентов группы сравнения (таблица 4).

Полиморфизм G1846A в гене *CYP2D6* (*CYP2D6**4, rs3892097) характеризуется заменой нуклеотида в положении 1846, в результате чего исчезает сайт расщепления для фермента *MvaI*. Так же как и в случае присутствия полиморфного варианта A2549del, у носителей полиморфизма G1846A происходит синтез неактивной формы фермента [5, 7]. Анализ результатов по выявлению геновариантов для данного полиморфизма, позволил установить, что дикий тип аллеля был преобладаю-

щим, как у пациентов с ОЛЛ (64,15 %), так и у пациентов в ОМЛ (59,18 %), также высокой была и частота выявления гетерозиготного аллеля: от 30,19 до 38,78. Статистический анализ не выявил взаимосвязи данного геноварианта с развитием заболевания ($p > 0,05$).

В 8 образцах (7,55 %) пациентов основной группы и в 5 образцах (10,20 %) пациентов группы сравнения после проведения амплификации фрагмента гена *CYP2D6* для идентификации полиморфизма C100T (rs1065852) не было выявлено специфических ампликонов ни при анализе кривых плавления, ни при электрофоретической детекции. При этом в данных пробах фрагменты других анализируемых генов (*CYP1A1*, *CYP2E1*), а также фрагменты гена *CYP2D6* для идентификации полиморфизмов A2549del (rs35742686), G1846A (rs3892097) были успешно амплифицированы. Повторное выделение ДНК и амплификация данного фрагмента гена *CYP2D6* подтвердили отсутствие специфических ампликонов в данных образцах ($n = 13$), что связано со сложной структурной организацией гена *CYP2D6* и наличием межиндивидуальных особенностей структуры гена в области отжига подобранных пар праймеров. Таким образом, анализ полиморфизма C100T (rs1065852) в гене *CYP2D6* проводили для 98 пациентов основной группы и 44 пациентов группы сравнения.

Присутствие дикого аллеля (CC) было выявлено у 53,06 % ($n = 52$) обследованных пациентов основной группы и у 50,00 % ($n = 22$) пациентов группы сравнения; гетерозиготного геноварианта CT — у 21,43 % ($n = 21$) обследованных пациентов основной группы и у 20,45 % ($n = 9$) пациентов группы сравнения; мутантного аллеля TT — у 25,51 % ($n = 25$) обследованных пациентов основной группы и у 29,55 % ($n = 13$) пациентов группы сравнения. Полученные результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Результаты выявления полиморфизма C100T (rs1065852) гена *CYP2D6* у пациентов основной группы и группы сравнения

Ген	Генотип	Частота выявления			
		Основная группа ($n = 98$)		Группа сравнения ($n = 44$)	
		%	n	%	n
<i>CYP2D6</i> (<i>HphI</i>) rs1065852	CC	53,06	52	50,00	22
	CT	21,43	21	20,45	9
	TT	25,51	25	29,55	13

Полиморфизм С100Т в гене *CYP2D6* (*CYP2D6*10*, rs1065852) характеризуется заменой нуклеотида С на Т в положении 100, что создает сайт расщепления для фермента *HphI*. Присутствие данного аллеля в геноме приводит к синтезу фермента со сниженной активностью и замедляет реакции метаболизма чужеродных соединений [7]. В связи со сложной структурой гена и его высокой межиндивидуальной полиморфностью удалось проанализировать только 98 образцов от пациентов с ОЛЛ и 44 образца от пациентов с ОМЛ. Для данного полиморфизма была установлена высокая частота выявления мутантного аллеля ТТ в обеих группах: 25,51 % для основной группы и 29,55 % для группы сравнения. Частота выявления дикого аллеля составила около 53,06 и 50,00 % для основ-

ной группы и группы сравнения соответственно. Статистический анализ не выявил достоверной взаимосвязи данного геноварианта с развитием заболевания ($p > 0,05$).

Заключение. У обследованных пациентов с ОЛЛ и ОМЛ в генах *CYP1A1* и *CYP2E1* преобладали аллели дикого типа (более 80 % случаев для всех исследованных полиморфизмов в данных генах). Увеличение частот выявления мутантного и гетерозиготного аллелей среди пациентов с ОЛЛ и ОМЛ было установлено в гене *CYP2D6*. Среди пациентов с ОМЛ была установлена высокая распространенность полиморфизма A2549del в гене *CYP2D6* (*CYP2D6*3*, rs35742686), как в форме гетерозиготного аллеля (32,65 % случаев), так и в форме мутантного аллеля (18,37 % случаев).

Список цитированных источников

1. The Prenatal Origin of Childhood Leukemia: Potential Applications for Epidemiology and Newborn Screening / E. L. Marcotte [et al.] // *Front Pediatr.* — 2021. — Vol. 9. DOI: 10.3389/fped.2021.639479.
2. Acute myeloid leukemia derived from lympho-myeloid clonal hematopoiesis. / F. Thol [et al.] // *Leukemia.* — 2017. — Vol. 31, № 6. — P. 1286–1295. DOI: 10.1038/leu.2016.345.
3. Genetic Polymorphisms of Metabolic Enzymes CYP1A1, CYP2D6, GSTM1 and GSTT1 and Leukemia Susceptibility / H. C. Chen [et al.] // *European J. of Cancer Prevention.* — 2018. — Vol. 17, № 3. — P. 251–58.
4. Genetic polymorphisms of CYP1A1 and risk of leukemia: a meta-analysis / J. Lu [et al.] // *OncoTargets and therapy.* — 2015. — Vol. 8. — P. 2883–2902. DOI: 10.2147/OTT.S92259.
5. CYP polymorphisms and pathological conditions related to chronic exposure to organochlorine pesticides / A. O. Docea [et al.] // *Toxicol Rep.* — 2017. — Vol. 4. — P. 335–341. DOI: 10.1016/j.toxrep.2017.05.007.
6. CYP1A1 and CYP2E1 polymorphism frequencies in a large Brazilian population / R. Coura dos Santos [et al.] // *Genetics and Molecular Biology.* — 2007. — Vol. 30, № 1. — P. 1–5. DOI: 10.1590/S1415-47572007000100001.
7. PharmVar GeneFocus: CYP2D6 / C. Nofziger [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* — 2020. — Vol. 107, № 1. — P. 154–170. DOI: 10.1002/cpt.1643.

CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6 gene polymorphism in patients with acute lymphoblastic and acute myeloid leukemia

Rudenkova T. V.¹, Kostiuk S. A.¹, Klimkovich N. N.¹, Demidenko A. N.², Suzorov D. I.³

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus;

² Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus;

³ Minsk Scientific Research Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

106 patients (children) suffering from acute lymphoblastic leukemia and 49 patients (adults) suffering from acute myeloid leukemia were examined. During the CYP1A1 gene (A4889G and T6235C) and the CYP2E1 gene (T7632A, G1293C and C1053T) polymorphic variants identification,

it was found that wild-type alleles were dominant in the patients of the examined groups. During the study of polymorphisms in the CYP2D6 gene (A2549del, G1846A and C100T), an increase in the prevalence of heterozygous and mutant alleles was revealed. Violations of the structure of the CYP2D6 gene in the region of primer annealing for the identification of C100T polymorphism were detected in 13 samples. High prevalence of A2549del polymorphism in the CYP2D6 gene was established, both in the form of a heterozygous allele (32,65 % of cases) and in the form of a mutant allele (18,37 % of cases) among the patients with acute myeloid leukemia.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, gene polymorphism, CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6.

Поступила 29.05.2023

УДК 616.36-004:575.174.015.3(476.2)

ПОЛИМОРФНЫЙ ЛОКУС ARG16GLY БЕТА 2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА (ADRB2) У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Сенникова А. В., Михайлова Е. И., Литская Е. А., Калинин А. Л.

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Реферат. В исследовании «случай-контроль» приняли участие 109 пациентов с циррозом печени и 143 здоровых добровольца. Целью исследования явилось изучение ассоциации полиморфного локуса rs1042713 (Arg16Gly) гена ADRB2 с развитием цирроза печени. Установлено, что у пациентов с циррозом печени и здоровых добровольцев наиболее распространенными были генотип Arg16Gly (44,04 и 45,45 %, $p = 0,82$ соответственно) и аллель Gly (61,47 и 66,78 %, $p = 0,22$ соответственно). Более редкими оказались аллель Arg (38,53 и в 33,22 %, $p = 0,22$ соответственно) и генотипы Gly16Gly (39,45 и 44,06 %, $p = 0,46$ соответственно) и Arg16Arg (16,51 и 10,49 %, $p = 0,16$ соответственно). В отличие от пациентов с циррозом печени у здоровых добровольцев между мужчинами и женщинами имели место достоверные статистические различия по частоте встречаемости генотипа Arg16Gly, который был выявлен в 38,4 и 56,1 % соответственно ($p = 0,04$). Полиморфизм Arg16Gly гена ADRB2 не выявил ассоциации с риском развития цирроза печени по генотипам Arg16Gly (OR = 0,94; 95% ДИ: 0,26–0,57), Gly16Gly (OR = 0,83; 95% ДИ: 0,49–1,37) и Arg16Arg (OR = 1,69; 95% ДИ: 0,81–3,5).

Ключевые слова: полиморфизм, бета 2-адренорецептор, ген ADRB2, цирроз печени.

Введение. Генетические особенности пациента являются важными факторами, которые определяют эффективность и безопасность фармакотерапии. Около половины, а, по некоторым данным, и до 90 % всех «неблагоприятных» ответов на лекарственные средства (отсутствие ожидаемого эффекта и/или нежелательные лекарственные реакции) основаны на генетической предрасположенности [1].

Исследование генетических особенностей человека является базисом развития фармакогенетики и дает основания для формирования персонализированной медицины.

Знание генетических особенностей человека позволяет прогнозировать фармакологический ответ на действие лекарственного средства, и, как результат, делать фармакотерапию более эффективной и безопасной. Выявление у пациента полиморфных вариантов гена, приводящих к модификациям фармакокинетических и/или фармакодинамических показателей лекарственного препарата, требует коррекции его дозы, частоты приема и способа введения, а в некоторых случаях даже замены на другой препарат. Применение такого подхода помогает врачу определить для каждого конкретного пациента бо-

лее эффективную и безопасную терапию, т. е. делать ее индивидуализированной или персонализированной [2, 3].

Одним из генов, представляющих особый интерес для фармакогенетических исследований, является ген β_2 -адренергического рецептора (ADRB2). Он является важной частью симпатической нервной системы и принимает участие в различных физиологических и патофизиологических реакциях. В гене ADRB2, кодирующем β_2 -АР, обнаружено более 250 полиморфизмов. Наиболее детально изучены три варианта полиморфных локусов — rs1042713 (Arg16Gly), rs1042714 (Gln27Glu) и rs1800888 (Thr164Ile). Полиморфизмы Arg16Gly и Gln27Glu обуславливают функцию β_2 -адренорецепторов и провоцируют увеличение риска развития бронхиальной астмы, сахарного диабета и артериальной гипертензии. Полиморфные варианты гена ADRB2 способствуют формированию специфического индивидуального ответа на лечение бронхиальной астмы, ряда сердечно-сосудистых заболеваний и т. д. [4].

В настоящее время наиболее изученной является ассоциация полиморфных вариантов гена ADRB2 с развитием бронхиальной астмы. Этому вопросу посвящено большое количество работ, но однозначного ответа до сих пор не получено. Некоторые авторы считают, что с тяжелой формой бронхиальной астмы ассоциирован генотип rs1042713*A/A гена ADRB2. Другие авторы настаивают, что повышенный риск развития бронхиальной астмы принадлежит генотипу rs1042714*C/C гена ADRB2. Третьи авторы указывают на слабую ассоциацию полиморфных вариантов гена ADRB2 с развитием бронхиальной астмы и считают, что ген ADRB2 не является главным геном предрасположенности к бронхиальной астме [4].

Не меньший интерес исследователей привлекает изучение ассоциации полиморфных вариантов гена ADRB2 с развитием сердечно-сосудистой патологии. Так, генотипу Gln27Glu приписывают связь с повышением уровня систолического артериального давления. Одни авторы отрицают наличие таковой между полиморфизмами гена ADRB2 Arg16Gly и Gln27Glu и развитием хронической сердечной недостаточности [5], другие авторы, наоборот, связывают аллели

Arg16 и Gln27 гена ADRB2 с риском ее появления [6].

Несколько реже встречаются исследования ассоциации полиморфных вариантов гена ADRB2 с развитием цирроза печени. В большой степени они посвящены изучению связи полиморфизмов этого гена с ответом на лечение портальной гипертензии при циррозе печени β_2 -адреноблокаторами. Так, предполагается, что 85 % пациентов показывают снижение силы ответа β_2 -адренорецепторов на адренергическую стимуляцию, что, по мнению авторов, может влиять на способность пациента реагировать на проводимую фармакотерапию [7].

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, посвященных генетике β_2 -адренорецептора, накопленные данные или противоречивы, или недостаточны, что делает проведение подобных исследований по-прежнему актуальным.

Цель работы — изучение наличия ассоциации полиморфного локуса rs1042713 (Arg16Gly) гена β_2 -адренорецептора с риском развития цирроза печени.

Материалы и методы. Проведено исследование «случай-контроль», группу исследования в котором составили 109 пациентов с циррозом печени, из них: 50 (45,87 %) — мужчины и 59 (54,13 %) — женщины. В группу контроля вошли 143 здоровых добровольца, среди которых было 86 (60,14 %) мужчин и 57 (39,86 %) женщин. Средний возраст участников исследования составил $43,0 \pm 13,17$ лет.

Все здоровые добровольцы не имели клинических симптомов каких-либо заболеваний, не подвергались хирургическим вмешательствам и не принимали лекарственных средств в течение не менее трех месяцев до включения в исследование. Все обследованные пациенты являлись европеоидами и не состояли в родстве.

Всем пациентам проводилось стандартное обследование с целью подтверждения диагноза цирроза печени и выявления сопутствующей патологии. Стандартное обследование включало в себя применение клинических, лабораторных и инструментальных методов.

Исследование одобрено этическим комитетом УО «Гомельский государственный медицинский университет». Все пациенты до на-

чала проведения процедур исследования подписали письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Исследование полиморфного локуса rs1042713 (Arg16Gly) гена ADRB2 выполнялось с помощью метода полимеразной цепной реакции путем анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ампликонов (ПДРФ-анализ). Выделение ДНК из образцов цельной крови проводилось с помощью коммерческого набора «АртРНК» ООО «АртБиоТех» (Беларусь) согласно инструкции производителя. Для проведения ПЦР, электрофоретической детекции и рестрикционного анализа использовались реагенты фирмы ThermoScientific (США). Детекцию рестриктов выполнялся при помощи электрофоретической разгонки в 2,5%-м агароз-

ном геле. Для визуализации полученных результатов использовалась видеосистема GelDocXR фирмы Bio-Rad (США).

Аmplификация выполнялась с применением амплификатора Palm. Cycler фирмы Corbett Research (Австралия). Программа амплификации включала денатурацию при температуре (Т) 94 °С — 30 с (1 цикл); элонгацию при температуре 94 °С — 30 с, при температуре 63 °С — 30 с, при температуре 72 °С — 20 с (35 циклов); финальную элонгацию при температуре 72 °С — 4 мин (1 цикл). Ожидаемая зона после амплификации полиморфизма Arg16Gly — 201 п.н. представлена на рисунке 1.

Структура праймеров производства ОДО «Праймтех» (Беларусь) приведена в таблице 1.

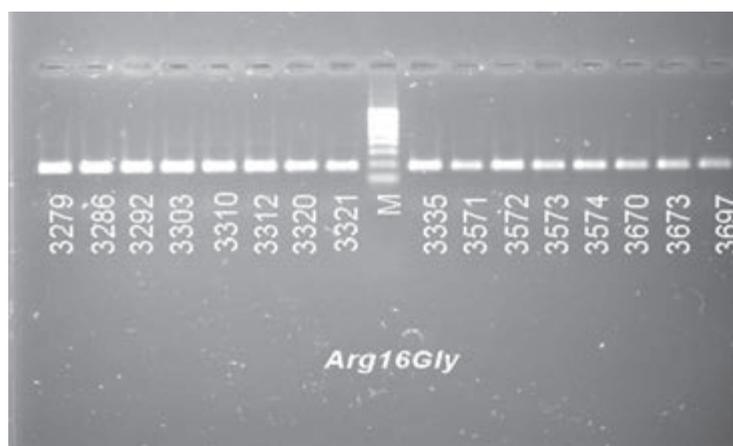


Рисунок 1 — Электрофоретическая детекция фрагмента гена β 2-адренорецептора, содержащего полиморфизм Arg16Gly

Таблица 1 — Нуклеотидная последовательность праймеров

Название	Последовательность	Ожидаемая длина зоны, пар нуклеотидов (п.н.)
Arg16Gly прямой	СТТСТТГСТГГСАСГСААТ	201
Arg16Gly обратный	ССАГТГААГТГАТГААГТАГТТГГ	

Статистическая и графическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения определена с помощью критерия согласия Колмогорова — Смирнова. Количественные показатели представлены в виде среднего значения (*M*) и стандартного отклонения (*SD*). Качественные показатели показаны в виде абсолютных и относитель-

ных частот (в процентах). Сравнение качественных признаков (выраженных в частотах) в двух независимых группах выполнено с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Оба показателя были двусторонними. Для количественной оценки вероятности исхода использовалось отношение шансов двух вариантов событий (*OR*), ДИ для *OR*. Распределение частот генотипов исследуемого полиморфного локуса проверяли на

соответствие равновесию Харди – Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Различия считались достоверными на 5%-м уровне значимости, или при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При изучении генотипов полиморфного локуса rs1042713 (Arg16Gly) у пациентов с циррозом печени обнаружено, что наиболее распространенным был генотип AG (Arg16Gly). Он

имел место у 48 человек (44,04 %). Вторым по частоте встречаемости оказался генотип GG (Gly16Gly). Он был выявлен у 43 человек (39,45 %). Наиболее редким стал генотип AA (Arg16Arg). Он был обнаружен у 18 человек (16,51 %).

Распределение генотипов полиморфного локуса Arg16Gly гена ADRB2 у пациентов с циррозом печени представлено на рисунке 2.

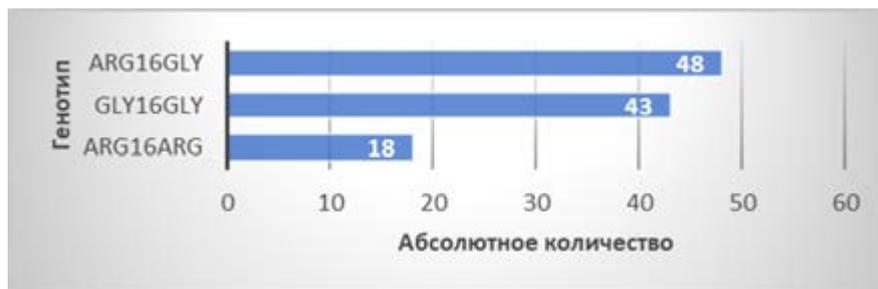


Рисунок 2 — Частота встречаемости генотипов полиморфного локуса Arg16Gly гена ADRB2 у пациентов с циррозом печени

Анализ полученных данных показал, что распределение полиморфных вариантов изучаемого гена в данной выборке не отклонялось от равновесия Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,54$, $p = 0,76$).

У здоровых добровольцев наиболее распространенным также стал генотип AG (Arg16Gly). Он имел место у 65 человек

(45,45 %). Вторым по частоте встречаемости оказался генотип GG (Gly16Gly). Он был выявлен у 63 человек (44,06 %). Наиболее редким был генотип AA (Arg16Arg). Он был обнаружен у 15 человек (10,49 %).

Распределение генотипов полиморфного локуса Arg16Gly гена ADRB2 у здоровых добровольцев представлено на рисунке 3.

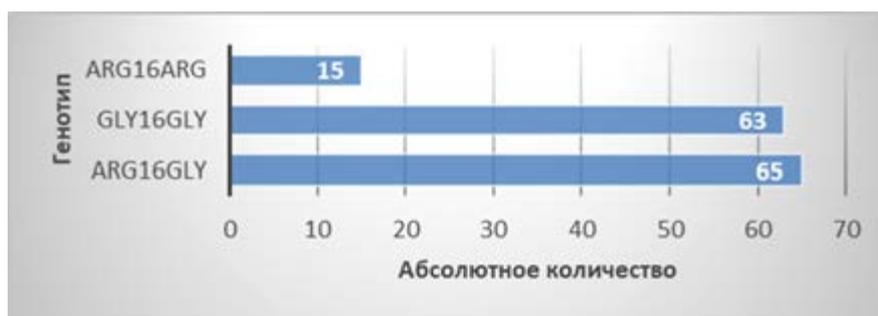


Рисунок 3 — Частота встречаемости генотипов полиморфного локуса Arg16Gly гена ADRB2 у здоровых добровольцев

Анализ полученных данных показал, что распределение полиморфных вариантов изучаемого гена в данной выборке не отклонялось от равновесия Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,09$, $p = 0,96$).

При сравнении распределения генотипов полиморфного локуса Arg16Gly гена ADRB2 у здоровых добровольцев и пациентов с циррозом печени установлено, что до-

стоверных статистических различий по частоте встречаемости генотипов AG (Arg16Gly), GG (Gly16Gly), AA (Arg16Arg) между группами не обнаружено ($\chi^2 = 0,05$, $p = 0,82$; $\chi^2 = 0,54$, $p = 0,46$ и $\chi^2 = 1,97$, $p = 0,16$ соответственно).

При проведении анализа частоты аллелей полиморфного локуса Arg16Gly гена ADRB2 у пациентов с циррозом печени уста-

новлено, что наиболее распространенным оказался аллель Gly (G). Он имел место в 134 случаях (61,47 %). Минорный Arg (A) аллель обнаружен в 84 случаях (38,53 %).

Частота встречаемости аллелей полиморфизма Arg16Gly гена ADRB2 у пациентов с циррозом печени представлена на рисунке 4.



Рисунок 4 — Частота встречаемости аллелей полиморфного локуса Arg16Gly гена ADRB2 у пациентов с циррозом печени



Рисунок 5 — Частота встречаемости аллелей полиморфного локуса Arg16Gly гена ADRB2 у здоровых добровольцев

При сравнении частот встречаемости аллелей полиморфного локуса Arg16Gly гена ADRB2 у пациентов с циррозом печени и здоровых добровольцев оказалось, что достоверные статистические различия отсутствовали ($\chi^2 = 1,53$; $p = 0,22$).

При изучении распределения генотипов полиморфного локуса Arg16Gly гена ADRB2 в зависимости от пола оказалось, что досто-

У здоровых добровольцев наиболее распространенным также стал аллель Gly (G). Он имел место в 191 случае (66,78 %). Минорный Arg (A) аллель обнаружен в 95 случаях (33,22 %).

Частота встречаемости аллелей полиморфизма Arg16Gly гена ADRB2 у здоровых добровольцев представлена на рисунке 5.

верных статистических различий по частоте встречаемости генотипов AG (Arg16Gly), GG (Gly16Gly), AA (Arg16Arg) между мужчинами и женщинами с циррозом печени не обнаружено ($p = 0,44$; $p = 0,78$ и $p = 0,16$ соответственно).

Частота встречаемости генотипов полиморфного локуса Arg16Gly гена ADRB2 в зависимости от пола у пациентов с циррозом печени представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Частота встречаемости генотипов полиморфного локуса Arg16Gly гена ADRB2 в зависимости от пола у пациентов с циррозом печени

Генотип	Распределение по полу				Статистические различия (p)
	Женщины		Мужчины		
	n	%	n	%	
AG (Arg16Gly)	28	47,46	20	40,00	0,44
GG (Gly16Gly)	24	40,68	19	38,00	0,78
AA (Arg16Arg)	7	11,86	11	22,00	0,16

Примечание — n — абсолютное количество пациентов.

В отличие от пациентов с циррозом печени у здоровых добровольцев между мужчинами и женщинами имели место достоверные статистические различия по частоте встречаемости генотипа Arg16Gly, который был выявлен в 38,4 и 56,1 % соответственно ($p = 0,04$). Достоверные статистические раз-

личия отсутствовали по генотипам GG (Gly16Gly) и AA (Arg16Arg) ($p = 0,78$ и $p = 0,16$ соответственно).

Частота встречаемости генотипов полиморфного локуса Arg16Gly гена ADRB2 в зависимости от пола у здоровых добровольцев представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Частота встречаемости генотипов полиморфного локуса Arg16Gly гена ADRB2 в зависимости от пола у здоровых добровольцев

Генотип	Распределение по полу				Статистические различия (p)
	Женщины		Мужчины		
	n	%	n	%	
AG (Arg16Gly)	32	56,14	33	38,37	0,04
GG (Gly16Gly)	22	38,60	41	47,67	0,31
AA (Arg16Arg)	3	5,26	12	13,96	0,16

Примечание — n — абсолютное количество пациентов.

При сравнении распределения генотипов полиморфного локуса Arg16Gly гена ADRB2 у пациентов с циррозом печени и здоровых добровольцев в зависимости от пола оказалось, что достоверные статистические различия отсутствовали между женщинами и мужчинами по частоте встречаемости генотипа AG (Arg16Gly) ($\chi^2 = 0,88$; $p = 0,35$ и $\chi^2 = 0,04$; $p = 0,85$ соответственно), GG (Gly16Gly) ($\chi^2 = 0,05$; $p = 0,81$ и $\chi^2 = 1,20$; $p = 0,273$ соответственно) и AA (Arg16Arg) ($\chi^2 = 1,60$; $p = 0,20$ и $\chi^2 = 1,46$; $p = 0,23$ соответственно).

При изучении возможности использования полиморфного локуса Arg16Gly гена ADRB2 в качестве маркера цирроза печени установлено отсутствие его связи с риском развития данного заболевания по генотипам Arg16Gly (OR = 0,94; 95% ДИ: 0,26–0,57), Gly16Gly (OR = 0,83; 95% ДИ: 0,49–1,37) и Arg16Arg (OR = 1,69; 95% ДИ: 0,81–3,5).

Ассоциация полиморфного локуса Arg16Gly гена ADRB2 с риском развития цирроза представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Ассоциация полиморфного локуса Arg16Gly гена ADRB2 с риском развития цирроза

Показатель	Генотип					
	AG (Arg16Gly)		GG (Gly16Gly)		AA (Arg16Arg)	
	Группа		Группа		Группа	
	Цирроз печени ($n = 48$)	Здоровые добровольцы ($n = 65$)	Цирроз печени ($n = 43$)	Здоровые добровольцы ($n = 63$)	Цирроз печени ($n = 18$)	Здоровые добровольцы ($n = 15$)
OR, 95% ДИ	0,94 (0,26–0,57)		0,83 (0,49–1,37)		1,69 (0,81–3,52)	

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Среди генотипов полиморфного локуса rs1042713 (Arg16Gly) у пациентов с циррозом печени и здоровых добровольцев наиболее распространенным оказался генотип Arg16Gly (44,04 и 45,45 %, $p = 0,82$ соответственно). Несколько реже встречались генотипы Gly16Gly (39,45 и 44,06 %, $p = 0,46$

соответственно) и Arg16Arg (16,51 и 10,49 %, $p = 0,16$ соответственно).

2. У пациентов с циррозом печени и здоровых добровольцев в полиморфном локусе rs1042713 наиболее распространенным оказался аллель Gly (61,47 и 66,78 %, $p = 0,22$ соответственно). Минорный аллель Arg был обнаружен в тех же группах в 38,53 и в 33,22 % случаев соответственно ($p = 0,22$).

3. В отличие от пациентов с циррозом печени у здоровых добровольцев между мужчинами и женщинами имели место достоверные статистические различия по частоте встречаемости генотипа Arg16Gly, который был выявлен в 38,4 и 56,1 % соответственно ($p = 0,04$).

4. Полиморфный локус Arg16Gly гена ADRB2 не связан с риском развития цирроза печени по генотипам Arg16Gly (OR = 0,94; 95% ДИ: 0,26–0,57), Gly16Gly (OR = 0,83; 95% ДИ: 0,49–1,37) и Arg16Arg (OR = 1,69; 95% ДИ: 0,81–3,5).

Список цитированных источников

1. Клиническая фармакогенетика и практическое здравоохранение: перспективы интеграции [Электронный ресурс] — 2006. — Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-farmakogenetika-i-prakticheskoe-zdravoohranenie-perspektivy-integratsii>. — Дата доступа: 03.05.2023.
2. Дедов, И. И. Персонализированная медицина / И. И. Дедов // Вестник РАМН. — 2019. — Т. 74, № 1. — С. 61–70.
3. Долгополов, И. С. Эволюция персонализированной медицины: обзор литературы / И. С. Долгополов, М. Ю. Рыков // Исследования и практика в медицине. — 2022 — Т. 9, № 3. — С. 117–128.
4. Роль полиморфных вариантов гена β_2 -адренергического рецептора (ADRB2) в развитии и течении бронхиальной астмы / О. Н. Савельева [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. — 2019. — Т. 13, № 5. — С. 69–73.
5. Сокова, Е. А. Фармакогенетическое тестирование по полиморфному маркеру Arg16Gly гена ADRB2 и полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 у русских беременных с хронической артериальной гипертензией / Е. А. Сокова, В. Г. Кукес // Биомедицина. — 2014. — № 4. — С. 89–98.
6. Булашова, О. В. Роль генетических факторов в формировании хронической сердечной недостаточности / О. В. Булашова, Е. В. Хазова, В. Н. Ослопов // Казанский медицинский журнал. — 2013. — Т. 94, № 3. — С. 362–366.
7. Roca, R. β_2 -adrenergic receptor functionality and genotype in two different models of chronic inflammatory disease: Liver cirrhosis and osteoarthritis / R. Roca, P. Esteban, A. Conte // Molecular medicine reports. — 2018. — Vol. 17. — P. 7987–7995.

The Arg16Gly polymorphic locus of the beta 2-adrenoceptor (ADRB2) in patients with cirrhosis

Sennikava A. V., Mikhailova E. I., Lipskaya E. A., Kalinin A. L.

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

The case-control study involved 109 patients with cirrhosis and 143 healthy volunteers. The aim of the study was to investigate the association of the polymorphic locus rs1042713 of the ADRB2 gene with the development of liver cirrhosis. The Arg16Gly genotype (44.04 and 45.45 %, $p = 0.82$, respectively) and the Gly allele (61.47 and 66.78 %, $p = 0.22$, respectively) were found to be most common in patients with cirrhosis and healthy volunteers. The Arg allele (38.53 and in 33.22 %, $p = 0.22$ respectively) and the Gly16Gly (39.45 and 44.06 %, $p = 0.46$ respectively) and Arg16Arg (16.51 and 10.49 %, $p = 0.16$ respectively) genotypes were rarer. In contrast to patients with cirrhosis in healthy volunteers, there were significant statistical differences in the frequency of the Arg16Gly genotype between males and females, which was detected in 38.4 and 56.1 %, respectively ($p = 0.04$). The Arg16Gly polymorphism of the ADRB2 gene showed no association with risk of cirrhosis by Arg16Gly (OR = 0.94; CI: 0.26–0.57), Gly16Gly (OR = 0.83; CI: 0.49–1.37) and Arg16Arg (OR = 1.69; CI: 0.81–3.5) genotypes.

Keywords: polymorphism, beta 2-adrenoceptor, ADRB2 gene, liver cirrhosis.

Поступила 20.06.2023

УДК 616.44-006-071-092-018:577.216

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПОЛУЧЕНИЯ микроРНК ИЗ НЕФИКСИРОВАННОЙ ТКАНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

*Якубовский С. В.¹, Кипень В. Н.², Фридман М. В.^{1,3}, Кондратович В. А.³,
Буракова А. А.², Добыш О. И.², Лемеш В. А.², Кондратенко Г. Г.¹*

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии
Национальной академии наук Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь;

³Учреждение здравоохранения «Минский городской клинический онкологический центр»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. МикроРНК — разновидность некодирующих РНК, регулирующих экспрессию множества генов. Показана роль этих молекул в качестве важных диагностических и прогностических маркеров рака различной локализации. До недавнего времени в Беларуси опыт работы с микроРНК отсутствовал. Собственное исследование имело целью восполнить этот пробел.

Использовано 11 образцов опухолевой ткани, а также 11 образцов нормальной ткани щитовидной железы. Выполнено прямое сравнение двух методов выделения микроРНК — сорбционного, на колонке с кремниевым фильтром (LRU-100-50; Biolabmix, Россия), и экстракционного по Хомчинскому (РНК-ЭКСТРАН; «Синтол», Россия). Изучена экспрессия miR-21, miR-31, miR-144, miR-146b, miR-181b, miR-187, miR-199b, miR-200a, miR-200b, miR-205, miR-221, miR-222, miR-375. В ткани папиллярной карциномы выявлена гиперэкспрессия всех изученных микроРНК; в ткани медуллярной карциномы экспрессия miR-21, miR-31, miR-199b и miR-205 была подавлена. Установлена значимая корреляция ($r = 0,773$, $p = 0,00000368$, $R^2 = 0,627$) показателей экспрессии микроРНК при использовании обоих методов, однако применение сорбционного метода позволило получить микроРНК с меньшим содержанием посторонних примесей.

Разработанная методика предоставляет возможность изучать изменение экспрессии микроРНК в опухолевой ткани по отношению к нормальной ткани щитовидной железы. Имеющиеся расхождения в характере изменения экспрессии микроРНК требуют выполнения дальнейших исследований.

Ключевые слова: микроРНК, рак щитовидной железы, щитовидная железа, узлы щитовидной железы, молекулярно-генетические исследования.

Введение. Рак щитовидной железы (РЩЖ) занимает первое место по заболеваемости злокачественными новообразованиями органов эндокринной системы, и его частота постоянно растет. Дифференциальная диагностика узловой формы РЩЖ и прочих опухолевых и опухолеподобных заболеваний нередко приводит к ошибкам в лечебной тактике [1]. Доступность и растущая разрешающая способность ультразвуковых аппаратов приводят к обнаружению все большего количества узловых образований щитовидной железы, что позволило ряду авторов называть это явление «эпидемией» и рассуждать

о гипердиагностике (обнаружение рака на доклинической стадии развития заболевания) и избыточном лечении (нет увеличения продолжительности жизни при том, что снижается ее качество) [1].

Узловые образования щитовидной железы, подозрительные на малигнизацию, подвергаются тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием полученных клеток [1]. Изучение клеточной морфологии позволяет подтвердить доброкачественный или злокачественный характер узла в 70–75 % случаев, тогда как остальные аспираты

относятся к одной из трех категорий неопределенного (по системе Bethesda) цитологического заключения: Bethesda III, IV и V с ожидаемым риском обнаружения рака на уровне 5–15 %, 20–30 % и 50–75 % соответственно [1]. Относительно низкая ценность цитологического анализа затрудняет выбор оптимального консервативного или хирургического лечения этих пациентов, и многие из них подвергаются хирургическим вмешательствам, которые можно было бы избежать.

МикроРНК представляют собой недавно идентифицированный класс эндогенных некодирующих РНК. Это короткие (18–24 нуклеотида) молекулы, регулирующие экспрессию множества генов на транскрипционной и посттранскрипционной стадиях [2]. Специфичные для каждого гистологического типа РЩЖ-паттерны экспрессии микроРНК были идентифицированы [2]. Вместе с тем было показано, что профиль экспрессии микроРНК в значительной степени зависит от условий окружающей среды и генетико-популяционной структуры исследуемых групп пациентов [3]. Последнее свидетельствует о необходимости изучения молекулярно-генетических характеристик узловых образований у пациентов различной расовой принадлежности и проживающих в разных регионах мира. Кроме того, вариабельность в распространенности РЩЖ в цитологических образцах настолько значительно влияет на показатели диагностической эффективности существующих панелей, что современные клинические протоколы рекомендуют учитывать этот факт в клинической практике конкретного лечебного учреждения [1].

Необходимость изучения молекулярно-генетического ландшафта узловых образований щитовидной железы у населения Республики Беларусь очевидна.

Цель работы — разработка и освоение методики изучения экспрессии микроРНК в ткани щитовидной железы (нефиксированные, замороженные образцы), оценка сопоставимости результатов исследования, проведенного при помощи двух альтернативных наборов для выделения тотальной РНК, включая микроРНК.

Материалы и методы. *Образцы ткани щитовидной железы.* Было исследовано

11 образцов опухолевой ткани ЩЖ (опытная группа), удаленной у пациентов, оперированных по поводу папиллярного (9 образцов) и медуллярного (2 образца) РЩЖ, а также 11 образцов видимо неизменной ткани щитовидной железы у этих же пациентов — контрольная группа.

Выделение РНК. Выделение РНК производилось с использованием двух наборов: LRU-100-50 (Biolabmix, Россия) и РНК-ЭКСТРАН («Синтол», Россия).

Набор LRU-100-50 (Biolabmix, Россия) предназначен для выделения и очистки суммарной РНК и малых форм РНК (до 200 н.т., включая микроРНК). Набор сочетает методы фенол-хлороформной экстракции нуклеиновых кислот и их селективной сорбции на кремниевой мембране. Лизис образца происходит в специальном реагенте «Лира», содержащем фенол и гуанидин тиоцианат. Полученная гомогенная смесь после смешивания с хлороформом разделяется на нижнюю органическую фазу, интерфазу и верхнюю водную фазу. Содержащаяся РНК сорбируется на колонке с кремниевым фильтром в водной фазе.

Принцип выделения РНК с использованием набора РНК-ЭКСТРАН («Синтол», Россия) основан на кислой фенольной экстракции по Хомчинскому, при которой в водной фазе остается только РНК, а ДНК в комплексе с белками переходит в органическую фазу. В качестве лизирующего и денатурирующего клеточные нуклеазы агента используется гуанидина тиоцианат.

Выделение суммарной РНК проводили из $26,82 \pm 12,57$ мг ткани, для каждого пациента исследовалась нормальная (N) и опухолевая (T) ткань. С использованием набора LRU-100-50 (Biolabmix, Россия) средняя концентрация РНК составила $54,81 \pm 18,69$ нг/мкл, с использованием набора РНК-ЭКСТРАН («Синтол», Россия) — $253,47 \pm 129,28$ нг/мкл.

Методика изучения экспрессии микроРНК в ткани щитовидной железы. Этап 1. «Выделение микроРНК». В связи с тем, что сорбционный метод с использованием набора LRU-100-50 (Biolabmix, Россия) позволяет получить микроРНК с меньшим количеством посторонних примесей, нами сформирован итоговый протокол (методика) выделения и очистки суммарной РНК и малых

форм РНК (включая микроРНК) из ткани щитовидной железы (нефиксированные, замороженные образцы), который состоит из последовательных действий: 1) гомогенизировать образец в реагенте «Лири» до получения однородной смеси; 2) центрифугировать лизат в течение 10 мин при 10 000 g; 3) перенести супернатант в чистую пробирку и добавить 200 мкл хлороформа; 4) перемешивать на вортексе в течение 15 с; инкубировать 5 мин, периодически перемешивая вручную; 5) центрифугировать в течение 10 мин. После центрифугирования смесь разделится на нижнюю фазу (органическую), интерфазу и верхнюю фазу (водная); 6) аккуратно перенести водную фазу, содержащую РНК, в чистую пробирку; 7) к водной фазе добавить равный объем 96–99 % этанола, перемешать пипетированием, нанести не более 700 мкл образца на спин-колонку (если образовался осадок, то его также нанести на колонку). Центрифугировать в течение 30 с. Фильтрат внести в спин-колонку повторно. Центрифугировать в течение 30 с. Фильтрат удалить; 8) нанести на спин-колонку 500 мкл буфера для промывки (с этанолом). Центрифугировать 30 с, фильтрат удалить; 9) повторить п. 8; 10) центрифугировать спин-колонку в течение 3 мин для полного удаления следов этанола; 11) перенести спин-колонку в новую пробирку на 1,5 мл. Аккуратно нанести на центр фильтра спин-колонки 60 мкл буфера для элюции. Инкубировать 1 мин при температуре 37 °С. Центрифугировать 2 мин. Фильтрат содержит очищенную РНК и следовые количества ДНК. Провести обработку препарата ДНКазой.

Этап 2. «Обратная транскрипция». Внести в пробирку на 0,2 мл: 5 мкл образца РНК, 0,2 мкл 10 нмоль раствора специфического праймера для микроРНК, 2,5 мкл 10ЧТГ буфера, 0,5 мкл смеси дНТФ (конечная концентрация каждого дНТФ — 500 мкМ), 1,5 мкл MgCl₂ (конечная концентрация —

3 мМ), 0,2 мкл ArtMMLV ревертазы (количество в реакции — 40 единиц активности фермента). Довести объем до 25 мкл с использованием воды, свободной от нуклеаз. Перемешать содержимое пробирки пипетированием. Инкубировать в течение 60 мин при 42 °С. Нагреть до 95 °С в течение 5 мин для инактивации фермента.

Этап 3. «Количественная ПЦР». Внести в пробирку 10,0 мкл буфера ArtMix (конечная концентрация — ×1, референсный краситель ROX входит в состав буфера), 0,4 мкл 10 нмоль раствора F-праймера (конечная концентрация — 200 нМ), 0,4 мкл 10 нмоль раствора R-праймера (конечная концентрация — 200 нМ), матрица кДНК — 2 мкл, 0,04 мкл EvaGreen (конечная концентрация — 0,2 мкМ). Довести объем до 20 мкл с использованием воды, свободной от нуклеаз. Перемешать содержимое пробирки пипетированием. Программа амплификации: 2 мин — 95 °С, 40 циклов: 10 с — 95 °С, 60 с — 60 °С. Далее следует этап плавления ампликонов (Melt Curve Stage), с помощью которого осуществляли оценку специфичности ПЦР: последовательное повышение температуры в диапазоне 60–95 °С (0,15 °С/с) с одновременным считыванием сигнала флуоресценции.

Этап 4. «Расчет изменения уровня экспрессии микроРНК». Для анализа графиков, полученных при проведении количественной ПЦР, использован метод прямого сравнения графиков Cp (crossing point), который реализован в программе LinRegPCR v.11.0 [4]. Оценку изменения уровня экспрессии микроРНК в опытном образце по отношению к контрольному вычисляли по стандартной формуле [5].

Анализ экспрессии микроРНК. В образцах опухолевой и нормальной ткани определяли содержание 13 микроРНК, которые были выбраны для исследований на основании анализа литературных данных (таблица 1).

Таблица 1 — Перечень исследованных микроРНК

МикроРНК	Индивидуальный номер*	Хромосомная локализация**
hsa-miR-21-5p	MIMAT0000076	chr17: 59841266-59841337 [+]
hsa-miR-31-5p	MIMAT0000089	chr9: 21512115-21512185 [-]
hsa-miR-144-5p	MIMAT0004600	chr17: 28861533-28861618 [-]
hsa-miR-146b-5p	MIMAT0002809	chr10: 102436512-102436584 [+]
hsa-miR-181b-5p	MIMAT0000257	chr1: 198858873-198858982 [-]

Окончание табл. 1

МикроРНК	Индивидуальный номер*	Хромосомная локализация**
hsa-miR-187-3p	MIMAT0000262	chr18: 35904818-35904926 [-]
hsa-miR-199b-5p	MIMAT0000263	chr9: 128244721-128244830 [-]
hsa-miR-200a-3p	MIMAT0000682	chr1: 1167863-1167952 [+]
hsa-miR-200b-3p	MIMAT0000318	chr1: 1167104-1167198 [+]
hsa-miR-205-5p	MIMAT0000266	chr1: 209432133-209432242 [+]
hsa-miR-221-3p	MIMAT0000278	chrX: 45746157-45746266 [-]
hsa-miR-222-3p	MIMAT0000279	chrX: 45747015-45747124 [-]
hsa-miR-375-3p	MIMAT0000728	chr2: 219001645-219001708 [-]

 * <https://www.mirbase.org/>.

** GRCh38.

Для синтеза кДНК на матрице микроРНК использовали набор ArtMMLV Total (АртБиоТех, Беларусь) с применением специфичных олигонуклеотидов (праймеров). Реакцию обратной транскрипции проводили в двух повторах для каждого образца с последующим объединением полученных смесей. Далее проводили ПЦР в двух повторах для каждого образца с использованием мастер-микса ArtMix (АртБиоТех, Беларусь) на амплификаторе QuantStudio 5 (Applied Biosystems, США). Для нормализации результатов экспрессии микроРНК использовали малую РНК U6, стабильно экспрессирующуюся в нормальной и опухолевой тканях. В качестве интеркалирующего красителя использовали EvaGreen (Jena Bioscience, Германия). Далее следовал этап плавления ампликонов (Melt Curve Stage), с помощью которого осуществляли первичную оценку специфичности ПЦР. Для итоговой оценки специфичности ПЦР ампликоны разделяли электрофорезом в 2,0%-м агарозном геле при напряжении 100 В в течение 60 мин. В качестве интеркалирующего красителя использовали бромистый этидий (EtBr, Ethidium bromide). Результаты электрофореза документировали с помощью системы E-Box CX5 (Vilber, Германия), программное обеспечение E-Box CX5 TS Edge 18.01. В результате для всех генетических маркеров было показано наличие специфического ампликона, неспецифические продукты амплификации отсутствовали. Воспроизводимость определялась путем двукратного определения экспрессии микроРНК в одном и том же образце, вычислении среднего, и определении разницы между значениями, которая не должна превышать 0,5 цикла.

Статистический анализ. Для анализа графиков, полученных при проведении ПЦР, использован метод прямого сравнения графиков Cp (crossing point), который реализован в программе LinRegPCR v.11.0 [4]. Оценку изменения уровня экспрессии микроРНК в опытном образце по отношению к контрольному вычисляли по стандартной формуле [5].

С целью оценки сопоставимости результатов изучения экспрессии микроРНК при помощи наборов LRU-100-50 (Biolabmix, Россия) и РНК-ЭКСТРАН («Синтол», Россия) выполнялся корреляционный анализ по Спирмену. Значения изменений экспрессии микроРНК были нормализованы с использованием преобразования к натуральному логарифму. Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel 2019 и SPSS v.20.0 (IBM, США).

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственной программы научных исследований (ГПНИ) «Биотехнологии-2», подпрограмма 3.2 «Геномика, эпигеномика, биоинформатика», задание «Изучение молекулярногенетического профиля узловых образований щитовидной железы» № ГР 20220367 от 28.03.2022 (сроки выполнения 2022–2023 гг.).

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике УО «Белорусский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (протокол № 9 от 23 марта 2022 г.).

Результаты и их обсуждение. Изменение экспрессии микроРНК в ткани щитовидной железы. Результаты определения содержания

микроРНК в образцах опухоли по отношению к нормальной ткани относительно нормализатора U6 (с учетом эффективности ПЦР) представлены на рисунках 1 и 2.

При использовании набора РНК-ЭКСТРАН все изученные микроРНК продемонстрировали тенденцию к гиперэкспрессии в ткани папиллярной карциномы, в то время как в ткани медуллярной карциномы экспрессия miR-21, miR-31, miR-199b,

miR-200b и miR-205 была подавлена (рисунок 1).

Исходя из полученных данных (рисунок 2), при использовании набора LRU-100-50, все изученные микроРНК также продемонстрировали тенденцию к гиперэкспрессии в ткани папиллярной карциномы, в то время как в ткани медуллярной карциномы экспрессия miR-21, miR-31, miR-199b и miR-205 была подавлена.

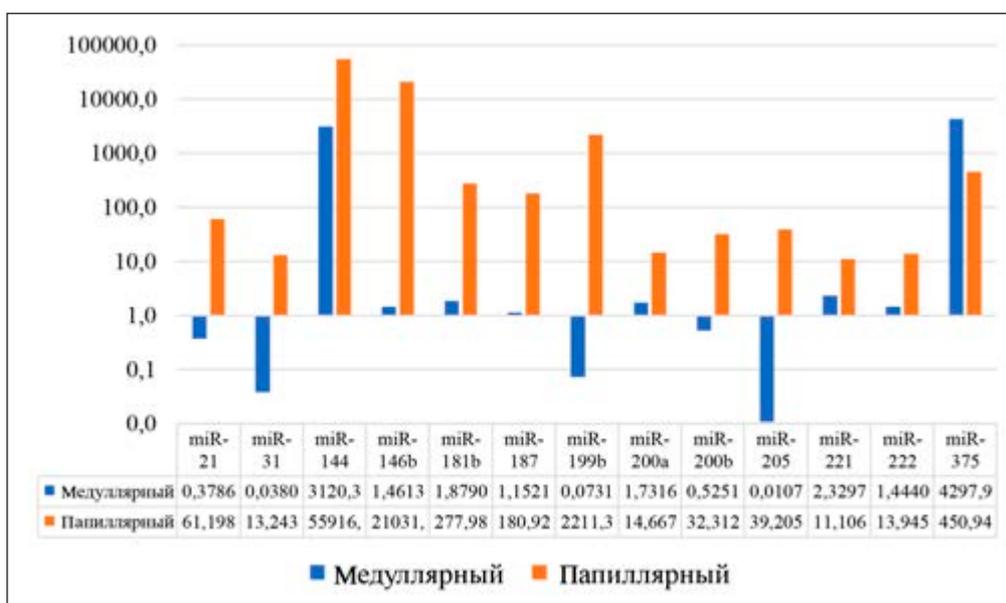


Рисунок 1 — Анализ экспрессии микроРНК в опухолевой ткани щитовидной железы с использованием набора РНК-ЭКСТРАН («Синтол», Россия)

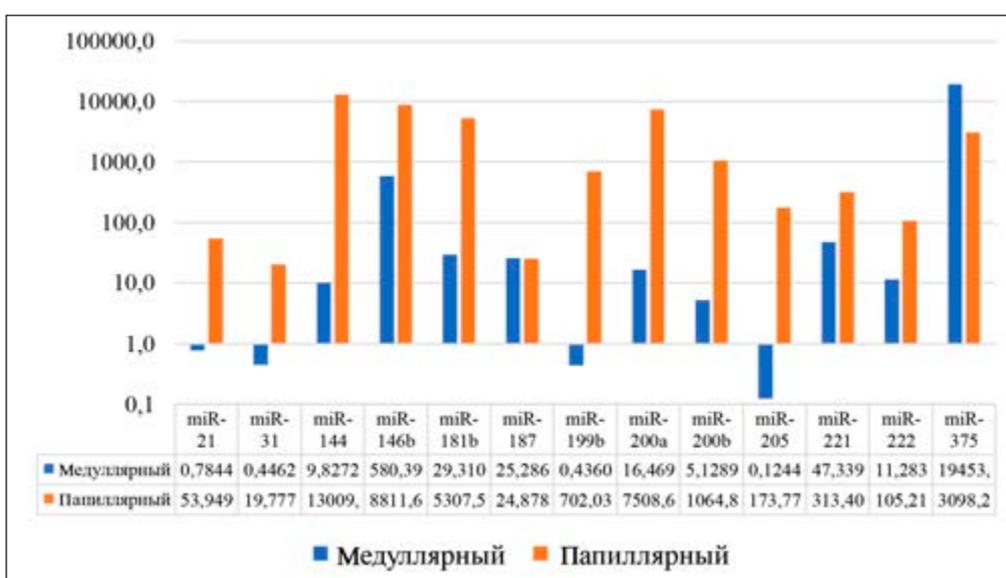


Рисунок 2 — Анализ экспрессии микроРНК в опухолевой ткани щитовидной железы с использованием набора LRU-100-50 (Biolabmix, Россия)

При сравнении значений C_p (crossing point), рассчитанных в программе LinRegPCR v.11.0, было выявлено, что для большинства анализируемых микроРНК C_p на 0,1–0,5 относительные единицы меньше в случае использования набора для выделения LRU-100-50, что может свидетельствовать о меньшем количестве посторонних примесей, ингибирующих ПЦР, в получаемом образце микроРНК.

Оценка сопоставимости результатов изучения экспрессии микроРНК в ткани щитовидной железы. Парные значения (для двух наборов) изменения экспрессии микроРНК, нормализованные с использованием преобразования к натуральному логарифму, представлены на рисунке 3. В результате, коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,773 ($p = 0,00000368$), коэффициент детерминации $R^2 = 0,627$ (рисунок 3).

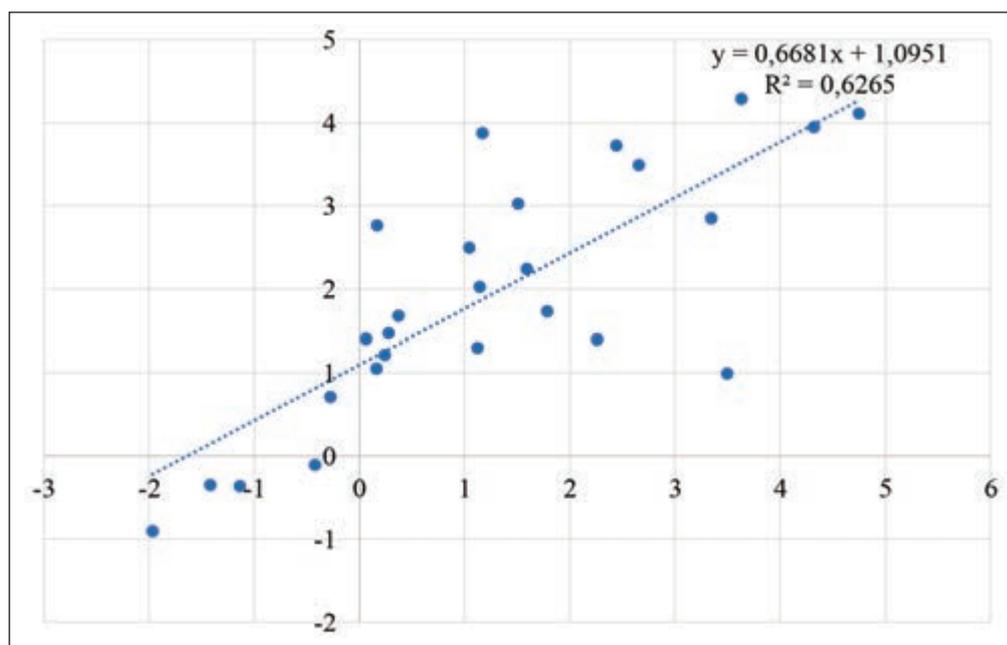


Рисунок 3 — Корреляция результатов анализа экспрессии микроРНК, выполненного при помощи двух наборов для выделения РНК

Таким образом, несмотря на имеющуюся разницу в экспрессии микроРНК, определенную с использованием двух наборов, нормализованные данные статистически значимо и высоко скоррелированы, что подтвердило наше предположение. В то же время для объяснения причин некоторых расхождений потребуются дальнейшие исследования с использованием синтетических микроРНК и построения калибровочных прямых, отражающих зависимость C_p от количества матрицы.

В дальнейших исследованиях данный протокол (методика) будет адаптирован для оценки экспрессии микроРНК при анализе фиксированных формалином и залитых парафином гистологических препаратов и фиксированных цитологических препаратов.

Аберрантная экспрессия микроРНК играет важную роль в пролиферации, дифференцировке, инвазии, миграции и апоптозе раковых клеток, что дает возможность использования микроРНК в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы.

В ходе данного исследования была разработана методика выделения микроРНК из замороженной нефиксированной ткани щитовидной железы и изучена экспрессия ряда микроРНК, выбранных на основании анализа научных литературных данных как наиболее характерных для карцином щитовидной железы и играющих значительную роль в процессах канцерогенеза.

Экспрессия miR-21 является одной из наиболее важных онкогенных микроРНК в

процессе канцерогенеза. Была установлена корреляция сверхэкспрессии miR-21 в ткани папиллярной карциномы с экстрагистеоидным распространением, метастазами в лимфатические узлы. В ткани медуллярной карциномы также наблюдаются значительно более высокие уровни экспрессии miR-21, чем в нормальной ткани щитовидной железы, что говорит о том, что miR-21 действует как проонкогенная микроРНК [6]. Как видно из полученных нами данных (см. рисунки 1, 2), оба использованных набора позволили зафиксировать гиперэкспрессию miR-21 в ткани папиллярной карциномы, что соответствует доступным нам научным литературным данным. В то же время в образцах медуллярной карциномы отмечалось снижение экспрессии miR-21, что не согласуется с данными других авторов, однако может быть следствием небольшой выборки.

MiR-31 также является хорошо известной проонкогенной микроРНК. Считается, что ее гиперэкспрессия влияет на активность элементов сигнального MAPK-каскада (mitogen-activated protein kinase, митоген-активируемой протеинкиназы), что приводит к возникновению папиллярной карциномы. Продемонстрирована корреляция экспрессии miR-31 с агрессивным течением папиллярного рака, в частности локальным рецидивом и лимфогенным метастазированием. Вместе с тем функция miR-31 является тканеспецифичной, и при ряде злокачественных новообразований, включая медуллярный рак щитовидной железы, продемонстрировано снижение ее экспрессии. Оба использованных набора позволили зафиксировать гиперэкспрессию miR-31 в ткани папиллярной карциномы и сниженную экспрессию в ткани медуллярного рака.

Экспрессия miR-144 является еще одной микроРНК, экспрессия которой усиливается или подавляется в зависимости от вида ткани. Показано, что miR-144 в ткани папиллярной карциномы ингибирует клеточную пролиферацию, блокируя сигнальный путь Hippo, регулирующий пролиферацию и апоптоз клеток, в то время как в ткани медуллярной карциномы эффекты miR-144, по-видимому, обусловлены активацией PI3K/Akt сигнального каскада. В ткани папиллярной карциномы ранее было продемонстрировано

снижение экспрессии miR-144. Напротив, в ткани медуллярной карциномы наблюдалась ее гиперэкспрессия, что дало возможность предложить miR-144 в качестве диагностического маркера медуллярного рака щитовидной железы. Оба набора (см. рисунки 1, 2) зафиксировали гиперэкспрессию miR-144 во всех исследованных образцах, что согласуется с научными литературными данными лишь при медуллярной карциноме.

Механизм действия проонкогенной микроРНК miR-146b заключается в усилении клеточной пролиферации путем модуляции синтеза трансформирующего фактора роста бета (Transforming growth factor beta, TGF-beta). Для miR-146b характерна гиперэкспрессия в ткани папиллярного РЩЖ; она является независимым фактором риска при папиллярной карциноме наряду со стадией процесса и наличием лимфогенных метастазов. Для медуллярного рака щитовидной железы данная микроРНК не рассматривается в качестве диагностически значимой. Проведенные нами исследования позволили зафиксировать гиперэкспрессию miR-146b (см. рисунки 1, 2) в ткани папиллярной карциномы обоими использованными наборами, что соответствует литературным данным. Однако в случае медуллярной карциномы отмечены разнонаправленные тенденции в оценке степени экспрессии miR-146b: набор для выделения РНК LRU-100-50 продемонстрировал гиперэкспрессию данной микроРНК, в то время как РНК-ЭКСТРАН показал отсутствие существенных изменений в экспрессии, что в большей степени соответствует данным научной литературы [7].

Экспрессия miR-181b была одна из первых микроРНК, гиперэкспрессия которой была описана при папиллярном раке. Экспрессия этой микроРНК усиливает пролиферацию опухолевых клеток за счет подавления белка СВХ7, который действует как супрессор опухолевого роста. При медуллярном раке щитовидной железы в доступной литературе не обнаружено данных о значимом изменении экспрессии miR-181b [7]. Согласно данным, представленным на рисунках 1, 2, с помощью обоих наборов выявлена гиперэкспрессия miR-181b в ткани папиллярной карциномы, что согласуется со сведениями других исследователей, представленными в специальной литературе.

Для папиллярной карциномы miR-187 также является проонкогенной; она стимулирует клеточную пролиферацию и предотвращает апоптоз раковых клеток. При медулярном раке лишь в одном доступном нам исследовании удалось выявить значимое увеличение экспрессии miR-187 [7], но наблюдалась эта гиперэкспрессия лишь у 25 % пациентов. В наших исследованиях оба использованных набора позволили установить гиперэкспрессию miR-187 в ткани папиллярной карциномы. В ткани медулярной карциномы наблюдалась разнонаправленная тенденция: набор для выделения РНК LRU-100-50 продемонстрировал экспрессию данной микроРНК, сопоставимую с результатами, полученными для папиллярной карциномы, в то время как РНК-ЭКСТРАН показал отсутствие существенных изменений в ее экспрессии.

Экспрессия miR-199b является известной противоопухолевой микроРНК, экспрессия которой снижается как при папиллярной и фолликулярной, так и в некоторых исследованиях — при медулярной карциноме [1]. С помощью обоих наборов нами зафиксирована гиперэкспрессия miR-199b в ткани папиллярной карциномы, что не согласуется с доступными литературными данными, но подтверждено подавление ее экспрессии в ткани медулярной карциномы.

Семейство miR-200a/b/c относится к супрессорным, уменьшение их экспрессии увеличивает содержание фактора роста опухолей β (TGF β) и стимулирует миграцию и инвазию клеток опухоли, что наблюдается при анапластическом и метастатическом медулярном раке щитовидной железы. При высокодифференцированном раке щитовидной железы, а некоторыми исследователями и при медулярной карциноме [1] установлено повышение экспрессии микроРНК, относящихся к этому семейству. При использовании обоих наборов нами выявлена гиперэкспрессия miR-200a/b в ткани папиллярной карциномы, но были продемонстрированы противоположные результаты при исследовании образцов ткани медулярной карциномы.

Относительно недавно установлено, что miR-205 проявляет супрессорные функции по отношению к ткани папиллярной карциномы путем подавления ангиогенеза и кле-

точной пролиферации. В ряде исследований ранее было выявлено усиление экспрессии данной микроРНК в ткани папиллярной карциномы, а также снижение ее экспрессии в ткани медулярной карциномы [1]. Оба использованных набора позволили зафиксировать изменения экспрессии miR-205 в исследованных образцах, соответствующие вышеуказанным литературным сведениям.

В ряде исследований было установлено, что для кластера miR-221/222 характерна гиперэкспрессия как в ткани папиллярной карциномы, для которой он был предложен в качестве независимого фактора риска рецидива, так и в ткани медулярной карциномы. Полученные нами данные с использованием обоих наборов позволили зафиксировать аналогичные изменения экспрессии miR-221/222 в исследованных образцах [7].

Экспрессия miR-375 также является хорошо известным диагностическим маркером различных видов карцином щитовидной железы, включая медулярную. MiR-375 является проонкогенной и вызывает клеточную пролиферацию путем модулирования PI3K/Akt сигнального каскада. Выявлено повышение экспрессии этой микроРНК и в ткани папиллярной карциномы. Изучение экспрессии miR-375 в исследованных образцах при использовании обоих наборов позволили зафиксировать изменения, согласующиеся с другими научными литературными источниками [7].

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Разработанная и освоенная методика выделения микроРНК из замороженной ткани щитовидной железы позволяет изучить изменение экспрессии микроРНК в опухолевой ткани по отношению к условно нормальной ткани щитовидной железы. Полученные результаты для большинства изученных микроРНК соответствуют описанному в научной литературе данным.

2. Имеющиеся расхождения в характере изменения экспрессии микроРНК с ранее опубликованными результатами исследований требуют дальнейшего изучения с увеличением количества образцов, а также использования синтетических микроРНК в качестве контрольных образцов с заведомо

известной концентрацией и построением калибровочных прямых, отражающих зависимость Ср от количества матрицы.

3. Данные, полученные при использовании наборов для выделения РНК LRU-100-50 (Biolabmix, Россия) и РНК-ЭКСТРАН («Синтол», Россия), статистически значимо и высоко скоррелированы, что подтверждает наше предположение о сопоставимости получаемых при их использовании результатов. Сорбционный метод

с использованием набора LRU-100-50 (Biolabmix, Россия) позволяет получить микроРНК с меньшим количеством посторонних примесей. В дальнейших исследованиях необходимо адаптировать протокол использования данного набора для выделения микроРНК при анализе биологического материала фиксированных формалином и залитых парафином гистологических препаратов, а также биологического материала фиксированных цитологических препаратов.

С ПИСОК ЦИТИРОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer / B. R. Haugen [et al.] // *Thyroid*. — 2016. — Vol. 26, № 1. — P. 1–133.
2. Nikiforova, M. N. MicroRNA expression profiles in thyroid tumors / M. N. Nikiforova, S. I. Chiosea, Y. E. Nikiforov // *Endocr Pathol*. — 2009. — Vol. 20, № 2. — P. 85–91.
3. American Thyroid Association Statement on Surgical Application of Molecular Profiling for Thyroid Nodules: Current Impact on Perioperative Decision Making / R. L. Ferris [et al.] // *Thyroid*. — 2015. — Vol. 25, № 7. — P. 760–768.
4. LinRegPCR (11.0). Analysis of quantitative RT-PCR data [Electronic resource]. — Mode of access: https://www.gene-quantification.de/LinRegPCR_help_manual_v11.0.pdf. — Date of access: 26.04.2023.
5. Pfaffl, M. W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR // *Nucleic Acids Res*. — 2001. — Vol. 29, № 9. — P. 45.
6. The PDCD4/miR-21 pathway in medullary thyroid carcinoma / G . Pennelli [et al.] // *Hum. Pathol*. — 2015. — Vol. 46. — P. 50–57.
7. Профили экспрессии микроРНК и мутации генов BRAF V600E и RET-PTC1 в новообразованиях щитовидной железы разного типа / С. Е. Титов [и др.] // *Новости «Вектор-Бест»*. — 2015. — Т. 78, № 4 — С. 2–8.

First experience of microrna detection in frozen thyroid tissue in the Republic of Belarus

Yakubouski S. U.¹, Kipen V. N.², Fridman M. V.^{1,3}, Kondratovich V. A.³, Byrakova A. A.², Dobysh O. I.², Lemesh V. A.², Kandratsenka H. H.¹

¹*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

²*Institute of Genetics and Cytology National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus;*

³*Minsk City Clinical Cancer Centre, Minsk, Republic of Belarus*

MicroRNAs are non-coding RNAs that regulate the expression of many genes. Currently, they are important diagnostic and prognostic markers of cancer of various localization. This study is devoted to the description of the first experience of studying microRNA expression in frozen thyroid tissue and a comparative analysis of methods for miRNA isolation.

11 samples of tumor tissue were used, as well as 11 samples of normal thyroid tissue. A direct comparison was made using 2 methods of miRNA isolation — sorption method, on a column with a silicon filter (LRU-100-50; Biolabmix, Russia), and Khomchinsky extraction method (RNK-EXTRAN; Sintol, Russia).



The expression of miR-21, miR-31, miR-144, miR-146b, miR-181b, miR-187, miR-199b, miR-200a, miR-200b, miR-205, miR-221, miR-222, miR-375.

In the tissue of papillary carcinoma, hyperexpression of all studied miRNAs was revealed; in medullary carcinoma tissue, expression of miR-21, miR-31, miR-199b, and miR-205 was suppressed. A significant correlation was established ($r = 0.773$, $p = 0.00000368$, $R^2 = 0.627$) using both methods. The use of the sorption method made it possible to obtain miRNAs with a lower content of foreign impurities.

The developed technique makes it possible to study changes in microRNA expression in tumor tissue relative to normal thyroid tissue. The existing discrepancies in the nature of changes in miRNA expression require further studies.

Keywords: microRNA, thyroid cancer, thyroid, thyroid nodule, molecular-genetic studies.

Поступила 23.06.2023



**Профилактическая
медицина**

**Preventive
medicine**



УДК [613.633:667.143]:006.036+57.083.32

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-АНАЛИТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПДК В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ АЭРОЗОЛЕЙ СУХИХ ПРОДУКТОВ, СОДЕРЖАЩИХ СМЕСЬ СЫВОРОТОЧНЫХ И КАЗЕИНОВЫХ БЕЛКОВ МОЛОКА

Баранов С. А.¹, Шевляков В. В.¹, Филонюк В. А.^{1,2}

¹Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье экспериментально обоснованы предельно допустимые концентрации в воздухе рабочей зоны (ПДКврз) по критерию ведущего вредного аллергического действия на организм аэрозолей сухих продуктов, содержащих только сывороточные или казеиновые белки коровьего молока, на уровне 0,1 мг/м³ по белку, 2-й класс опасности с отметкой «А» — аллерген. Научно обоснованы ПДКврз пыли сухих продуктов, содержащих смесь сывороточных и казеиновых белков молока (СБМ и КБМ) с учетом характера их комбинированного действия на организм, что и являлось целью работы.

При анализе результатов экспериментальных исследований установлено, что комплексы СБМ и КБМ, обладающие сильной сенсибилизирующей способностью, при ингаляционном изолированном воздействии на белых крыс в испытанных высоких концентрациях оказывают не одинаковое токсическое действие на организм, но однотипное аллергическое, а в низких концентрациях преимущественно проявляют схожие по выраженности аллергические реакции с их возможной иммуномодуляцией при комбинированном воздействии.

Опубликованные теоретические данные о подавлении иммунного ответа на один или несколько полных антигенов при их одновременном воздействии на организм в результате внутримолекулярной или межмолекулярной конкурентной иммуномодуляции между ними явились доказательством формирования в организме при одновременном совместном ингаляционном воздействии СБМ и КБМ комбинированного аддитивного или менее аддитивного характера аллергического действия. На этом основании обоснована величина ПДКврз аэрозолей сухих продуктов, содержащих смесь СБМ и КБМ, соответствующая таковой на пыль, содержащую только отдельные эти молочные протеины, на уровне 0,1 мг/м³, 2-й класс опасности с отметкой «А» — аллерген.

Ключевые слова: пыль сухих продуктов переработки молока, сывороточные и казеиновые белки коровьего молока, их смесь, биологические эффекты у лабораторных животных, ПДК в воздухе рабочей зоны.

Введение. Одной из стратегических задач развития Российской Федерации и Республики Беларусь как союзного государства является сохранение и укрепление здоровья работающего населения. Решение этой задачи — приоритетное направление государственной политики в области трудовых отношений в целях обеспечения здоровых и безопасных условий труда, сохранения здоровья и трудового потенциала работников, профилактики профессиональной заболеваемости.

Вместе с тем ряд больших профессиональных групп трудящихся, причем в неко-

торых важнейших отраслях промышленности, не имеют должной комплексной оценки факторов производственной среды и в целом условий труда и состояния здоровья работающих. К такой экономически и социально значимой отрасли хозяйствования в Беларуси безусловно относятся многочисленные предприятия по переработке коровьего молока-сырья и по производству разнообразных молочных продуктов, в том числе сухих продуктов переработки молока (далее — СППМ). В Беларуси функционирует 67 предприятий по переработке коровьего

молока, из них 22 — производят широкий ассортимент СППМ. Доля продукции молочной отрасли на протяжении последних лет занимает 3-е место в общем объеме экспорта Беларуси и составляет 3,9 %. На Республику Беларусь приходится 1,4 % мирового производства молока, 5 % мирового экспорта молочных продукции, в том числе 4,5 % в сухом виде [1].

Опубликованные результаты гигиенических исследований в основном посвящены вопросам условий труда и состоянию здоровья работников, занятых в производствах цельномолочной продукции. Однако в отдельных публикациях приводятся данные о высоких уровнях загрязнения воздуха рабочей зоны аэрозолями в основном сухого молока, с их сравнением с массовой ПДКвз пыли растительного и животного происхождения с примесью диоксида кремния менее 2 % на уровне 6 мг/м³ [3]. Однако эти ПДКвз не обеспечивают безопасные условия труда и профилактику профессиональной заболеваемости работников, поскольку не учитывают, что все виды органической пыли, в том числе аэрозоли СППМ, содержат белковые субстанции, которые как полные антигены при ингаляционном поступлении в организм работников в повышенных концентрациях могут вызывать гипериммунный ответ с формированием профессиональных аллергических заболеваний.

На этом основании выполнены экспериментальные исследования, которыми установлены эффективно действующие, пороговые и недействующие концентрации и по критерию ведущего вредного аллергического действия на организм молочных протеинов обоснованы групповые ПДКвз аэрозолей сухих продуктов, содержащих только комплексы СБМ или только КБМ на уровне 0,1 мг/м³ по белку, 2-й класс опасности с отметкой «А» — аллерген [4, 5].

Вместе с этим актуально обоснование ПДКвз пыли СППМ, содержащей смесь СБМ и КБМ, с учетом характера их комбинированного вредного действия при одновременном ингаляционном поступлении в организм.

Цель работы — экспериментальное обоснование гигиенического норматива содержания в воздухе рабочей зоны пыли сухих продуктов, содержащих смесь сывороточных

и казеиновых белков молока, с учетом характера их комбинированного действия на организм.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись комплексы растворимых СБМ и КБМ, полученных оригинальными методами из пыли СППМ.

Экспериментальные исследования по изучению особенностей биологического действия и обоснованию ПДКвз аэрозолей сухих продуктов, содержащих СБМ или КБМ, выполнялись в соответствии с известной методологией гигиенического нормирования промышленной органической пыли по белково-антигенному комплексу [7].

Изучение особенностей дозозависимого биологического действия комплексов СБМ и КБМ осуществлялось в экспериментах по ингаляционному воздействию в течение месяца на организм белых крыс в четырех снижающихся концентрациях (2 группы контрольных и 8 групп опытных животных по 10 особей в каждой) с выявлением токсических и специфических эффектов комплексом методов и приемов исследования, информативно характеризующих морфофункциональное состояние организма и его отдельных систем и органов [4, 5, 7].

Условия содержания, обращения, проведения экспериментов и выведения лабораторных животных из опыта соответствовали требованиям технических нормативных правовых актов и основывались на международных принципах биоэтики.

Результаты исследования подвергались статистической обработке общепринятыми методами параметрической и непараметрической статистики с использованием лицензионного программного обеспечения Microsoft Office Excel 11 (Microsoft, США) и Statistica 10 (StatSoft, США). В качестве критерия достоверности различий между сравниваемыми показателями принимали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Наиболее широко и в больших объемах производятся и используются СППМ, содержащие смесь СБМ и КБМ (сухие цельное и обезжиренное молоко, сливки, пахта, молочный белок пищевых кондиций, различные сухие пищевые смеси для детей разных возрастов, беременных и кормящих женщин, диетического и спортивного питания, заменители цельного

молока для телят и пр.). При ингаляционном поступлении в организм работников пыли данных видов СППМ между комплексами СБМ и КБМ, которые существенно различаются по физико-химическим и антигенным свойствам, содержанию в коровьем молоке — казеиновых белков почти в 3 раза больше (74–80 %), чем сывороточных (20–32 %), может формироваться тот или иной характер комбинированного действия, что необходимо учитывать в обосновании ПДКврз аэрозолей СППМ.

Для определения возможного комбинированного токсического или специфического действия СБМ и КБМ предварительно выполнена сравнительная оценка особенностей биологического действия комплексов СБМ и КБМ на организм лабораторных животных.

В стандартных дозах воспроизведения и выявления сенсибилизации на морских свинках комплексы СБМ и КБМ одинаково вызвали развитие клеточноопосредованной аллергической реакции у всех опытных животных с несколько более высокой ее выраженностью на комплекс СБМ, чем на КБМ (соответственно $1,50 \pm 0,27$ и $1,25 \pm 0,16$ баллов), но разница была не существенна. И оба комплекса молочных протеинов по классификационным критериям оценены как чрезвычайно сильные промышленные аллергены [2].

В унифицированных условиях моделирования субхронического ингаляционного воздействия в одинаковых высоких концентрациях на уровне $3,0 \text{ мг/м}^3$ комплекс КБМ вызывал более выраженное токсическое действие, чем СБМ (таблица 1), которое проявлялось нарастанием массы опытных животных, возрастанием ОКМ печени, сопровождаемые нарушениями функционального состояния гепатобилиарной системы, особенно со стороны азотистого (увеличение содержания в сыворотке крови мочевины при значительном снижении мочевины при значительном снижении мочевины кислоты и креатинина) и липидного обмена (снижение в сыворотке крови триглицеридов и холестерина), обезвреживающих и метаболических процессов (снижение содержания в крови глюкозы и общего билирубина при высокой активности ферментов лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы и щелочной фосфатазы) на фоне нарушений показателей функционального состояния мочевыделительной системы (снижение удельной массы и pH мочи, повышение содержания в моче глюкозы, билирубина и количества лейкоцитов), активации перекисного окисления липидов (увеличение содержания в гемолизате крови содержания SH-групп и глутатиона восстановленного, высокая активность фермента глутатионредуктаза) [4, 5].

Таблица 1 — Значимо отличающиеся от контроля морфофункциональные показатели опытных белых крыс после субхронического ингаляционного воздействия СБМ и КБМ в концентрациях на уровне $3,0 \text{ мг/м}^3$

Показатель	Опытные группы сравнения	
	СБМ	КБМ
Масса тела	0	+
ОКМ внутренних органов		
Сердце	0	—
Печень	0	+++
Надпочечники	++	0
Биохимические показатели сыворотки крови		
Железо	—	++
Глюкоза	+	— — —
Общий белок	+	0
Общий билирубин	— —	—
Мочевина	0	+
Мочевая кислота	0	— —
Креатинин	0	—
Триглицериды	0	— —
Холестерол	Н.и.	— — —

Окончание табл. 1

Показатель	Опытные группы сравнения	
	СБМ	КБМ
Лактатдегидрогеназа	+++	++
Гаммаглутамилтрансфераза	0	Н.и.
Аспартатаминоттрансфераза	0	+
Щелочная фосфатаза	0	++
Липаза	+++	Н.и.
Гемолизат крови		
Глутатионредуктаза	Н.и.	++
Глутатионтрансфераза	Н.и.	0
SH-группы	0	++
Глутатион восстановленный	0	+
Показатели мочи		
Удельная масса	0	— — —
Величина рН	0	—
Общ. белок	Обн.	0
Билирубин	0	++
Кетоны	Обн.	Обн.
Глюкоза	0	Обн.
Лейкоциты	0	+
Эритроциты	+	0
Лейкоциты:	—	0
нейтрофилы, %	0	0
10 ⁹ /л	0	+
эозинофилы, %	+	0
10 ⁹ /л	0	0
лимфоциты, %	0	0
10 ⁹ /л	— —	0
Аллергологические и иммунологические показатели		
Активная кожная анафилаксия, мм	++	++
Гиперчувствительность замедленного типа, мм по внутрикожному тесту опухания лапы, балл	++	+++
Реакция специфического лейколизиса	+++	+++
Реакция дегрануляции тучных клеток	0	+
Реакция дегрануляции тучных клеток	++	н.и.
Циркулирующие иммунокомплексы	0	0
Комплементарная активность сыворотки крови	0	0
Реакция специфического НСТ-теста: индекс стимуляции	0	0
Бактерицидная активность сыворотки крови	+++	++
Бактерицидная активность сыворотки крови	0	— — —

Примечания — 1. 0 — отсутствие достоверных сдвигов показателя по отношению к контрольной группе; 2. + или — — достоверное возрастание или снижение величины показателя по отношению к контролю при значимости $p < 0,05$; 3. ++ или — — — достоверное возрастание или снижение величины показателя по отношению к контролю при значимости $p < 0,01$; 4. +++ или — — — — достоверное возрастание или снижение величины показателя по отношению к контролю при значимости $p < 0,001$; 5. Обн. — обнаружены; 6. Н.и. — не исследовали.

Даже при снижении ингалируемой концентрации КБМ до 0,3 мг/м³ по белку у опытных белых крыс еще определялись достоверные по отношению к контролю отдельные показатели организма (снижение бактерицидной активности сыворотки крови

и активация фермента лактатдегидрогеназа), тогда как на воздействие комплекса СБМ в данной концентрации все изученные морфофункциональные показатели у опытных животных находились в пределах колебаний величин в группе контроля [4, 5].

Наиболее характерно развитие у опытных животных на ингаляционное поступление в организм комплексов СБМ и КБМ в высоких концентрациях однопипных выраженных аллергических реакций немедленного анафилактического (по достоверным показателям активной кожной анафилаксии и дегрануляции тучных клеток) и замедленно-клеточноопосредованного типов (высокие уровни интегрального показателя внутрикожного теста опухания лапы) с подтверждением смешанного характера гипериммунного ответа выраженной реакцией специфического НСТ-теста. Причем на воздействие комплекса КБМ у опытных животных отмечалась и активация механизма аллергической реакции цитотоксического типа (по возрастанию специфического лизиса лейкоцитов) [4, 5].

Установлено, что критерием ведущего вредного действия молочных протеинов при ингаляционном поступлении в организм является аллергический эффект, поскольку даже при снижении концентрации до $0,3 \text{ мг/м}^3$ у 40 % опытных животных на воздействие СБМ и у 37,5 % на воздействие КБМ определено развитие аллергической реакции при отсутствии достоверных различий средних величин аллергологических показателей в опытных и контрольных группах белых крыс. А данная концентрация СБМ и КБМ признана пороговой по лимитирующему показателю аллергического действия [4, 5]. Учитывая также, что в концентрации комплексов СБМ и КБМ на уровне $0,1 \text{ мг/м}^3$ все изученные морфофункциональные показатели организма белых крыс находились в пределах колебаний их величин в контрольной группе, то можно предположить возможную модуляцию их комбинированного действия на организм в низких концентрациях (пороговых и ниже) только по аллергическому эффекту.

Достаточно хорошо известно, что при одновременном введении в организм двух и более различных полных антигенов иммуномодуляция эффектов между ними имеет внутримолекулярный или чаще межмолекулярный конкурентный характер, что вследствие изменения кооперации Т- и В-лимфоцитов подобной индукции иммунологической толерантности в основном приводит к подавлению иммунного ответа на один или не-

сколько антигенов при сохранении или небольшом угнетении иммунной реакции на доминантный антиген. Причем при уменьшении дозы (концентрации) антигенов явления конкурентного подавления иммунного ответа на их совместное воздействие возрастают [6, 9, 10, 11].

Действительно, при перекрестном внутрикожном тестировании раствором сухого обезжиренного молока (СОМ), содержащего все молочные протеины, в боковые поверхности туловища морских свинок, сенсibilизированных растворами СБМ и КБМ (таблица 2), установлена высокая частота (5 из 8) и выраженность у опытных животных обеих групп специфических кожных реакций на СОМ (соответственно $0,75 \pm 0,25$ и $0,63 \pm 0,18$ баллов), которые достоверно превышали контрольный уровень ($p < 0,01$ по критерию U и $p < 0,05$ по критерию X), но были существенно ниже ($p < 0,05$ по t), чем при тестировании отдельными комплексами СБМ и КБМ [2].

Исходя из этих доказанных научных предпосылок вытекает, что при одновременном совместном ингаляционном воздействии на организм СБМ и КБМ как комплексов полных антигенов, особенно в низких концентрациях, иммуномодуляция аллергических эффектов между ними будет носить комбинированный аддитивный или менее аддитивный характер, но не потенцирование, характерное в основном для химических аллергенов [8].

Следовательно, величина ПДК в воздухе рабочей зоны аэрозолей сухих продуктов переработки коровьего молока, содержащих смесь сывороточных и казеиновых белков молока, будет соответствовать таковой на пыль, содержащую отдельные комплексы СБМ или КБМ, — на уровне $0,1 \text{ мг/м}^3$ по белку, 2-й класс опасности с отметкой «А» — аллерген.

Отметим, что несмотря на совпадение величин ПДК, разделение групповых ПДК пыли СППМ по содержанию комплексов СБМ и/или КБМ имеет принципиально важное значение с медицинских позиций, поскольку обеспечивает при необходимости верификацию профессионального генезиса возможной аллергической патологии у работника и дифференциальную диагностику с пищевой аллергией на молочные протеины.

Таблица 2 — Частота и выраженность гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) у морских свинок, сенсibilизированных внутрикожным введением в ухо комплексов сывороточных и казеиновых белков молока в стандартной дозе

Показатель	Группы сравнения ($M \pm m$)		
	Контрольная группа ($n = 9$)	1-я опытная группа СБМ ($n = 8$)	2-я опытная группа КБМ ($n = 8$)
ГЗТ по в/к тестированию:			
раствор СБМ, Н	0/9	7/8	1/8
балл	0	$1,63 \pm 0,32^{**1)}$	$0,13 \pm 0,13$
раствор КБМ, Н	0/9	0/8	8/8
балл	0	0	$1,50 \pm 0,19^{**1)}$
раствор СОМ, Н	0/9	5/8	5/8
балл	0	$0,75 \pm 0,25^{*2)}$	$0,63 \pm 0,18^{*2)}$

Примечание — Н: числитель — количество животных с положительными результатами провокационных кожных проб, знаменатель — всего в группе.

* Достоверные различия с контролем при $p < 0,01$ по критерию U или t .

** Достоверные различия с контролем при $p < 0,001$ по критерию U или t .

¹⁾ Достоверные различия с контролем при $p < 0,01$ по критерию X .

²⁾ Достоверные различия с контролем при $p < 0,05$ по критерию X .

Заключение. На основании представленных результатов выполненных экспериментальных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Комплексы сывороточных и казеиновых белков молока, обладающие сильной сенсibilизирующей способностью, в экспериментах при ингаляционном изолированном воздействии на белых крыс в испытанных высоких концентрациях оказывают токсическое и специфическое аллергическое и иммунотоксическое действие на организм, а в низких концентрациях преимущественно проявляют однотипные аллергические эффекты с их возможной иммуномодуляцией при комбинированном воздействии.

2. Экспериментально-теоретические данные о подавлении иммунного ответа на один

или несколько полных антигенов при их одновременном воздействии на организм в результате внутримолекулярной или межмолекулярной конкурентной иммуномодуляции между ними являются доказательством формирования в организме при одновременном совместном ингаляционном воздействии СБМ и КБМ комбинированного аддитивного или менее аддитивного характера аллергического действия.

3. Обоснована величина ПДК в воздухе рабочей зоны аэрозолей сухих продуктов, содержащих смесь СБМ и КБМ, соответствующая таковой на пыль, содержащую только отдельные эти молочные протеины, на уровне $0,1 \text{ мг/м}^3$ по белку, 2-й класс опасности с отметкой «А» — аллерген.

Список цитированных источников

1. Молочная отрасль [Электронный ресурс] // Инвестиц. компания «ЮНИТЕР». — Режим доступа: http://www.uniter.by/upload/Dairy_industry.pdf. — Дата доступа: 26.06.2023.
2. Аллергенная активность и опасность промышленной пыли сухих продуктов переработки коровьего молока / С. А. Баранов [и др.] // Медицинский журнал. — 2021. — № 4. — С. 51–55.
3. Белова, Л. В. Гигиеническая оценка производственной среды на молочном комбинате / Л. В. Белова, И. А. Мишкич, Г. А. Кресова // Гигиена и санитария. — 1996. — № 3. — С. 17–20.
4. Критерии гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны аэрозолей сухих продуктов, содержащих сывороточные белки коровьего молока / С. А. Баранов [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. — 2022. — № 2 (28). — С. 27–34.
5. Обоснование предельно допустимой концентрации в воздухе рабочей зоны аэрозолей сухих продуктов, содержащих казеиновые белки коровьего молока / С. А. Баранов [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены ; редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.), Г. Е. Косяченко (зам. гл. ред.) [и др.]. — Минск : БГУ, 2022. — Вып. 32. — С. 138–146.

6. Сискинд, Г. У. Иммунологическая толерантность / Г. У. Сискинд // Иммунология : в 3 т. / под ред. У. Пола : пер. с англ. — М. : Мир, 1988. — Т. 2. — Гл. 20. — С. 362–395.

7. Требования к постановке токсиколого-аллергологических исследований при гигиеническом нормировании белоксодержащих аэрозолей в воздухе рабочей зоны : метод. указания № 11-11-10-2002 / В. В. Шевляков [и др.] / М-во здравоохран. Респ. Беларусь // Сборник офиц. документов по медицине труда и производственной санитарии / Респ. центр гигиены, эпидем. и обществ. здоровья, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; под общ. ред. В. П. Филонова, С. М. Соколова. — Минск : Бизнесофсет, 2004. — Ч. XIV. — С. 4–49.

8. Шевляков, В. В. Особенности комбинированного действия смеси химических аллергенов / В. В. Шевляков, С. И. Сычик // Анализ риска здоровью. — 2019. — № 2. — С. 125–132.

9. Herzenberg, L. A. Epitope-specific regulation. III. A bistable, Ig-restricted regulatory mechanism central to immunologic memory / L. A. Herzenberg, T. Tokuhiwa, D. R. Parks // J. Exp. Med. — 1981. — Vol. 155. — P. 1741–1780.

10. Phipps, R. P. Regulation of B-cell tolerance and triggering by macrophages and lymphoid dendritic cell / R. P. Phipps, R. L. Roper, S. H. Stein // Immunol. Rev. — 1990. — № 117. — P. 135–158.

11. Schallreuter, K. V. The allergenicity of complex cation / K. V. Schallreuter, J. M. Wood // Biochem. and Biophys. Res. Commun. — 1986. — № 1. — P. 221–227.

Experimental and analytical substantiation of mcl in the air of the working area of aerosols of dry products containing a mixture of whey and casein milk proteins

Baranov S. ¹, Shevlyakov V. ¹, Filanyuk V. ^{1,2}

¹Scientific Practical Centre of Hygiene, Minsk, Republic of Belarus;

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The maximum concentration limit in the air of the working area (MCL_{awa}) were experimentally substantiated by the criterion of the leading harmful allergic effect on the body of aerosols of dry products containing only whey or casein proteins of cow's milk, at the level of 0.1 mg/m³ for protein, hazard class 2 with the marked "A" — an allergen. The substantiation of the MCL_{awa} for dust of dry products containing a mixture of whey and casein milk proteins (WMP and CMP) is topical, taking into account the nature of their combined effect on the body, which was the purpose of the work.

By analyzing the results of experimental studies, it was found that the WMP and CMP complexes, which have a strong sensitizing ability, when inhaled isolated exposure to white rats at high concentrations tested, have not the same toxic, but the same type of allergic effect on the body, and at low concentrations they predominantly exhibit the same allergic effects with their possible immunomodulation under combined exposure.

Published theoretical data on the suppression of the immune response to one or more complete antigens when they are simultaneously exposed to the body as a result of intramolecular or intermolecular competitive immunomodulation between them were evidence of the formation in the body with simultaneous combined inhalation exposure to WMP and CMP of a combined additive or less additive nature of allergic actions. On this basis, the value of MCL_{awa} for aerosols of dry products containing a mixture of WMP and CMP is substantiated, corresponding to that for dust containing only these individual milk proteins, at the level of 0.1 mg/m³, hazard class 2 marked "A" — an allergen.

Keywords: dust of dry products of milk processing, whey and casein proteins of cow's milk, their mixtures, biological effects in laboratory animals, MCL in the air of the working area.

Поступила 14.07.2023

УДК 616.831.38-008.811.1

ГИДРОЦЕФАЛИЯ НИЗКОГО ДАВЛЕНИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Боровский А. А.¹, Шамкалович А. В.¹, Веевник Д. П.², Лындов А. В.³

*¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*²Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия
последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь;*

*³Учреждение здравоохранения «Бобруйская центральная больница»,
г. Бобруйск, Республика Беларусь*

Реферат. В статье мы представили стратегии оказания медицинской помощи пациентам с острой и хронической гидроцефалией низкого давления, которые могут помочь врачам-нейрохирургам и врачам-анестезиологам-реаниматологам справиться с контринтуитивными аспектами расстройства ликвороциркуляции. Мы ассимилировали наш опыт оказания медицинской помощи таким пациентам и подходы, представленные различными авторами, чтобы предложить алгоритм лечения пациентов с данным типом гидроцефалии, а именно: в случае острой гидроцефалии низкого давления необходима установка наружного вентрикулярного дренажа, с коррекцией внутричерепного давления (вплоть до субатмосферного) с целью достижения максимального уровня сознания пациента. Доступным хирургическим методом постоянной коррекции внутричерепного давления остается регулируемый вентрикулоперитонеальный шунт низкого давления с использованием методов дополнительного снижения внутричерепного давления (аспирации ликвора из клапана шунта, «прокачивания», вертикализации пациента) с постепенным уменьшением их интенсивности в течение 3–4 недель. Для корректной диагностики хронической гидроцефалии низкого давления необходимо измерять ликворное давление в вертикальном положении пациента и проводить тап-тест. Методом коррекции остается вентрикулоперитонеальное шунтирование с минимально возможными настройками давления клапана шунта.

Ключевые слова: гидроцефалия низкого давления, субатмосферный дренаж, внутричерепное давление, вентрикулоперитонеальное шунтирование.

Введение. Гидроцефалия — это состояние нарушения циркуляции ликвора с несбалансированной динамикой ликворного потока, развивающееся по различным причинам как симптом основного заболевания. Гидроцефалия низкого давления (ГНД) представляет собой вариант гидроцефалии, при котором у пациентов проявляются симптомы явно повышенного внутричерепного давления (ВЧД) с вентрикуломегалией, несмотря на то, что измеренное ВЧД ниже нормального (≤ 50 мм H_2O) или даже ниже атмосферного. ГНД трудно определяется, а пациенты подвергаются множественным безуспешным ревизиям вентрикулоперитонеального шунта (ВПШ) или наружного вентрикулярного дренажа (НВД). Временные НВД не могут дренировать цереброспи-

нальную жидкость (ЦСЖ) при стандартных настройках высоты дренажа, а ВПШ неэффективны для отведения ЦСЖ из аномально расширенных желудочков с низким давлением [1].

Традиционная классификация гидроцефалии, предложенная У. Денди в 1919 г., в которой выделяются два вида гидроцефалии (открытая и окклюзионная) в настоящее время представляется устаревшей, однако данная терминология используется до сих пор [1, 2]. Это объясняет тот факт, что многие нейрохирурги не решаются использовать эндоскопическую тривентрикулоостомию (ЭТВ) для пациентов с сообщающимися формами гидроцефалии. Н. L. Rekate и соавт. предполагают, что ЭТВ эффективна для некоторых пациентов с ГНД из-за критической роли,

которую играет корковое субарахноидальное пространство (САП) в ликвороциркуляции. Они утверждают, что желудочки пациента расширяются, если ток ликвора между ними и САП затруднен, и это можно исправить с помощью ЭТВ [3]. С учетом описанных в литературе фактов по данной проблеме можно отметить много общего между патогенезом, клиническими проявлениями и методами лечения ГНД и гидроцефалии нормального давления. В первом упоминании о ГНД в 1995 г. Д. Панг и Э. Альтшулер использовали множество критериев для обозначения различий между указанными выше формами гидроцефалий. Однако имеющиеся в настоящее время данные не позволяют надежно дифференцировать эти состояния [4]. На наш взгляд, нейрохирургическому сообществу может быть полезным понимать все виды гидроцефалии в рамках единой патофизиологической платформы. После изучения опубликованных случаев трудно отдать предпочтение какому-либо пороговому «нормальному» значению ВЧД, и только реакция пациента на лечение остается в настоящее время единственным надежным критерием «нормальности» ВЧД в каждом клиническом случае [5]. Действительно, многим пациентам с ВЧД как «низким», так и «нормальным» для клинического улучшения требуется субатмосферный дренаж.

В то время как для некоторых форм гидроцефалии провоцирующее событие не может быть идентифицировано, другие возникают по установленной причине, например: внутричерепное кровоизлияние, инфекция или травма, которые, как принято считать, приводят к обструкции путей оттока ЦСЖ, что приводит к вентрикуломегалии. Как правило, острая гидроцефалия связана с повышенным ВЧД, и у пациентов проявляются такие симптомы, как головная боль, тошнота и рвота, парез черепных нервов, нарушение зрения, изменяется уровень сознания, вплоть до комы и летального исхода при отсутствии лечения [6]. Исключения составляют хронические гидроцефальные состояния, в том числе идиопатическая гидроцефалия нормального давления, которые встречаются у пожилых пациентов, при этом ВЧД обычно находится в пределах нормы. В то же время у пациентов с хронической гидроцефалией

с типичной клинической картиной триады Хакима — Адамса, как показало наше наблюдение, может быть «отрицательное» ВЧД.

Было предложено несколько механизмов для объяснения парадокса «отрицательного» или, что более корректно, субатмосферного ВЧД при ГНД. В научной литературе имеются сообщения о пациентах, у которых причиной острой ГНД было предположительно ятрогенное последствие дренирования спинномозговой жидкости [2, 3]. Этот феномен объясняется следующим образом. Предшествующие события, такие как кровоизлияние, новообразование или травма, вызывает изоляцию желудочковой системы от коркового САП в результате механической обструкции или в результате воспаления. При дренировании (например, при послеоперационном истечении ЦСЖ или после люмбальной пункции) создается градиент давления между изолированной желудочковой системой (с нормальным давлением) и САП (с низким давлением), который приводит к вентрикуломегалии без повышенного ВЧД. В таких случаях наблюдается положительный ответ от ЭТВ, что поддерживает концепцию кортикальной изоляции САП [2, 3]. Хотя это предположение может объяснить примерно 40 % клинических случаев, в которых была диагностирована ГНД после операции на задней черепной ямке или после проведения люмбальной пункции, оно не объясняет большинство случаев, которые произошли без известного предварительного гипердренирования ЦСЖ, что подчеркивает вероятную многофакторную патофизиологию ГНД [2].

Дополнительный предполагаемый механизм, который может способствовать развитию ГНД, включает снижение эластичности (жесткости) паренхимы мозга, что допускает развитие прогрессирующей вентрикуломегалии с низким ВЧД. Используя МР-эластографию W. C. Olivero и соавт. обнаружили, что эластичность мозга 19-летнего пациента через три недели после начала ГНД была намного ниже, чем у здорового человека того же возраста, а также у пациентов с имплантированным шунтом [7]. Возможно, концепция тургора/податливости мозга частично объясняет, почему бинтование шеи с целью увеличения жесткости мозга показало неко-

торый успех в качестве дополнительного вмешательства при лечении ГНД, особенно у пациентов, которым невозможно провести субатмосферное дренирование ЦСЖ. Однако М. Натт и соавт. не выявили значительного увеличения жесткости мозга на МР-эластографии у 9 здоровых добровольцев, перенесших бинтование шеи [2, 7]. Вполне возможно, что необходимо начальное изменение эластичности мозга у пациентов с ГНД, чтобы бинтование шеи привело к измеримому улучшению эластичности мозга, или что предполагаемая эффективность бинтования шеи не связана с проблемами податливости/эластичности мозга.

Феномен ГНД получил несколько названий, включая гидроцефалию низкого давления, гидроцефалию отрицательного давления и синдром гидроцефалии неадекватно низкого давления. Существует определенная потребность в дополнительной информации о факторах, которые приводят к развитию ГНД, и о том, как облегчить раннее выявление этого состояния. В научной литературе феномен острой ГНД впервые упомянут в 1994 г., к настоящему времени описано 195 случаев ГНД [2], однако до сих пор не существует клинических протоколов лечения этого заболевания.

Цель работы — улучшить результаты оказания медицинской помощи пациентам с гидроцефалией низкого давления на основе комплексного изучения патоморфологии и патофизиологии заболевания, усовершен-

ствования методов диагностики и оптимизации хирургической тактики.

Материалы и методы. В нейрохирургическом отделении УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска в 2022 г. наблюдались два пациента с острой и хронической ГНД. Пациент Н. (69 лет), госпитализирован в сентябре 2022 г. За год до госпитализации прошел комплексное лечение по поводу аденокарциномы мягкого неба (удаление и лучевая терапия на область мягкого неба 60 Гр. и шейных лимфоузлов 50 Гр.). За 6 месяцев до госпитализации оперирован: удаление артериовенозной мальформации (АВМ) правого полушария мозжечка (АВМ отсутствовала на представленной КТ-ангиографии головного мозга в 2012 г.).

Пациент К. (73 года) госпитализирована в ноябре 2022 г. с клинической картиной триады Хакима — Адамса (когнитивные нарушения, шаткая походка, недержание мочи). По данным КТ головного мозга увеличение желудочковой системы с перивентрикулярным отеком.

Результаты и их обсуждение. У пациента Н. состояние ухудшилось в течение недели, по уровню сознания с 15 до 9 баллов шкалы комы Глазго (ШКГ). По данным КТ головного мозга, есть признаки внутренней гидроцефалии (вентрикуломегалия, перивентрикулярный отек, сглаженность борозд полушарий, компрессия цистерн основания) (рисунок 1).

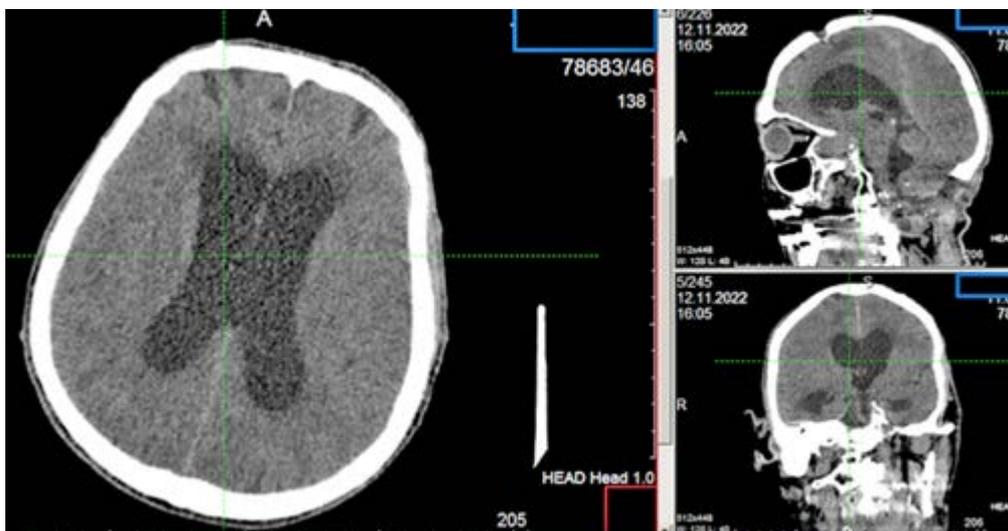


Рисунок 1 — КТ головного пациента Н. (вентрикуломегалия с перивентрикулярным отеком)

Выполнено экстренное оперативное вмешательство: установка НВД с антибактериальным покрытием и датчиком контроля ВЧД. Интраоперационно при пункции бокового желудочка повышенного давления ликвора не отмечено. После выхода из наркоза пациент в ясном сознании. ВЧД отрегулировано с помощью НВД под контролем датчика, на уровне 5–7 мм рт. ст. Через 12 ч отмечено состояние пациента с отрицательной динамикой (уровень сознания 9 баллов ШКГ), на контрольной КТ признаки внутренней гидроцефалии сохраняются, НВД функционирует. При коррекции уровня ВЧД до «отрицательного» (–7 мм рт. ст.) к паци-

енту вернулось ясное сознание. ВЧД измеренное гидростатическим методом составило: –100 мм H_2O , что соответствовало полученному значению от датчика. В послеоперационном периоде пациенту выполнен ряд исследований. В том числе КТ-цистернография: контраст, введенный эндолумбально, свободно поступает в боковые желудочки (рисунок 2). Исследование ликвора на инфекционные агенты (бактерии, вирусы, грибы) — отрицательно. Маркеры аутоиммунного энцефалита — отрицательны. Маркеры воспаления (прокальцитонин, СРБ, лейкоцитоз, цитоз в ликворе) — отрицательны.

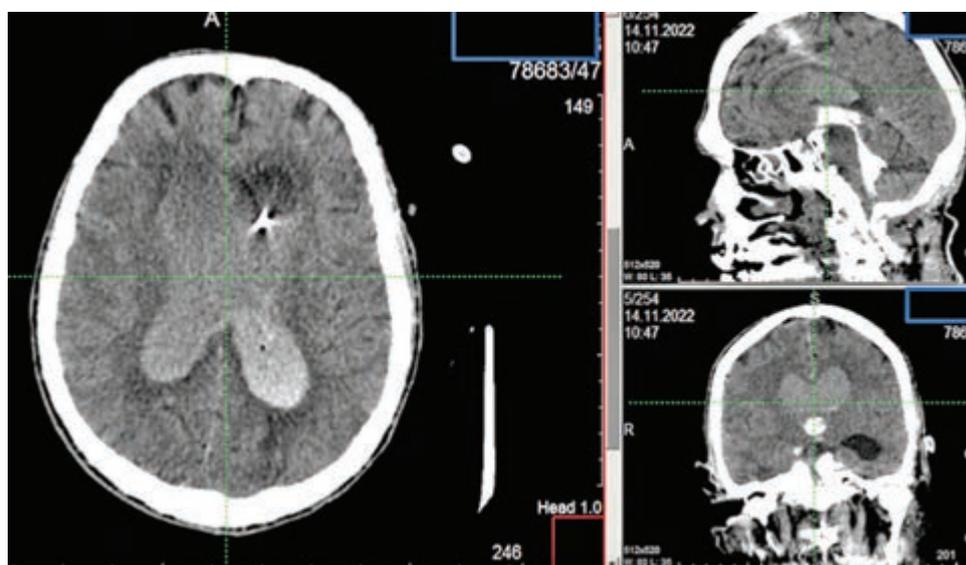


Рисунок 2 — КТ-цистернография пациента Н.: контраст, введенный эндолумбально, свободно поступает в боковые желудочки

Пациенту выполнена эндоскопическая тривентрикулостомия, однако в нашем наблюдении после данной процедуры существенных изменений в размерах желудочковой системы и необходимых параметрах НВД не наступило. Время наружного вентрикулярного дренирования на фоне антибактериальной терапии составило месяц. Затем установлен регулируемый ВПШ (установлен на самые низкие доступные настройки давления: 20 мм водного столба). Датчик контроля ВЧД оставлен на 24 ч с целью визуализации коррекции ВЧД (НВД перекрыт). Коррекция проводилась до уровня –5 мм рт. ст. путем периодической аспирации ликвора тонкой иглой из резервуара

клапана шунта, его «прокачивания», поднятия головного конца кровати, вертикализации пациента. Отмечен факт снижения ВЧД при вертикализации пациента (в течение более двух часов наблюдения) до –2 мм рт. ст., т. е. до субатмосферного, несмотря на наличие в шунтирующей системе антисифонного клапана и номинального установленного давления в клапане 20 мм водного столба (1,5 мм рт. ст.). Этот феномен вероятно связан с пульсовыми и дыхательными колебаниями ВЧД, при наличии обратного клапана в системе шунта.

После определения необходимого объема коррекции до целевого ВЧД, НВД удалили. По данным нейровизуализации (КТ и

МРТ головного мозга) признаков гидроцефалии нет, уровень сознания пациента 12 баллов ШКГ. Спустя месяц после ликворшунтирующей операции состояние пациента с отрицательной динамикой (до 8 баллов ШКГ). По данным КТ-цистернографии на-

блюдались признаки резко расширенного «изолированного» 4-го желудочка. Выполнено шунтирование 4-го желудочка через Y-образный коннектор в абдоминальный конец ВПШ ниже клапана. После чего размер 4-го желудочка нормализовался (рисунок 3).

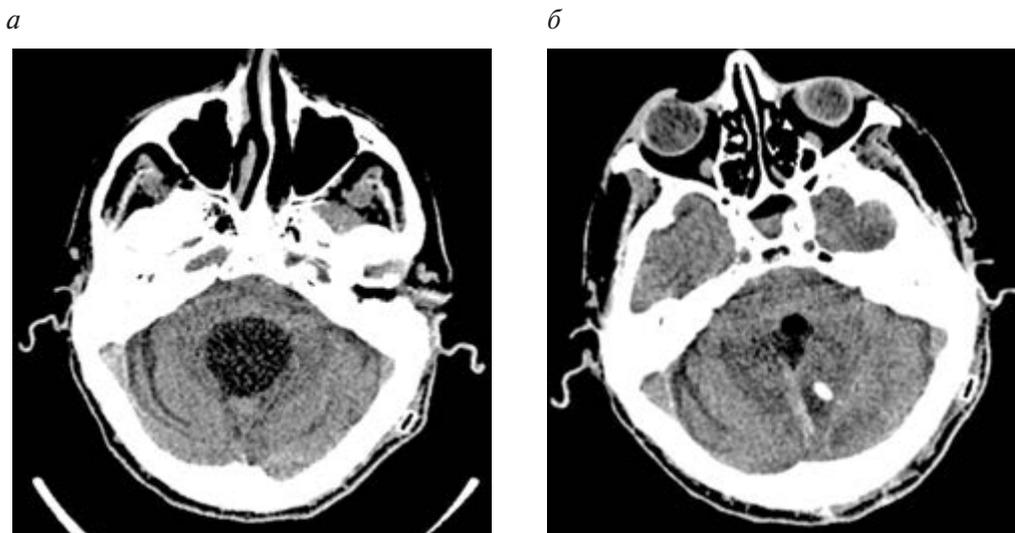


Рисунок 3 — КТ головного мозга пациента Н.:
a — расширенный 4-й желудочек; *б* — нормализация размера 4-го желудочка после установки шунта

На контрольных КТ видно, что достигнут регресс гидроцефалии, желудочковая система нормальных размеров (рисунок 4), уровень сознания пациента 12 баллов ШКГ, когнитивно снижен, адинамичен, функциональный статус по шкале Карновского 60 %. Пациент выписан, направлен на медицинскую реабилитацию.

Отсутствие полного восстановления функционального статуса пациента, несмотря на достигнутые отличные нейровизуализационные результаты, обусловлено, вероятно, течением основного заболевания, которым, по-видимому, в этом случае является мозговая форма хронической лучевой болезни.

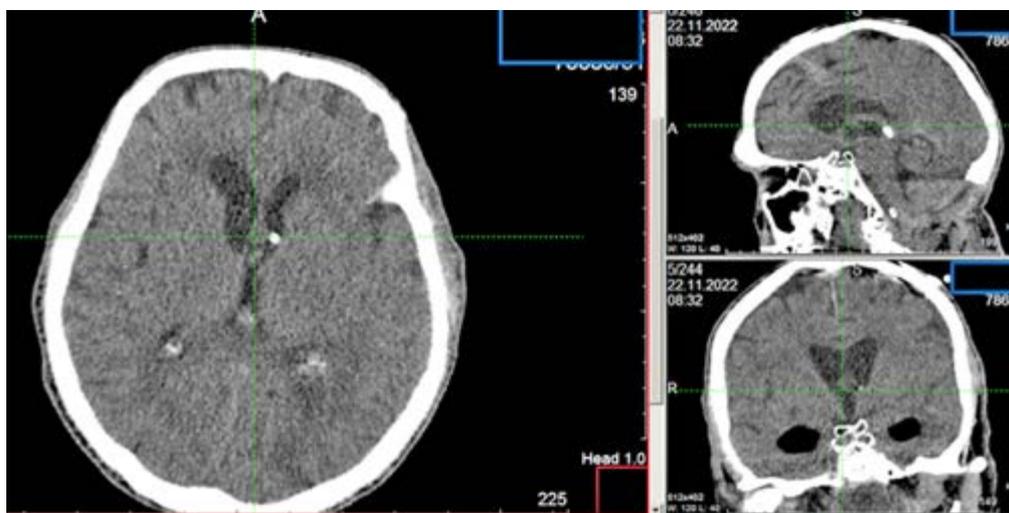


Рисунок 4 — КТ головного мозга пациента Н. (нормализация размеров желудочковой системы)

Второму пациенту К. выполнены когнитивные тесты, изучена походка с проведением видеофиксации. Затем выполнена люмбальная пункция и измерено давление гидростатическим методом, которое составило в положении лежа 75 мм водного столба. В положении сидя давление составило 300 мм водного столба от уровня пункционной иглы,

что соответствует давлению на уровне отверстий Монро –250 мм водного столба, т. е. субатмосферному (рисунок 5). При этом на по данным КТ головного мозга, у пациентки наблюдалось увеличение желудочковой системы с перивентрикулярным отеком (рисунок 6), а клинически — симптомы триады Хакима — Адамса.

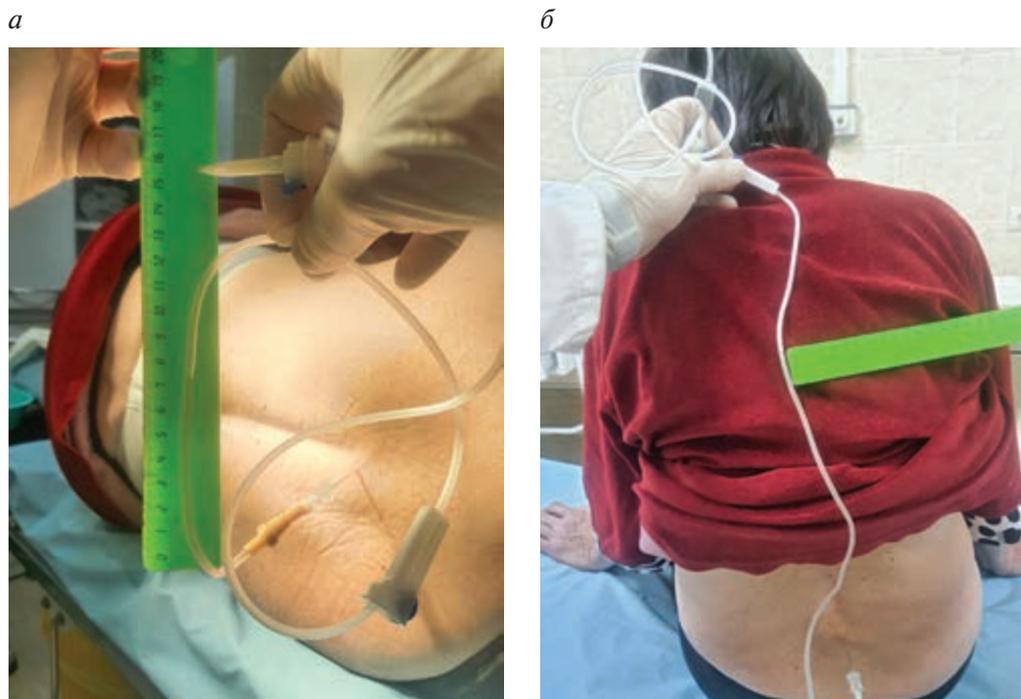


Рисунок 5 — Измерение ликворного давления у пациента К. с ГНД гидростатическим методом: *а* — в положении лежа; *б* — в вертикальном положении

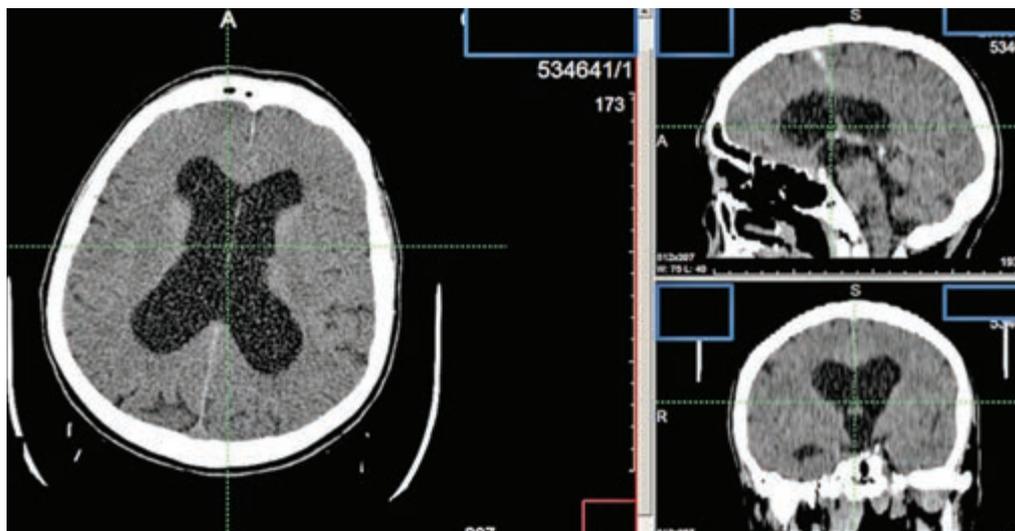


Рисунок 6 — КТ головного пациента К.
(вентрикуломегалия с перивентрикулярным отеком)

После проведения тап-теста (выведение ликвора 30 мл) однократно, когнитивные возможности пациентки объективно улучшились, походка стала более координированной при поворотах, а количество шагов, необходимых для перемещения на 5 м уменьшилось с 15 до 12, что зафиксировано на видео. Выведение ликвора выполнялось трижды (один раз в сутки по 30 мл). По истечении трех суток пациентка относительно нормально передвигалась, отметила значительное улучшение мочевыделительной функции (регресс недержания мочи). В дальнейшем пациентке выполнено вентрикулоперитонеальное шунтирование регулируемым шунтом с установленным минимальным давлением 20 мм водного столба. Выписана через 10 дней после операции в удовлетворительном состоянии для оказания медицинской помощи на амбулаторном этапе врачом-неврологом.

Фундаментальная проблема ГНД заключается в том, что в контексте острой гидроцефалии и клинического фенотипа, напоминающего высокое ВЧД, наблюдение очень низких (в некоторых случаях субатмосферных) значений ВЧД часто воспринимается как противоречащее традиционным взглядам доктрины Монро — Келли [1, 2, 4]. Следовательно, ГНД сложно выявлять и лечить, поскольку пациент редко отвечает на стандартные протоколы лечения гидроцефалии. В настоящее время нет клинических протоколов по ведению ГНД. Недостаточно информации, обобщающей клинические и нейровизуализационные симптомы, стратегию и результаты лечения пациентов с ГНД. К настоящему времени описано 195 случаев острой ГНД, которые проанализированы в систематическом обзоре (Michael B. Keough и соавт.) [2, 3]. Основные результаты этого исследования были следующими: 1) наиболее частым проявлением острой ГНД как в педиатрической, так и во взрослой популяции было клинически значимое снижение уровня сознания; 2) тремя наиболее распространенными причинами острой ГНД были кровотечение, новообразование и травма; 3) примерно 30 % случаев острой ГНД произошли после краниальной хирургии на структурах задней черепной ямки или шунтирующей операции, а треть пациентов подверглась люм-

бальной пункции до постановки диагноза острая ГНД; 4) наиболее распространенными лечебными вмешательствами при острой ГНД были экстернализация ранее существовавшего шунта и/или установка НВД для облегчения дренирования спинномозговой жидкости под субатмосферным давлением с бинтованием шеи или без него. Несмотря на различные предполагаемые патофизиологические механизмы ГНД, единая цель ее лечения состоит в устранении обструктивных причин гидроцефалии, дренировании скапливающейся ЦСЖ и установлении путей ее оттока [2, 4, 5].

Диагностика острой ГНД может оказаться сложной. Первоначально измеренное ВЧД может быть нормальным или повышенным сразу после установки/ревизионной обработки НВД или шунта. Таким образом, острую ГНД нельзя заподозрить или диагностировать до тех пор, пока у пациента не появятся признаки клинического ухудшения и/или увеличения размера желудочков, несмотря на функционирующий НВД или шунт [3, 5, 6]. Результаты данной статьи демонстрируют, что лечение возможно. Но даже когда оно эффективно, результаты часто в большей степени определяются основной причиной гидроцефалии и последствиями сопутствующего повреждения головного мозга (например, субарахноидального кровоизлияния или опухоли, в нашем случае постлучевого поражения). Хотя мы не смогли оценить преимущества различных методов лечения, мы ассимилировали наш опыт и подходы к оказанию медицинской помощи таким пациентам, представленные различными авторами [2, 4, 6], чтобы предложить алгоритм лечения острой ГНД. Мы надеемся, что этот алгоритм не только поможет выявлению и неотложной помощи пациентам с острой ГНД, но также создаст основу для дальнейших исследований долгосрочных результатов лечения острой ГНД.

Предлагаемый нами подход можно свести к следующим трем основным этапам:

1) установить клинический фенотип гидроцефалии:

отсутствие клинического улучшения и нарастающая вентрикуломегалия по данным КТ(МРТ), несмотря на функционирующий НВД;

2) стабилизировать состояние пациента:

удалить большой объем ЦСЖ (30–50 мл) и непрерывно дренировать ЦСЖ ориентировочно со скоростью 10–15 мл/ч, однако базовый уровень эффективного удаления ЦСЖ устанавливается при наличии клинического улучшения и уменьшения размера желудочков;

3) провести окончательное лечение:

оптимизировать размер желудочков и контролировать клиническое улучшение путем систематического постепенного увеличения высоты НВД; по возможности «отучить» пациента от НВД;

рассмотреть возможность ЭТВ, если состояние пациента улучшилось, размер желудочка стабилен, но его нельзя «отучить» от НВД, и если не исключен обструктивный характер гидроцефалии;

рассмотреть возможность постоянно-го отведения ЦСЖ через регулируемый на минимальное давление ВПШ с использованием методов дополнительного снижения ВЧД (аспирации ликвора из клапана шунта, «прокачивания», вертикализации пациента) с постепенным уменьшением их интенсивности в течение 3–4 недель.

Заключение. В первом клиническом случае острую ГНД, вероятно, спровоцировала проведенная ранее лучевая терапия, а также операция на задней черепной ямке. В остром периоде ГНД необходима установка НВД с коррекцией ВЧД (вплоть до субатмосферно-

го) с целью достижения максимального уровня сознания пациента. Доступным хирургическим методом постоянной коррекции ВЧД остается ВПШ низкого давления с использованием методов дополнительного снижения ВЧД (аспирации ликвора из клапана шунта, «прокачивания», вертикализации пациента) с постепенным уменьшением их интенсивности в течение 3–4 недель. Бинтование шеи, мы считаем, нецелесообразным. Следует подчеркнуть, что описанная выше нозологическая форма — это лишь одно из клинических проявлений основного заболевания.

Что касается механизмов патофизиологии хронической ГНД, то они в настоящее время не ясны и требуют изучения. Данной категории пациентов с классической триадой Хакима — Адамса и гидроцефальными изменениями по данным КТ (МРТ), при определении «нормального» ликворного давления в положении лежа, выставляется диагноз «нормотензивная гидроцефалия». При измерении ликворного давления в вертикальном положении пациента оно может быть субатмосферным на уровне отверстий Монро. Несмотря на то, что, на наш взгляд, тактика лечения таких пациентов в любом случае предполагает установку вентрикулоперитонеального шунта низкого давления, изучение патофизиологии нарушения ликвороциркуляции в указанных выше случаях представляется важным для разработки неинвазивных методов коррекции данного состояния.

Список цитированных источников

1. Титовец, Э. П. Коррекция нарушений церебрального водного обмена / Э. П. Титовец, А. Ф. Смянович, П. В. Козич // Известия Национальной академии наук Беларуси. Сер. медицинских наук. — 2019. — Т. 16, № 1. — С. 99–107.
2. Acute low-pressure hydrocephalus: a case series and systematic review of 195 patients / Michael B. Keough [et al.] // J. of Neurosurgery. — 2020. — Т. 135, № 1. — P. 300–308.
3. ReKate, H. L. The importance of the cortical subarachnoid space in understanding hydrocephalus / H. L. ReKate, T. D. Nadkarni, D. Wallace // J. Neurosurg Pediatr. — 2008. — Т. 2. — P. 1–11.
4. Vrdutigam, K. Pathogenesis of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a review of knowledge / K. Vrdutigam, A. Vakis, C. Tsitsipanis // J. Clin. Neurosci. — 2019. — Т. 61. — P. 10–13.
5. The status of diagnosis and treatment to intracranial hypotension, including SIH / J. P. Lin [et al.] // J. Headache Pain. — 2017. — Т. 18. — P. 1–8.
6. Diagnosis and management for secondary low- or negative-pressure hydrocephalus and a new hydrocephalus classification based on ventricular pressure / X. Wu [et al.] // World Neurosurg. — 2019. — Т. 124. — P. 510–516.
7. Magnetic resonance elastography demonstrating low brain stiffness in a patient with low-pressure hydrocephalus: case report / W. C. Olivero [et al.] // Pediatr Neurosurg. — 2016. — Т. 51, № 5. — P. 257–262.

Low pressure hydrocephalus: clinical cases

Borovsky A. A.¹, Shamkalovich A. V.¹, Veevnik D. P.², Lyndov A. V.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus;

³ Bobruisk Central Hospital, Bobruisk, Republic of Belarus

In this article, we present strategies for providing medical care to patients with acute and chronic low-pressure hydrocephalus that can help neurosurgeons and anesthesiologists-resuscitators cope with the counterintuitive aspects of CSF circulation disorders. We assimilated our experience in the management of such patients and the approaches presented by the various authors to propose an algorithm for the treatment of patients with this type of hydrocephalus. Namely, in the case of acute low-pressure hydrocephalus, it is necessary to install an external ventricular drainage, with correction of intracranial pressure (up to subatmospheric) in order to achieve the maximum level of patient consciousness. An accessible surgical method for definitive correction of intracranial pressure remains an adjustable low-pressure ventriculoperitoneal shunt using methods of additional reduction of intracranial pressure (cerebrospinal fluid aspiration from the shunt valve, “pumping”, verticalization of the patient) with a gradual decrease in their intensity over 3–4 weeks.

Keywords: low-pressure hydrocephalus; subatmospheric drainage; intracranial pressure, ventriculoperitoneal shunting.

Поступила 14.08.2023

УДК 616.98-022:578.834.1

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ВИРУСА SARS-CoV-2 НА ТЕРРИТОРИИ г. МИНСКА В ФЕВРАЛЕ — МАЕ 2021 года

Булда К. Ю.¹, Гасич Е. Л.¹, Коско А. Д.¹, Бунас А. С.¹, Ключко Н. Л.²

¹ Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», г. Минск, Республика Беларусь;

² Учреждение здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Альфа-вариант (классификация Pango B.1.1.7) вируса SARS-CoV-2 был впервые обнаружен на юго-востоке Англии в сентябре 2020 г. и к концу декабря 2020 г. стал доминирующим вариантом в мире. Экспертами Всемирной организации здравоохранения он был отнесен к вариантам, вызывающим обеспокоенность, которые из-за дополнительных мутаций обладают биологическими свойствами, повышающими контагиозность, патогенность и/или снижающими нейтрализующую активность антител. Начиная с 2020 г. в Республике Беларусь проводятся исследования, позволившие изучить молекулярно-генетическое разнообразие SARS-CoV-2.

Целью исследования было определение особенностей распространения альфа-варианта (B.1.1.7) SARS-CoV-2 в 2021 г. в г. Минске.

Показано, что первые случаи заражения альфа-вариантом в Минске зарегистрированы в феврале 2021 г., распространение которых с февраля по апрель увеличилось с 11,9 до 72,0 %. В конце мая отмечено резкое снижение доли варианта Альфа до 60,3 %, что связано с появлением нового варианта вируса SARS-CoV-2 — Дельта.

Ключевые слова: вирус SARS-CoV-2, альфа-вариант (B.1.1.7), ОТ-ПЦР, секвенирование.

Введение. В конце января 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была объявлена вспышка коронавирусной инфекции, ставшая чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения. 11 февраля 2020 г. Международный комитет по таксономии вирусов дал название новому коронавирусу «SARS-CoV-2», а ВОЗ дала название заболеванию «COVID-19» (Coronavirus Disease 2019). В последующем случаи COVID-19 были зарегистрированы в большинстве стран мира, которые на начальном этапе были связаны с поездками в Китайскую Народную Республику. Вследствие чего основное распространение получил вариант SARS-CoV-2, названный «уханьский», который впервые был выделен у пациентов из г. Ухань, который стал распространяться молниеносно во всех регионах мира. В результате эволюции появились мутации, которые привели к формированию его генетических вариантов, обладающих новыми свойствами. Для ряда из них было характерно более эффективное проникновение в клетки-хозяина, а также возможность ускользания из-под иммунного ответа. Одной из первых обнаружена мутация в положении D614G (замене аспарагиновой кислоты на глицин) в «европейском» варианте, который получил широкое распространение на территории стран Европы, а с марта 2020 г. стал доминирующим в мире. Для этого варианта были характерны более высокие значения вирусной нагрузки, а также трансмиссивность вируса [1].

Вариант Альфа (классификация по Pango B.1.1.7, клад по классификации GISAID GRY) вируса SARS-CoV-2 впервые был обнаружен на юго-востоке Англии в сентябре 2020 г. и к концу декабря 2020 г. он практически вытеснил ранее циркулирующие варианты. Это коррелировало со значительным увеличением частоты инфекций COVID-19, в связи с чем эксперты отнесли его к вариантам, вызывающим беспокойство (VOC) 202012/01. Вариант B.1.1.7 насчитывает 23 новые генетические мутации в сравнении с исходным вариантом коронавируса,

8 из которых расположены в S белке: Δ69/70, Δ144, N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A и D1118H [2]. В частности, делеция тирозина (Y) в положении 144 S-белка, является частью структурного эпитопа NTD-специфического антитела 4A8. Эта делеция значительно снижает эффективность связывания с вируснейтрализующими антителами. Функциональные последствия наличия делеции гистидина (H) в положении 69 и валина в положении 70 (V) в N-концевом домене (NTD) S-белка SARS-CoV-2, пока не выявлены, однако предполагается, что данная делеция может также быть связана со способностью ускользать от иммунитета. Аминокислотная замена пролина на гистидин в положении P681H находится перед сайтом расщепления фурина, что оказывает влияние на процессинг фурина S-белка, который важен для слияния мембран и проникновения вируса [3]. Важна замена аспарагина (N) на тирозин (Y) в положении N501Y, расположенная в рецептор-связывающем мотиве (RBM). Она обеспечивает селективное преимущество для вируса за счет более эффективного связывания S-белка с человеческим ACE2 рецептором, облегчая проникновение вируса в клетки-хозяина. Схема расположения мутаций линии B.1 и ее сублиний в сравнении с вариантом B.1.1.7 представлена на рисунке 1 [4].

Стало понятно, что геномный надзор за циркулирующей генетических вариантов SARS-CoV-2 необходим для понимания не только текущей ситуации, но и раннего выявления вариантов с пандемическим потенциалом распространения.

Молекулярно-генетические исследования по изучению разнообразия и изменчивости SARS-CoV-2 были начаты в стране в конце 2020 г. Первые полученные результаты показали, что на территории страны циркулируют варианты B.1 и его сублиний [5]. С появлением нового варианта B.1.1.7 стала понятна необходимость расширения геномного надзора за новой коронавирусной инфекцией для оценки текущей ситуации в стране.

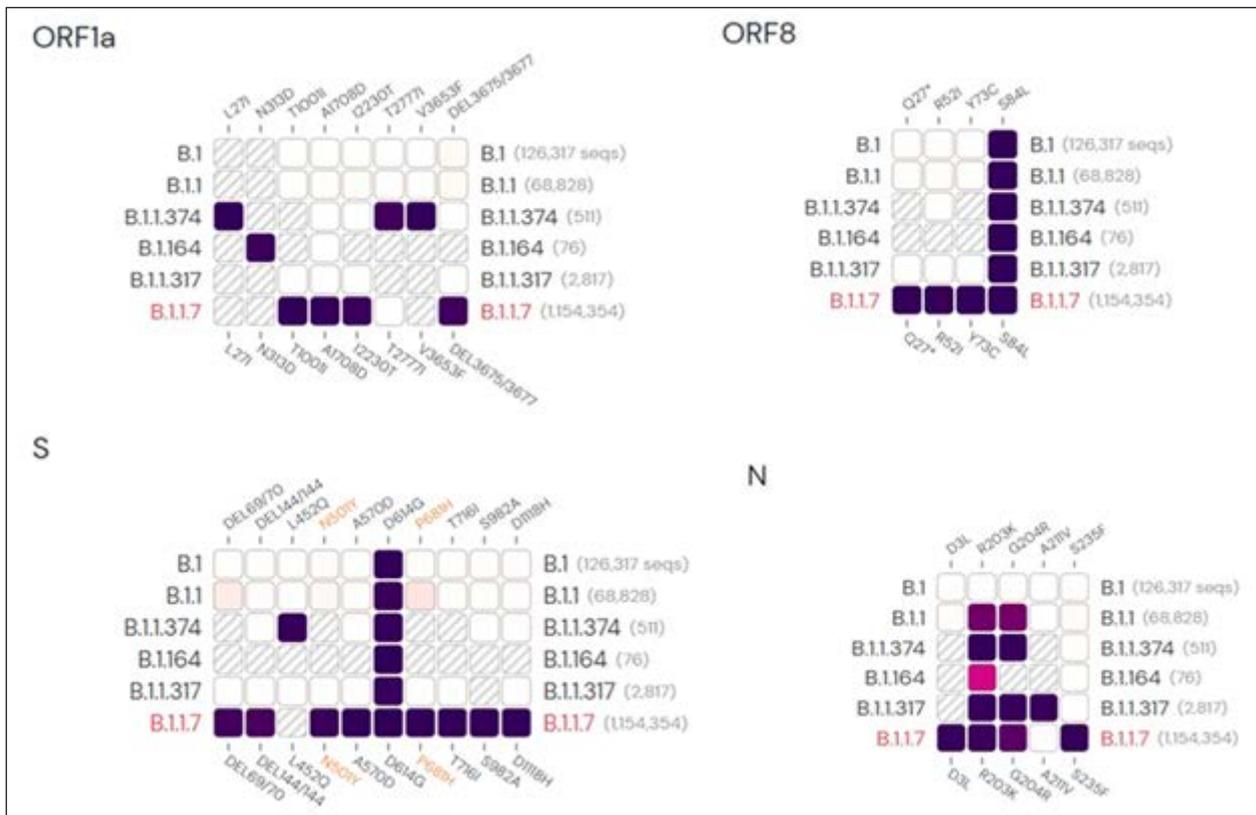


Рисунок 1 — Схема уникальных мутаций для вариант В.1 и его сублиний, циркулирующих в мире в 2020 — начале 2021 г. в сравнении с вариантом В.1.1.7

Цель работы — установить особенности распространения варианта Альфа (В.1.1.7) SARS-CoV-2 в 2021 г. на территории г. Минска.

Задачей исследования было выполнение молекулярно-генетического типирования РНК вируса SARS-CoV-2, выделенного из назофарингеальных мазков пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, методом выявления однонуклеотидных полиморфизмов и анализа нуклеотидных последовательностей, полученных методом частичного секвенирования S участка гена вируса SARS-CoV-2 по Сэнгеру, циркулирующих в г. Минске в 2021 г.

Материалы и методы. Материал исследования был представлен назофарингеальными мазками, полученными от пациентов с подтвержденным COVID-19, проживающих на территории г. Минска в период февраль — май 2021 г. Экстракция РНК вируса SARS-CoV-2 проводилась методом этанольной преципитации. После экстракции РНК выполнялась реакция обратной транскрипции со смесью случайных гексамеров. Для

амплификации применялись следующие параметры: 25 °С — 10 мин, 54 °С — 40 мин, 85 °С — 5 мин, 4 °С — ∞. Полученная кДНК вируса SARS-CoV-2 использовалась для проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью амплификатора CFX96 Touch Real-Time PCR Bio-Rad. Для выявления однонуклеотидных полиморфизмов в области S гена (делеции 69/70 и замены N501Y) использовались праймеры: TCAACTCAGGACTTGTCTTACCT и TGGTAGGACAGGGTTATCAAAC (прямой и обратный для Δ69/70), HEX-TTCCATGCTATACATGTCTCTGGGAVHQ1 (с меткой для Δ69/70); CATATGGTTTCCAACCCACTA и GGTGCATGTAGAAGTTCAAAAGAAAGT (прямой и обратный для замены N501Y), ROX-TGGTGTGGTTACCAACCATACAGAGVHQ2 (с меткой для замены N501Y); GACCCCAAATCAGCGAAAT и TCTGGTACTGCCAGTTGAATCTG (прямой и обратный для детекции N гена SARS-CoV-2), FAM-ACCCCGCATTACGTTTGGTGGACCVHQ1 (с меткой для детекции N гена

SARS-CoV-2); AGATTTGGACCTGCGAGCG и GAGCGGCTGTCTCCACAAGT (прямой и обратный для детекции РНК-азы человека — внутренний контроль), Су5-ТТСТGACCTGAAGGCTCTGCGCG-BHQ (с меткой для детекции внутреннего контроля). Детекция делеции 69/70 и замены N501Y проводилась с помощью ПЦР в режиме реального времени со следующим режимом: 95 °С — 2 мин; 95 °С — 10 с, 55 °С — 30 с (40 циклов с детекцией по каналам: FAM, ROX, HEX, Су-5). Интерпретация результатов ПЦР производилась по сочетанию кривых флуоресценции, которые позволяют определить генетический вариант В.1.1.7 SARS-CoV-2. Образцы со значением Ct по каналу FAM больше 35 интерпретируются как отрицательные. Так как для варианта В.1.1.7 характерны Δ69/70 и замена N501Y, поэтому в образце с данным вариантом происходит подъем кривых флуоресценции по каналам FAM, HEX, ROX, Су-5 (возможна). Для вариантов линии В.1 и его сублиний наблюдается подъем кривых флуоресценции по каналам FAM и Су-5 (возможна).

Для секвенирования S участка генома вируса SARS-CoV-2 необходимо использовать образцы с высокой вирусной нагрузкой (значение Ct ≤ 25). Полученная ранее кДНК вируса SARS-CoV-2 используется для ПЦР. Для секвенирования S участка генома вируса использовались следующие праймеры: CCTTCACTGTAGAAAAGGAATC CATATGAGTTGTTGACATGTTTCAG (прямой, 22476 п.н. и обратный, 23543 п.н.). Размер продукта амплификации составил 1067 п.н. Полимеразная цепная реакция проводилась на амплификаторе Applied Biosystems Veriti 96-Well Thermal Cycler, с режимом: 95 °С — 2 мин; 95 °С — 10 с, 55 °С — 10 с, 72 °С — 1 мин 10 с (35 циклов); 72 °С — 5 мин; 4 °С — ∞.

Полученные амплифицированные фрагменты ДНК анализировали в 1,7%-м агарозном геле для проверки результата амплификации. Далее производилась очистка продуктов ПЦР с использованием метода ферментативной очистки. Секвенирующая ПЦР проводилась с использованием набора реагентов для секвенирования BigDye® Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit и 2 мМ прямым и обратным праймерами к S участку гена вируса SARS-CoV-2. Электрофорез очищенных ацетатом

фрагментов после секвенирующей ПЦР проводился на генетическом анализаторе 3500 Genetic Analyzer. Анализ нуклеотидных последовательностей осуществлялся с использованием программного обеспечения Sequencing Analysis Software v.6, BioEdit v7.0.9.0, SeqScape v.3. Полученные нуклеотидные последовательности в формате fasta загружались на электронный ресурс (URL: <https://gisaid.org/database-features/covsurver-mutations-app/>) для получения списка мутаций в фрагментах S участка гена вируса SARS-CoV-2 для конкретного образца, что и позволяет определять генетический вариант.

Результаты и их обсуждение. В период с февраля по май 2021 г. в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии поступило 1282 образца из учреждений здравоохранения г. Минска с подтвержденным диагнозом COVID-19. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено на рисунке 2. Для 27,7 % ($n = 356$) отсутствовала эпидемиологические данные.

Как видно из представленных данных, распределение было следующим: 42,7 % ($n = 395$) лица мужского пола и 57,33 % ($n = 531$) женского. Средний возраст пациентов составил $42,1 \pm 19,92$ лет. Среди мужчин 12,7 % младше 18 лет ($n = 50$), 12,2 % от 18 до 25 лет ($n = 48$), 17,5 % от 26 до 35 лет ($n = 69$), 18,0 % от 36 до 45 лет ($n = 71$) и 39,7 % более 45 лет ($n = 157$). Среди женщин 9,6 % младше 18 лет ($n = 51$), 10,7 % от 18 до 25 лет ($n = 57$), 16,6 % от 26 до 35 лет ($n = 88$), 16,6 % от 36 до 45 лет ($n = 88$) и 46,5 % старше 45 лет ($n = 247$). Таким образом, большинство лиц, включенных в исследование, было старше 45 лет (43,6 %, $n = 404$).

Распределение поступивших образцов из г. Минска по месяцам в 2021 г. имело следующую картину, в феврале — 363, в марте — 695, в апреле — 121, в мае — 103 образца. Поступившие образцы проходили мониторинг с использованием ПЦР в режиме реального времени для обнаружения варианта В.1.1.7. Из 1282 образцов, проанализированных методом ПЦР в режиме реального времени для обнаружения делеции 69/70 и аминокислотной замены N501, 13,2 %, были отрицательными или значение Ct для этих образцов было больше 35 ($n = 169$), 58,0 % являлись образцами, в которых была обнаружена РНК вируса SARS-CoV-2 по выходу

кривой флуоресценции по N участку гена вируса SARS-CoV-2 ($n = 743$), и 28,9 % были представлены образцами с $\Delta 69/70$ и заменой N501Y, характерными для варианта B.1.1.7

($n = 370$). Результаты молекулярно-генетических исследований позволили установить динамику распространения варианта Альфа на территории г. Минска (рисунок 3).

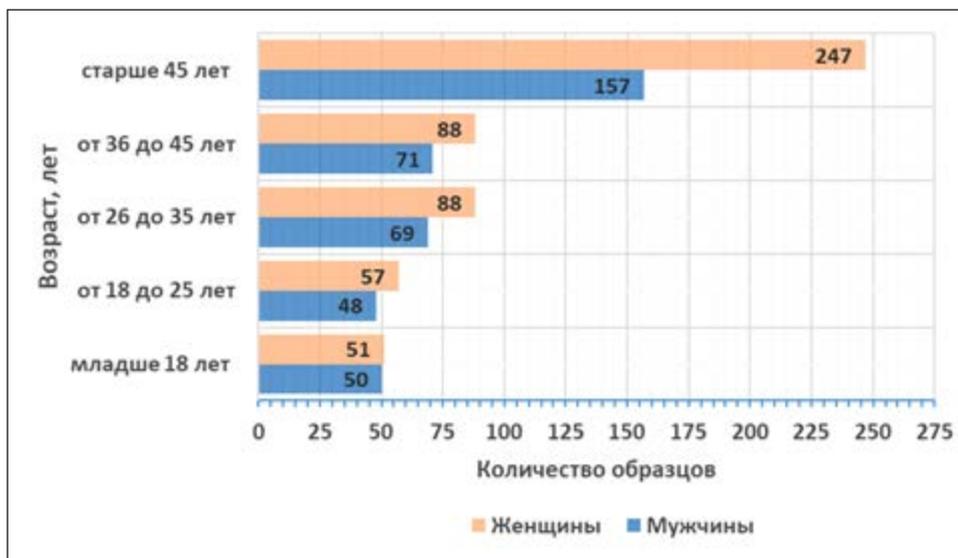


Рисунок 2 — Половозрастная структура выборки образцов в период с февраля по май 2021 г. из г. Минска

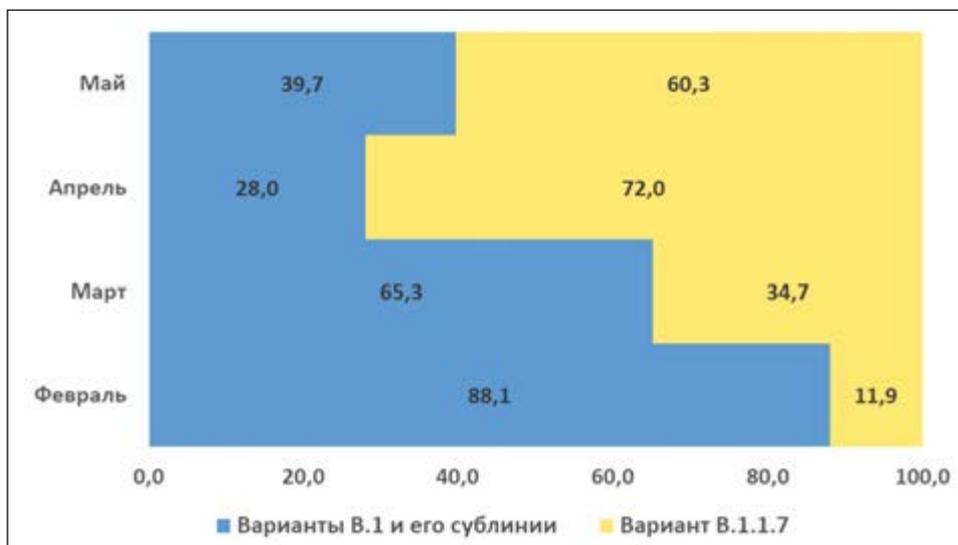


Рисунок 3 — Динамика распространения варианта Альфа в г. Минске в феврале — мае 2021 г.

Согласно полученным данным, первые случаи заражения вариантом Альфа были выявлены в г. Минске в конце февраля 2021 г. Так, его доля в феврале 2021 г. относительно всех исследованных положительных образцов составила 11,9 % ($n = 40$). В течение месяца произошло увеличение слу-

чаев заражения вариантом Альфа практически в 3 раза: с 11,9 до 34,7 % ($n = 206$).

В апреле он стал доминирующим вариантом и количество случаев заражения данным вариантом составило 72,0 % ($n = 77$). В мае 2021 г. отмечается падение доли представленности варианта Альфа до 60,3 %

($n = 47$). Напротив, на протяжении всех месяцев наблюдения доля варианта В.1 и его сублиний снижалась с 88,1 % в феврале до 39,7 % в мае.

Уменьшение доли варианта Альфа в структуре циркулирующих генетических вариантов SARS-CoV-2 в мае 2021 г. в г. Минске обусловлено завозом на территорию страны нового варианта — Дельта (В.1.617.2). Данный вариант быстро вытеснил ранее циркулирующие варианты за счет большей трансмиссивности и вирулентности. Практически сразу после его появления вариант Дельта был отнесен экспертами ВОЗ к группе вариантов, вызывающих обеспокоенность.

Несмотря на то что определение генетических вариантов вируса SARS-CoV-2 по наличию однонуклеотидных полиморфизмов и характерным для них аминокислотным заменам с помощью метода ПЦР в режиме реального времени достаточно хорошо показы-

вает себя для рутинной лабораторной диагностики. Однако в случае возникновения разновидностей вируса с отличными от искомого варианта мутациями имеется вероятность их пропуска. В связи с этим необходимо проведение генотипирования вируса с помощью методов секвенирования. Ограничением метода является низкая вирусная нагрузка. В нашем исследовании для генотипирования было отобрано 124 образца, которые имели высокое значение вирусной нагрузки ($Ct \leq 25$), с которыми выполнено частичное секвенирование S участка SARS-CoV-2 по Сэнгеру. Определение циркулирующих генетических вариантов проводили по идентификации уникальных мутаций в S участке характерных отдельных вариантов SARS-CoV-2: В.1.1.7 — N501Y и A570D, В.1.1.374 — L452Q, В.1.617.2 — L452R и T478K, В.1.404 — S477N, В.1.1.523 — E484K и S494P, В.1.525 — E484K, С.36.3 — R346S и L452Q. Схема их расположения представлена на рисунке 4.

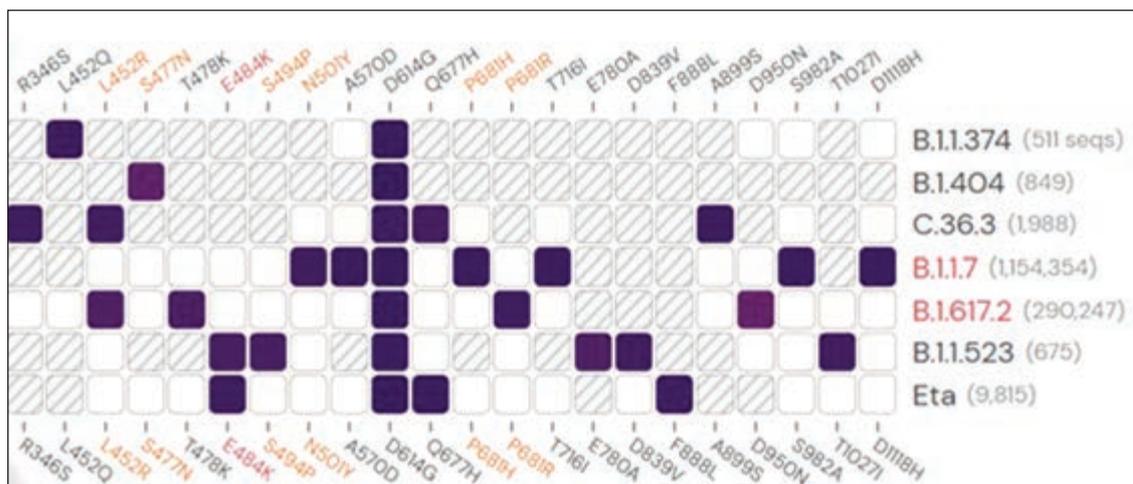


Рисунок 4 — Схема расположения уникальных аминокислотных замен в S участке вариантов вируса SARS-CoV-2

Результаты анализа нуклеотидах последовательностей с последующим биоинформационным анализом показало следующее: 69,4 % ($n = 86$) исследуемых последовательностей принадлежало к варианту Альфа, В.1.1.374 — 21,8 % ($n = 27$), В.1.617.2 — 4,0 % ($n = 5$), В.1.404 — 2,4 % ($n = 3$), и по 0,81 % для каждого из вариантов В.1.1.523 ($n = 1$), В.1.525 ($n = 1$), С.36.3 (В.1.1.1.36.3) ($n = 1$).

Результаты генотипирования подтвердили тенденцию распространения варианта

Альфа в г. Минске. Так, в марте ($n = 61$) вариант Альфа выявлен в 59,0 % ($n = 36$) случаев. Вторым по встречаемости был вариант В.1.1.374 — 34,4 % ($n = 21$), широко распространенный в 2020 г. в мире в нашей стране, замещенный впоследствии вариантом Альфа. На долю варианта В.1.404 (сублиния В.1) приходилось 4,9 % ($n = 3$) случаев.

В апреле из секвенированных ($n = 30$) образцов на вариант В.1.1.7 приходилось

86,7 % ($n = 26$) и 13,3 % B.1.1.374 ($n = 4$). В мае среди секвенированных образцов ($n = 22$) наблюдалось следующее распределение: B.1.1.7 — 59,1 % ($n = 13$), B.1.1.374 — 9,1 % ($n = 2$), B.1.617.2 — 22,7 % ($n = 5$), B.1.1.523 — 4,5 % ($n = 1$), C.36.3 — 4,5 % ($n = 1$).

Таким образом, была установлена динамика распространения варианта Альфа и других генетических вариантов вируса SARS-CoV-2 в г. Минске в феврале–мае 2021 г. Показано его быстрое распространение в течение двух месяцев с вытеснением ранее присутствующих вариантов на территории г. Минска.

Неожиданной находкой в ходе проведения работы стал вариант B.1.525 (Eta), согласно классификации, предложенной ВОЗ, отнесенный к варианту, вызывающему интерес. Данный вариант был обнаружен в марте 2021 г. у супружеской пары. Согласно имеющимся эпидемиологическим данным семья прибыла из Объединенных Арабских Эмиратов (ОАЭ), что позволило отнести данный случай к завозным.

В конце мая 2021 г. доля варианта Альфа начала снижаться, что обусловлено завозом на территорию страны варианта Дельта.

Заключение. Установлена динамика распространения генетических вариантов вируса SARS-CoV-2 в период февраль — май 2021 г. в г. Минске. Показано, что с февраля по май 2021 г. доля варианта Альфа в структуре генетических вариантов, циркулирующих в г. Минске, имела тенденцию к росту с февраля по апрель (11,9, 34,7 и 72,0 % соответственно). Отмечена циркуляция вариантов B.1.1.374 — 21,8 % ($n = 27$), B.1.617.2 — 4,0 % ($n = 5$), B.1.404 — 2,4 % ($n = 3$), и по 0,81 % для каждого из вариантов B.1.1.523 ($n = 1$), B.1.525 ($n = 1$), C.36.3 (B.1.1.1.36.3) ($n = 1$). В конце мая отмечено резкое снижение доли варианта Альфа до 60,3 %, что связано с появлением нового варианта вируса SARS-CoV-2 — Дельта. Предложенные методы молекулярной диагностики позволяют эффективно выявлять варианты, встречающиеся в единичных случаях и относящиеся к завозным.

Список цитированных источников

1. The CoRGI (Coronavirus Russian Genetic Initiative) Consortium Spread of endemic SARS-CoV-2 lineages in Russia before April 2021 / G. V. Klink [et al.] // PLOS ONE. — 2022. — Vol. 17, № 7. — P. 1–21.
2. Structure-based evidence for the enhanced transmissibility of the dominant SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant (Alpha) / S. Xia [et al.] // Cell Discovery. — 2021. — Vol. 7, № 1. — P. 109.
3. Effect of SARS-CoV-2 B.1.1.7 mutations on spike protein structure and function / T.-J. Yang [et al.] // Nature Structural & Molecular Biology. — 2021. — Vol. 28, № 9. — P. 731–739.
4. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage — United States, December 29, 2020 — January 12, 2021 / S. E. Galloway [et al.] // MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report — 2021. — T. 70, № 3. — P. 95–99.
5. SARS-CoV-2 transmission dynamics in Belarus in 2020 revealed by genomic and incidence data analysis / A. Nemira [et al.] // Communications Medicine. — 2021. — Vol. 1, № 1. — P. 31.

Distribution of virus genetic variants SARS-CoV-2 in Minsk in february — may 2021

Bulda K. Yu.¹, Gasich E. L.¹, Kosko A. D.¹, Bunas A. S.¹, Kluyko N. L.²

¹*Republican Scientific and Practical Center of Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus;*

²*City Children's Infectious Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus*

The alpha variant (Pango classification B.1.1.7) of the SARS-CoV-2 virus was first detected in the southeast of England in September 2020 and by the end of December 2020 had become the dominant variant in the world. It has been classified by WHO experts as a variant of concern that,



due to additional mutations, has biological properties that increase contagiousness, pathogenicity and/or reduce the neutralizing activity of antibodies. Starting from 2020, studies have been carried out in the Republic of Belarus that have made it possible to study the molecular genetic diversity of SARS-CoV-2. The aim of the study was to determine the features of the distribution of the alpha variant (B.1.1.7) of SARS-CoV-2 in 2021 in Minsk. It is shown that the first cases of infection with the alpha variant in Minsk were registered in February 2021, the prevalence of which increased from 11.9 to 72.0 % from February to April. At the end of May, a sharp decrease in the proportion of the Alpha variant to 60.3 % was noted, which is associated with the emergence of a new variant of the SARS-CoV-2 virus — Delta.

Keywords: SARS-CoV-2 virus, alpha variant (B.1.1.7), RT-PCR, sequencing.

Поступила 21.06.2023

УДК 578.828НIV:615.2818(047.31)(476)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛЕЛЯ HLA-B*57:01 У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ (2018–2023 гг.)

Бунас А. С., Гасич Е. Л., Булда К. Ю., Коско А. Д.

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр
эпидемиологии и микробиологии», г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Наличие аллеля HLA-B*57:01 у пациентов с ВИЧ-инфекцией ассоциировано с высоким риском развития реакции гиперчувствительности к нуклеозидному ингибитору обратной транскриптазы ВИЧ-1 абакавиру. Распространенность данного аллеля может достигать 20 % в зависимости от популяции. Рутинное тестирование на наличие аллеля HLA-B*57:01 позволяет уменьшить частоту возникновения иммунологически опосредованной реакции гиперчувствительности к абакавиру, характеризующейся полиорганным поражением.

Целью настоящего исследования явилось определение распространенности аллеля HLA-B*57:01 среди пациентов с ВИЧ-инфекцией на территории Республики Беларусь за период 2018–2023 гг.

Исследование было проведено для 1368 пациентов, образцы цельной крови которых поступали из всех регионов Республики Беларусь в период с июня 2018 по апрель 2023 г. Было установлено, что распространенность аллеля HLA-B*57:01 в Республике Беларусь составила 6,7 %, что соответствует его встречаемости в странах Европы и СНГ.

Применение метода определения аллеля HLA-B*57:01 позволит снизить риск развития реакции гиперчувствительности при назначении лекарственного средства абакавир ВИЧ-инфицированным пациентам.

Ключевые слова: HLA-B*57, реакция гиперчувствительности, абакавир, ВИЧ-инфекция.

Введение. Абакавир является нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ-1, используемым в качестве средства высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-1 в сочетании с такими лекарственными средствами, как зидовудин, эмтрицитабин, тенофовир и ламивудин. Противовирусная активность препарата обусловлена фосфорилированием внутриклеточными ферментами с образованием

карбовиртрифосфата (аналог гуанозина). Карбовиртрифосфат конкурирует с природным субстратом фермента обратной транскриптазы ВИЧ-1, который включается в вирусную ДНК. После включения аналог нуклеозида терминирует удлинение цепи ДНК, тем самым предотвращая дальнейший синтез вирусной ДНК.

Большой проблемой для применения данного лекарственного средства является

опосредованная абакавиром реакция гиперчувствительности. У 1–8 % пациентов, начинающих терапию с применением схем, включающих абакавир, в течение первых 6 недель (в среднем 11 дней) может возникнуть реакция гиперчувствительности. Симптомом данной реакции является полиорганическое поражение, характеризующееся двумя или более клиническими проявлениями: сыпь, обычно в виде крапивницы; тошнота, рвота, диарея, боль в брюшной полости, язвы во рту; одышка, кашель, боль в горле, дистресс-синдром у взрослых; лихорадка, летаргия, недомогание, отеки, лимфаденопатия, артериальная гипотензия, конъюнктивит, анафилаксия; головная боль, парестезия, лимфопения; печеночная недостаточность; миалгия, артралгия, повышение уровня креатининфосфокиназы; повышение уровня креатинина, почечная недостаточность. При тяжелых реакциях могут возникнуть опасные для жизни кожные заболевания (синдром Стивенса — Джонсона и токсико-эпидермальный некролиз). При продолжении терапии состояние пациента усугубляется. Однако, как правило, после отмены абакавира данные симптомы исчезают. Считается, что реакция гиперчувствительности на абакавир сохраняется в течение всей жизни человека. Повторное введение абакавира сенсibilизированным индивидуумам может быть фатальным, по-видимому, из-за быстрой активации популяции Т-клеток памяти. Следовательно, абакавир противопоказан лицам с предшествующей реакцией гиперчувствительности к нему [1].

Гены *HLA* являются членами семейства генов главного комплекса гистосовместимости (МНС), которое включает в себя более 200 генов. Семейство МНС было разделено на три подгруппы в зависимости от структуры и функции кодируемых белков: класс I, класс II и класс III. Область класса I содержит гены, кодирующие молекулы HLA HLA-A, HLA-B и HLA-C. Эти молекулы экспрессируются на поверхности почти всех клеток и играют важную роль в презентации антигена. Важная роль молекул HLA класса I заключается в представлении пептидов иммунным клеткам (CD8+ Т-клеткам). Большинство из этих пептидов происходят от расщепления собственных клеточных белков. Однако в присутствии чужеродных пеп-

тидных фрагментов CD8+ Т-клетки распознают такие пептиды, как не «свои» и в последствии будут активированы для высвобождения воспалительных цитокинов и запуска иммунного ответа для удаления патогена [2]. Варианты HLA также были связаны с восприимчивостью к побочным лекарственным реакциям типа В.

HLA-B*57:01 (специфический аллель системы тканевой совместимости человека) значительно увеличивает частоту возникновения гиперчувствительности к абакавиру. Абакавир специфически связывается с белком HLA-B*57:01 в его лиганд-связывающем F-кармане, после чего происходит образование белкового комплекса, распознаваемого как чужеродный агент, что приводит к аутоиммунной активации CD8+ Т-клетками. Результатом этой аутоиммунной активации и является возникновение реакции гиперчувствительности к абакавиру. В 2008 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, США) рекомендовало проведение скрининга на наличие аллеля HLA-B*57:01 для всех пациентов перед назначением абакавира [3].

Взаимосвязь между HLA-B*57:01 и реакцией гиперчувствительности к абакавиру обширно изучалась в различных эпидемиологических исследованиях. Было обнаружено, что в разных этнических группах данный аллель встречается с различной частотой. Так, аллель является наиболее распространенным среди населения Северного Таиланда и Индии (до 20 %), Российской Федерации (5 %), а также присутствует, но менее распространен среди афроамериканцев и смешанного населения США и населения стран Ближнего Востока (2–3 %). HLA-B*57:01 редко встречается в гомогенных популяциях Южной Азии и Африки, в основном отсутствует в Японии и в некоторых африканских популяциях [4]. В странах Европы распространенность HLA-B*57:01 составляет от 1,53 % в Финляндии до 7,75 % в Швейцарии, а общая распространенность среди представителей европеоидной расы в этих странах составляет 6,49 % [5]. В соседних странах данный показатель составляет: от 2,5 до 6,0 % в Российской Федерации, в зависимости от региона и национальности включенных в исследование пациентов, и 5,5 % в Республике Польша [6].

Таким образом, важность проведения скрининга на наличие аллеля HLA-B*57:01 перед назначением абакавира варьирует в зависимости от популяции, также как его экономическая эффективность отличается в разных странах.

Цель работы — установить распространённость фармакогенетического маркера, аллеля главного комплекса гистосовместимости человека HLA-B*57:01 у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Республике Беларусь за период с 2018 по 2023 г.

Материалы и методы. Исследование проводили, используя образцы цельной крови пациентов с ВИЧ-инфекцией, полученные из разных регионов Республики Беларусь в период с июня 2018 г. по апрель 2023 г.

Взятие крови производили в специальную вакуумную систему типа Vacuett®. Для получения лейкоцитов проводилась реакция гемолиза с реагентов «ГЕМОЛИТИК» согласно инструкции производителя (производитель — Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация). Экстракцию ДНК человека из лейкоцитарного кольца осуществляли в соответствии с инструкцией по применению комплекта реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» (производитель — Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация).

Исследования на наличие аллеля HLA-B*57:01 выполняли согласно инструк-

ции по применению «Метод выявления аллеля 57:01 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека (HLA-B*57:01)» (регистрационный № 024-1221, утв. 10.06.2022, учреждение разработчик ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», Минск, Республика Беларусь) [7].

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведения исследования наличие аллеля HLA-B*57:01 определено у 1368 пациентов с положительным ВИЧ-статусом, проживающих в разных регионах Республики Беларусь.

Эпидемиологическая характеристика исследуемой выборки. Среди пациентов, включенных в исследование, 588 (43,0 ± 1,3 %) пациентов были женского пола, 780 (57,0 ± 1,3 %) — мужского. Наибольшее количество образцов — 82,1 ± 1,0 % поступило из Минской области. Средний возраст пациентов составил 41 год, при этом от пациентов младше 18 лет поступило 67 (4,9 ± 0,6 %) образцов, от пациентов из возрастной группы 18–25 лет — 35 (2,6 ± 0,4 %) образцов, 244 (17,8 ± 1,0 %) образца было получено от пациентов возраста от 26 до 35 лет, 627 образцов (45,8 ± 1,3 %) — от пациентов 36–45 лет и 395 образцов (28,9 ± 1,2 %) — от пациентов старше 45 лет. Количество образцов, полученных из каждого региона, а также половозрастная структура выборки пациентов с ВИЧ-инфекцией, включенных в исследование, указаны в таблице 1.

Таблица 1 — Половозрастная характеристика выборки пациентов с ВИЧ-инфекцией

Административно-территориальная единица	Женщины		Мужчины		Всего	
	Абсолютное число	Средний возраст, лет	Абсолютное число	Средний возраст, лет	Абсолютное число	Средний возраст, лет
Брестская обл.	7	26,6	8	28,0	15	27,3
Витебская обл.	—	—	2	12,5	2	12,5
Гомельская обл.	34	35,4	36	37,3	70	36,4
Гродненская обл.	5	35,2	5	38,6	10	36,9
г. Минск	52	33,3	78	31,3	130	32,3
Минская обл.	484	41,4	639	42,2	1123	41,8
Могилевская обл.	6	40,5	12	23,4	18	31,9
Итого	588	35,4	780	30,5	1368	30,4

Результаты исследования распространенности аллеля HLA-B*57:01 в популяции ВИЧ-инфицированных пациентов. Для определения наличия аллеля HLA-B*57:01 был использован метод гнездовой ПЦР с последующей электрофоретической детекцией. С учетом низкой встречаемости аллеля HLA-B*57:01 в популяции и для повышения специфичности результатов исследования, электрофоретическую детекцию продукта амплификации проводили дважды — после первого и второго раундов ПЦР. После первого раунда ПЦР в агарозном геле могут присутствовать фрагменты ДНК двух размеров: фрагмент LOXL-1 размером 444 пар нуклеотидов, выступающий в качестве вну-

треннего контроля и должен выявляться во всех исследуемых образцах. При получении второго фрагмента 262 пар нуклеотидов, который соответствует ампликону искомого маркера — аллеля HLA-B*57:01 (рисунок 1 [1]). Для подтверждения принадлежности данного аллеля к варианту HLA-B*57:01:01 проводится второй раунд амплификации с продуктом первой ПЦР для всех образцов, в которых были обнаружены оба фрагмента. В случае обнаружения методом электрофоретической детекции продукта второго раунда третьего фрагмента ДНК размером 96 пар нуклеотидов, то получали подтверждение наличия фрагмент HLA-B*57:01:01 (рисунок 1[2]).

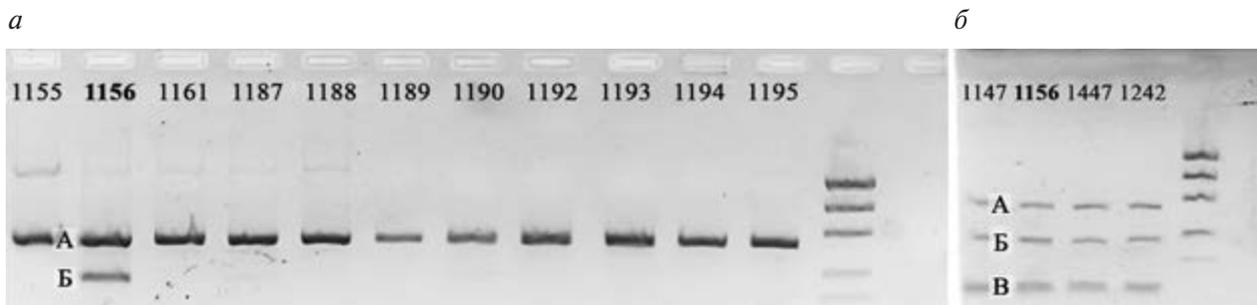


Рисунок 1 — Результаты электрофоретической детекции 1-го и 2-го раундов ПЦР:
а — электрофоретическая детекция первого раунда ПЦР; *б* — электрофоретическая детекция второго раунда ПЦР; А — фрагмент LOXL-1 размером 444 bp; Б — фрагмент HLA-B*57:01 размером 262 bp; В — фрагмент HLA-B*57:01:01 размер 94 bp

Для выявления однонуклеотидных полиморфизмов также был разработан метод, основанный на выявлении однонуклеотидных полиморфизмов, что позволяет отличить вариант HLA-B*57:01:01 от остальных вариантов аллеля HLA-B*57:01. Исследования проводили методом ПЦР в режиме реального времени. Специфичность полученных результатов была подтверждена анализом нуклеотидных последовательностей положительных и отрицательных образцов, секвенированных Сэнгеру. Данный метод более быстрый, менее трудоемкий по сравнению с методом, основанным на «гнездовой» ПЦР с электрофоретической детекцией. В качестве внутреннего контроля, указывающего на успешную экстракцию ДНК и проведение ПЦР, использовали ген РНКазы Р человека. Внутренний контроль учитывали по флуоресценции по каналу FAM. Детекцию аллеля HLA-B*57:01 осуществляли по каналу HEX. В ходе проведения анализа ам-

плификация внутреннего контрольного образца (флуоресценция по каналу FAM) указывала на успешную экстракцию ДНК и проведение ПЦР. Наличие кривых флуоресценции сразу по двум каналам детекции (FAM и HEX) указывало на наличие аллеля HLA-B*57:01 (рисунок 2).

Результаты типирования аллеля HLA-B*57:01 в выборке, включающей 1368 образцов, полученных из регионов страны, показали следующее. Фармакогенетический маркер, аллель 57:01 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека, был выявлен в 92 исследуемых образцах, что составило $6,7 \pm 0,7 \%$. Результаты представлены на рисунке 3. В целом частота встречаемости аллеля HLA-B*57:01 в регионах варьировала от $5,7 \pm 2,8 \%$ ($n = 4$) в Гомельской области до $7,0 \pm 0,8 \%$ ($n = 79$) в Минской области, но статистически значимых различий не обнаружено ($p > 0,02$).

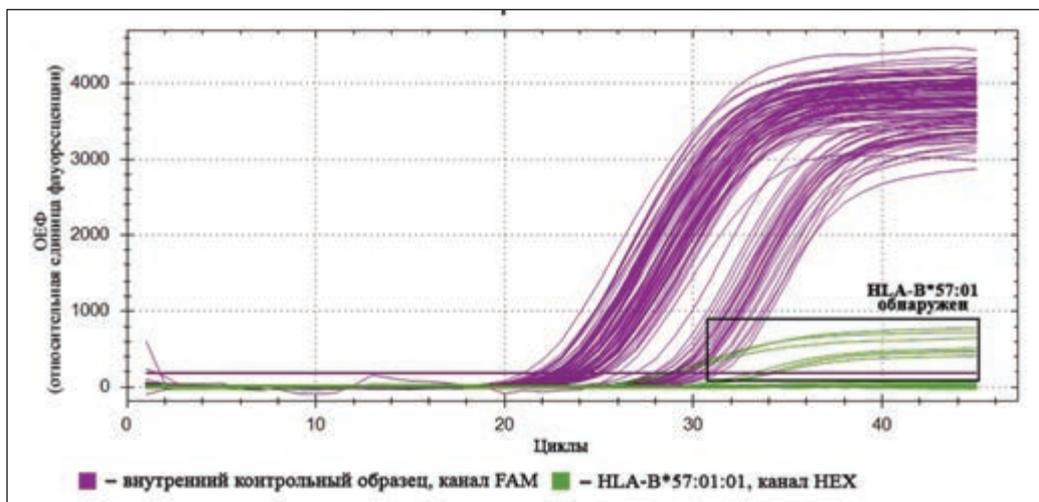


Рисунок 2 — Результаты исследования аллеля HLA-B*57:01 методом ПЦР в режиме реального времени

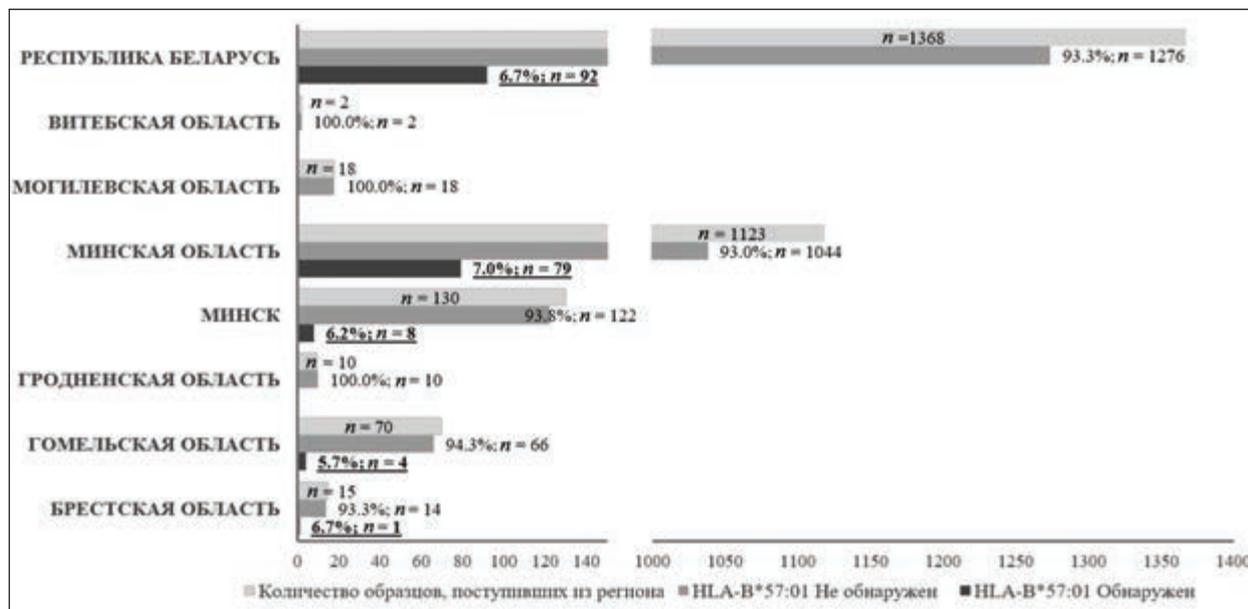


Рисунок 3 — Частота выявления аллеля HLA-B*57:01 в Республике Беларусь и регионах

Согласно клиническим данным, из 92 пациентов, у которых был выявлен аллель HLA-B*57:01, 36 ($39,1 \pm 5,1$ %), получали абакавир в качестве лекарственного средства первого ряда антиретровирусной терапии ВИЧ-1. У 12 пациентов ($13,0 \pm 3,5$ %), принимавших абакавир, зарегистрированы нежелательные побочные реакции, у 10 ($10,9 \pm 3,2$ %) возникла реакция гиперчувствительности. В отношении четырех пациентов было принято решение об изменении схемы антиретровирусной терапии и исключении из нее лекарственного средства абакавир.

Заключение. В Республиканском научно-практическом центре эпидемиологии и микробиологии был разработан и внедрен метод выявления фармакогенетического маркера, аллеля 57:01 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека (HLA-B*57:01). Применение метода в практике здравоохранения позволяет подобрать эффективную схему антиретровирусной терапии для пациентов с ВИЧ-инфекцией и снизить частоту развития побочных реакций, связанных с данным препаратом, в том числе и реакции гиперчувствительности. Проведение такого теста является обязательным

условием перед назначением лечения. Лекарственное средство абакавир входит в схемы первой линии антиретровирусной терапии и производители указывают о необходимости предварительного выявления фармакогенетического маркера, аллеля 57:01 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека при назначении абакавир-содержащих лекарственных средств в инструкции по применению препарата.

Результаты исследования показали, что распространенность фармакогенетического маркера — аллеля 57:01 локуса В — главного комплекса гистосовместимости человека в

Республике Беларусь составила 6,7 %, что в целом соответствует данным о его распространенности в странах Европы — от 1,53 (Финляндия) до 7,75 % (Швейцария) в зависимости от страны. Стоит отметить, что согласно приведенным данным, при общей распространенности аллеля HLA-B*57:01 в 4,98 %, распространенность аллеля HLA-B*57:01 была выше среди белого населения (6,49 %) и значительно ниже среди темнокожего населения (0,39 %) [5]. В соседних странах данный показатель составил 5,0 и 5,5 % для Российской Федерации и Республики Польша соответственно [6].

Список цитированных источников

1. Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire / P. T. Illing [et al.] // *Nature*. — 2012. — Vol. 486, № 7404. — P. 554–558.
2. Human Leukocyte Antigen Class I-Restricted Activation of CD8+ T Cells Provides the Immunogenetic Basis of a Systemic Drug Hypersensitivity / D. Chessman [et al.] // *Immunity*. — 2008. — Vol. 28, № 6. — P. 822–832.
3. GlaxoSmithKline. ZIAGEN. Highlights of Prescribing Information [Electronic resource] / GlaxoSmithKline. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/020977s017,020978s0201bl.pdf. — Дата доступа: 15.03.2023.
4. Illing, P. T. The role of HLA genes in pharmacogenomics: unravelling HLA associated adverse drug reactions / P. T. Illing, A. W. Purcell, J. McCluskey // *Immunogenetics*. — 2017. — Vol. 69, № 8. — P. 617–630.
5. An epidemiologic study to determine the prevalence of the HLA-B*5701 allele among HIV-positive patients in Europe / C. Orkin [et al.] // *Pharmacogenet Genomics*. — 2010. — Vol. 20, № 5. — P. 307–314.
6. Influence of HLA-B*5701 on 20 year survival rate among patients living with HIV / B. J. Aksak-Was [et al.] // *PLOS ONE*. — 2021. — Vol. 16, № 8. — P. e0255834.
7. Инструкция по применению «Метод выявления аллеля 57:01 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека (HLA-B*57:01)»: утв. М-вом здравоохранения Республики Беларусь 10.06.2022, № 024-1221. — Минск: Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, 2022. — 9 с.

HLA-B*57:01 allele prevalence in patients with HIV-1 in the Republic of Belarus (2018–2023)

Bunas A. S., Gasich E. L., Bulda K. Y, Kosko A. D.

*Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology,
Minsk, Republic of Belarus*

The presence of the HLA-B*57:01 allele in patients with HIV infection is associated with a high risk of developing a hypersensitivity reaction to the HIV-1 nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. Routine testing for the presence this allele can reduce the incidence of a hypersensitivity reaction. The aim of this study was to determine the prevalence of the HLA-B*57:01 allele among patients with HIV infection in the Republic of Belarus for the period 2018–2023. The prevalence of this allele in the Republic of Belarus was 6.7 %. 39.1 % of patients in whom the HLA-B*57:01 allele was detected were taking abacavir as one of the first-line antiretroviral therapy drugs.

Keywords: HLA-B*57, hypersensitivity reaction, abacavir, HIV infection.

Поступила 19.06.2023



УДК 615.015.8:577.18

ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ ШТАММОВ ACINETOBACTER BAUMANNII К АНТИБИОТИКАМ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Буткевич В. В.¹, Жаворонок С. В.^{1,3}, Залуцкая О. М.², Зайцева В. Н.³,
Филонюк В. А.¹, Николенко Е. Н.², Анисько Л. А.^{1,3}

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр
пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Республика Беларусь;

³Учреждение здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В период пандемии COVID-19 были опубликованы результаты различных исследований по всему миру, которые были посвящены актуальному направлению — изучению антибиотикорезистентных штаммов грамотрицательных бактерий, где одним из ведущих микроорганизмов является *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*).

Количество резистентных штаммов *A. baumannii* к карбапенемам в 2022 г. увеличилось для имипенема — $87,2 \pm 3,79$ % и меропенема — $85,9 \pm 3,94$ % по сравнению с 2019 г. для имипенема — $68,2 \pm 5,86$ % и меропенема — $70,1 \pm 5,76$ %. Доля резистентных клинических штаммов *A. baumannii* к карбапенемам выросла в 2022 г. в период COVID-19. Выявлен высокий уровень резистентности штаммов *A. baumannii* к колистину, где штаммы *A. baumannii* в период 2019–2021 гг. имели показатель резистентности 100 %.

Целью исследования было провести сравнительный анализ устойчивости среди выделенных от пациентов клинических штаммов *A. baumannii*. В исследовании участвовало 197 штаммов *A. baumannii*, которые были выделены в период 2019–2022 гг. из биологического материала (кровь, мокрота, моча) на фоне положительного ПЦР теста на COVID-19.

Ключевые слова: *Acinetobacter baumannii*, резистентность, COVID-19.

Введение. Пандемия (COVID-19) вызвала большие проблемы для системы здравоохранения во всем мире. Согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по состоянию на 30 октября 2022 г. в мире было зарегистрировано 627 млн подтвержденных случаев и 6,5 млн смертей от COVID-19 [1]. На фоне сложившейся ситуации значительная часть смертей была обусловлена бактериальными осложнениями в основном представителями грамотрицательных бактерий с множественной устойчивостью и панрезистентностью к антибиотикам.

В начале 2022 г. был опубликован большой систематический анализ в журнале *Lancet* по бактериальной устойчивости к противомикробным препаратам, данные были представлены из 204 стран мира. В

первую пятерку вошли такие клинически значимые бактерии, как *A. baumannii*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*. Все они были причиной более 250 тыс. смертей, связанных с антибиотикорезистентностью. *A. baumannii* в 2019 г. занимала 4-е место по устойчивости к противомикробным препаратам [2].

При оказании медицинской помощи пациентам в отделениях различного профиля серьезную проблему доставляют грамотрицательные бактерии, особенно это касается отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Из всех видов *Acinetobacter* наиболее важным оппортунистическим патогеном является *A. baumannii*, входящий в 1-ю категорию по значимости согласно ВОЗ, его также внесли в сокращенную группу «ESKAPE» (*E. coli*, *S. aureus*,

K. pneumoniae, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus spp.*). Поэтому Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) относит *A. baumannii* к патогенам, которые подлежат эпиднадзору из-за быстрого распространения в лечебных учреждениях (ЛУ). В Республике Беларусь, по данным CAESAR, в 2018 г. больше всего штаммов *A. baumannii* приходилось на отделения ОРИТ и хирургии [3].

Исследование, которое провели среди медицинских работников отделений интенсивной терапии медицинского центра третичной медицинской помощи, показало, что 30,3 % случаев распространения и передачи штаммов *A. baumannii* выявлено от рук медицинского персонала пациенту. Также была определена множественная резистентность среди исследуемых штаммов *A. baumannii*, где из 77 штаммов 69 (90 %) обладали множественной устойчивостью [4].

Распространение *A. baumannii* с множественной устойчивостью к антимикробным препаратам связано не только с медицинским персоналом, но и с профилактическим назначением эмпирической антибиотикотерапии, которая не всегда являлась целесообразной и это потенциально увеличивало риск развития устойчивых форм микроорганизмов.

Цель работы — провести сравнительный анализ резистентности к антибиотикам клинических изолятов *A. baumannii*, которые вызвали вторичные бактериальные инфекции у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование резистентности клинических изолятов *A. baumannii*, которые были выделены от госпитализированных пациентов с COVID-19, осложненным вторичной бактериальной инфекцией, Республиканского научно-практического центра пульмонологии и фтизиатрии и УЗ «Городская клиническая инфекционная больница», направленных из различных регионов Республики Беларусь в период с 2019 по 2022 г. Микробиологические данные получены из лабораторной информационной системы. Была проанализирована резистентность по антибиотикограммам 163 клинических изолятов *A. baumannii*.

Для установления видовой принадлежности 34 клинических изолятов *A. baumannii* идентификацию выполняли методом постановки биохимических тестов, а также с использованием идентификационных карт GN (идентификация ферментирующих и неферментирующих грамотрицательных бактерий) на микробиологическом анализаторе Vitek 2 Compact (BioMerieux, Франция).

Проанализирована устойчивость клинических изолятов *A. baumannii* к антибиотикам за 4 года — 2019 г. (до коронавирусной инфекции), 2020-й, 2021-й и 2022 г. Все штаммы выделены из биологического материала (кровь, мокрота, моча) на фоне положительного ПЦР-теста на COVID-19, из них 61,4 % были выделены из мокроты, 22,3 % — из крови и 16,2 % — из мочи. Результаты представлены на рисунке.

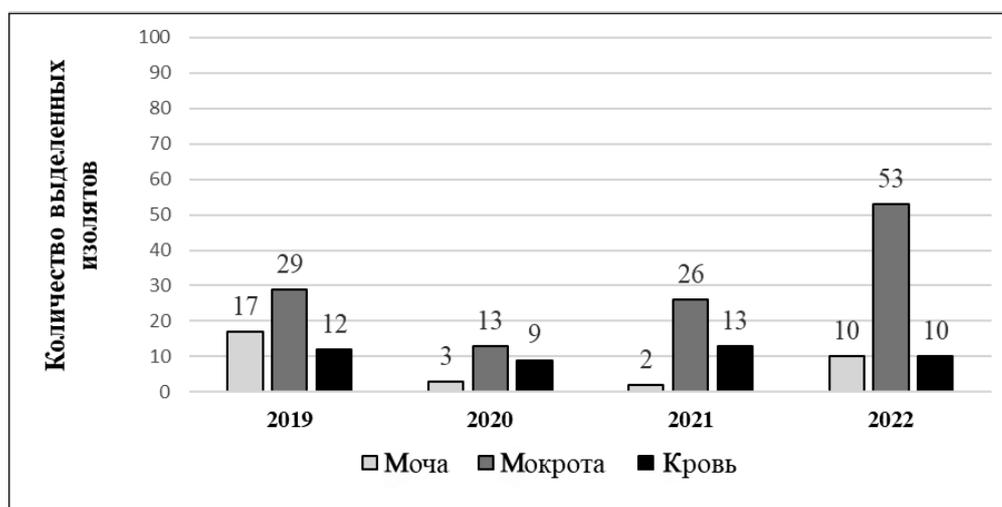


Рисунок — Выделенные клинические изоляты *A. baumannii* за 2019–2022 гг.

Результаты и их обсуждение. Необходимо учитывать, что *A. baumannii* обладает природной резистентностью к аминопенициллинам, фосфомицину и эртапенему, поэтому

данные антибиотики анализироваться не будут. Анализ полученных результатов по устойчивости (по годам) представлен в таблице.

Таблица — Показатели устойчивости клинических изолятов *A. baumannii* к антибиотикам, выделенным от пациентов с COVID-19 за 2019-й, 2020-й, 2021-й и 2022 г.

Антибиотик	Устойчивость (% ± m)							
	2019 г.		2020 г.		2021 г.		2022 г.	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Амикацин	41	64,1 ± 6,0	22	88,0 ± 6,50	35	85,4 ± 5,52	60	76,9 ± 4,77
Гентамицин	46	74,2 ± 5,56	19	76,0 ± 8,54	34	82,9 ± 5,88	29	50,0 ± 6,57
Тобрамицин	26	76,5 ± 7,27	16	72,7 ± 9,49	33	80,5 ± 6,19	—	—
Имипенем	43	68,2 ± 5,86	21	87,5 ± 6,75	32	82,1 ± 6,15	68	87,2 ± 3,79
Меропенем	44	70,1 ± 5,76	21	87,5 ± 6,75	33	82,5 ± 6,01	67	85,9 ± 3,94
Колистин	14	100,0 ± 0,00	3	100,0 ± 0,00	3	100,0 ± 0,00	12	50,0 ± 10,21
Триметоприм/ сульфаметоксазол	48	77,4 ± 5,31	23	92,0 ± 5,43	30	76,9 ± 6,75	29	85,3 ± 6,37
Ципрофлоксацин	53	82,8 ± 4,72	24	96,0 ± 3,92	34	82,9 ± 5,88	62	95,4 ± 2,60
Левифлоксацин	52	98,1 ± 1,87	21	95,4 ± 4,44	34	82,9 ± 5,88	75	96,2 ± 2,18
Цефепим	—	—	—	—	—	—	21	60,0 ± 8,28

Резистентность штаммов *A. baumannii* к аминогликозидам увеличилась в 2021 г. по сравнению с 2019 г. Таким образом, резистентность штаммов *A. baumannii* к амикацину была в 2019 г. — 64,1 ± 6,0 %, в 2021 г. — 85,4 ± 5,52 %, а в 2022 г. составила 76,9 ± 4,77 %. Резистентность штаммов *A. baumannii* к гентамицину имела показатели: в 2019 г. — 74,2 ± 5,56 %, в 2021 г. — 76,0 ± 8,54 %, а в 2022 г. он снизился до 50,0 ± 6,57 %.

Количество резистентных штаммов *A. baumannii* к карбапенемам в 2022 г. увеличилось для имипенема — 87,2 ± 3,79 % и меропенема — 85,9 ± 3,94 % по сравнению с 2019 г. для имипенема — 68,2 ± 5,86 % и меропенема — 70,1 ± 5,76 %. Доля резистентных клинических штаммов *A. baumannii* к карбапенемам выросла в 2022 г. в период COVID-19.

Полученные экспериментальные данные согласуются с результатами других проведенных исследований, анализирующих частоту резистентности среди клинических изолятов. В проведенном исследовании в 2020 г. в г. Ухань была проанализирована этиологическая структура 159 клинических изолятов, выделенных от 102 пациентов с COVID-19, где 136 (85,5 %) штаммов были грамотрицательными бактериями. По коли-

честву выделения основными возбудителями были *A. baumannii* — 35,8 %, *K. pneumoniae* — 30,8 % и *Stenotrophomonas maltophilia* — 6,3 %. Уровни резистентности выделенных штаммов *A. baumannii* к карбапенемам — меропенему и имипенему — составили по 91,2 %. Резистентность штаммов *A. baumannii* составила для аминогликозидов: амикацина, гентамицина и тобрамицина — 84,2, 91,2 и 87,7 % соответственно. Диапазон резистентности к «защищенным» антибиотикам был 77,4 ± 5,31 % — 85,3 ± 6,37 % [5].

По результатам авторов другого исследования значительная доля штаммов *A. baumannii* являлась карбапенем-резистентными и обладала множественной лекарственной устойчивостью. Показатели резистентности к карбапенемам в некоторых странах превышают 90 %, при этом смертность от наиболее распространенных инфекций, таких как госпитальная пневмония, сепсис, бактериемия, приближается к 60 % [6].

Принимая во внимание актуальность рассматриваемой проблемы, важными данными являются результаты, полученные в ходе отечественных исследований. В Республике Беларусь в г. Минске провели исследование, проанализировав информацию

53 карбапенем-резистентных штаммов *A. baumannii* к карбапенемам за период 2011–2014 г. Чаще всего штаммы *A. baumannii* выделялись от пациентов ОРВИ. Полученные результаты резистентности штаммов *A. baumannii* были для имипенема — 75,2 %, меропенема — 79,4 % и дорипенема — 77,7 %) [7].

Группа полимиксинов, а именно колистин, вызывает значительный интерес в лечении заболеваний, вызванных бактериями с множественной и панрезистентностью. Следовательно, изучение чувствительности патогенов к данной группе антибиотиков имеет важное значение для рациональной терапии инфекционных заболеваний. Мы проанализировали резистентность штаммов *A. baumannii* к колистину на протяжении всего периода 2019–2021 гг., где все исследованные штаммы были 100 % устойчивы и только в 2022 г. устойчивость снизилась до $50,0 \pm 10,21$ % (см. таблицу). Возможно, это связано с заменой данного антибиотика на другой, так как колистин является очень токсичным антибиотиком для почек.

По результатам нашего исследования нами была установлена резистентность штаммов *A. baumannii* к фторхинолонам. На протяжении всего изучаемого периода 2019–2022 гг. доля резистентных штаммов *A. baumannii* была на высоком уровне, а в 2022 г. резистентность составила к ципрофлоксацину — $95,4 \pm 2,60$ % и левофлоксацину — $96,2 \pm 2,18$ % (см. таблицу).

На сегодняшний день *A. baumannii* превратился в важный госпитальный патоген,

который активно противостоит к высыханию, дезинфицирующим средствам и основным противомикробным препаратам.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о широком распространении резистентности среди штаммов *A. baumannii* к большинству используемых антибиотиков особенно к карбапенемам и колистину. Вызывает настороженность нарастание резистентности к карбапенемам, которые наиболее часто используются в антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19 на фоне бактериальных осложнений. По результатам исследования резистентности штаммов *A. baumannii* можно сделать вывод о малоэффективности карбапенемов для данного контингента пациентов, так как в 2022 г. резистентность увеличилась для имипенема — $87,2 \pm 3,79$ % и меропенема — $85,9 \pm 3,94$ % по сравнению с 2019 г. для имипенема — $68,2 \pm 5,86$ % и меропенема — $70,1 \pm 5,76$ %. Обращает на себя внимание и колистин препарат «последнего резерва», где штаммы *A. baumannii* в период 2019–2021 гг. имели показатель резистентности 100 %. В свою очередь нами также установлено увеличение резистентности штаммов *A. baumannii* к фторхинолонам.

Необходимо использовать разные возможности постоянного мониторинга резистентности для получения новых данных об основных возбудителях вторичных бактериальных инфекций, а также проводить корректировку и разработку рекомендаций для эмпирической антибиотикотерапии.

Список цитированных источников

1. Advice for the public: Coronavirus disease (COVID-19) [Electronic resource]. — Mode of access: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---2-november-2022>. — Date of access: 16.05.2023.
2. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis / Christopher J. L. Murray [et al.] // *Lancet*. — 2022. — № 399. — P. 629–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
3. Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии в Европе. CAESAR практическое пособие. Версия 3.0 2019 г. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://iris.who.int/handle/10665/359083>. — Дата доступа: 16.05.2023.
4. Factors leading to transmission risk of *Acinetobacter baumannii* / Kerri A. Thom [et al.] // *Crit Care Med*. — 2017. — Jul. — № 45 (7). — P. e633–e639. DOI:10.1097/CCM.0000000000002318.
5. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis / J. Li [et al.] // *Antimicrob Resist Infect Control*. — 2020. — № 9. — P. 153. DOI:10.1186/s13756-020-00819-1.
6. Isler, B. New Treatment Options against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections / B. Isler, Y. Doi, R. A. Bonomo, D. L. Paterson // *Antimicrob Agents Chemother*. — 2018. — № 63 (1). — P. e01110–18. DOI: 10.1128/AAC.01110-18.



7. Эпидемиологическая характеристика карбапенем-резистентных штаммов *A.baumannii*, циркулирующих на территории Республики Беларусь [Электронный ресурс] / А. А. Ботян [и др.] // Состояние и тенденции развития лабораторной диагностики инфекционных болезней в современных условиях : материалы II Национального конгресса бактериологов (опубл. в : Инфекция и иммунитет. — 2016. — Т. 6, № 3. — С. 243). — Режим доступа: <http://iimmun.ru/iimm/article/download/424/294>. — Дата доступа: 16.05.2023.

The problem of resistance of acinetobacter baumannii strains to antibiotics in patients with COVID-19

*Butkevich V.¹, Zhavoronok S.^{1,3}, Zahuckaya O.², Zaitseva V.³, Filonyk V.¹,
Nikolenko E.², Anisko L.^{1,3}*

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

*²Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology,
Minsk, Republic of Belarus;*

³City Clinical Hospital of Infectious Diseases, Minsk, Republic of Belarus

During the COVID-19 pandemic, the results of various studies around the world were published, which were devoted to the current direction of studying antibiotic-resistant strains of gram-negative bacteria, where *A. baumannii* is one of the leading microorganisms.

The number of resistant strains of *A. baumannii* to carbapenems in 2022 increased for imipenem — $87,2 \pm 3,79$ % and meropenem — $85,9 \pm 3,94$ % compared to 2019 for imipenem — $68,2 \pm 5,86$ % and meropenem — $70,1 \pm 5,76$ %. The proportion of clinical *A. baumannii* strains resistant to carbapenems increased in 2022 during the COVID-19 period. A high level of resistance of *A. baumannii* strains to colistin was revealed, where *A. baumannii* strains in the period 2019–2021 had a resistance rate of 100 %.

The aim of the study was to conduct a comparative analysis of resistance among clinical strains of *A. baumannii* isolated from patients. The study involved 197 strains of *A. baumannii*, which were isolated in the period 2019–2022 from biological material (blood, sputum, urine) against the background of a positive PCR test for COVID-19.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, resistance, COVID-19.

Поступила 27.07.2023

УДК 613.955:371.7

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА УЧАЩИХСЯ 10–11-х КЛАССОВ

Лузик Е. О., Коледа А. Г., Сидукова О. Л., Янковская Н. Г.

*Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия
последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Период получения образования выступает значимым фактором риска, способствующим формированию функциональных нарушений и появлению патологических состояний. К моменту получения общего среднего образования две трети учащихся имеют хронические заболевания в анамнезе.

Проведена гигиеническая оценка организации образовательного процесса у 108 учащихся 10–11-х классов г. Минска. Установлены нарушения санитарно-гигиенических требований по наполняемости учебных классов, составлению расписания занятий учебных и факультативных занятий без учета трудности и утомительности учебных предметов. Полученные результаты использованы для разработки метода гигиенической оценки организации образовательного процесса в учреждениях общего среднего образования (УОСО).

Ключевые слова: учебный процесс, расписание занятий, режим дня, группы здоровья, самочувствие, активность, настроение.

Введение. В настоящее время сохраняется отрицательная динамика показателей здоровья детей и подростков, отмечается стабильно низкое число практически здоровых детей, растет количество учащихся, страдающих хронической патологией. Учебная деятельность является постоянно действующим, систематичным и длительным фактором риска, определяющим здоровье в период получения общего среднего образования. Даже самые минимальные нарушения гигиенических требований в УОСО имеют способность накапливаться, действуя ежечасно и ежедневно на протяжении всего периода обучения [1], и сопровождаются нарушениями соматического, психического, физического и репродуктивного здоровья [2]. Основное противоречие, вызывающее негативные тенденции в процессе обучения в состоянии здоровья, заключается в проблеме усвоения знаний в ограниченные сроки. Обучение в школе нередко приводит к перегрузкам, превращая учебную деятельность в фактор риска для здоровья детей и подростков.

Учащиеся 10–11-х классов являются особой группой риска, поскольку в данный период происходит активная подготовка к поступлению в высшие учебные заведения, что определяет дополнительную образовательную нагрузку. Данный фактор в совокупности с недостаточной двигательной активностью, значительными психоэмоциональными нагрузками, нарушениями длительности ночного сна, режима и структуры потребления продуктов питания оказывают негативное влияние на состояние здоровья подростков, заканчивающих УОСО. Поскольку организация обучения в учреждениях образования является управляемым фактором риска, актуальным является изучение организации образовательного процесса и особенностей состояния здоровья учащихся для разработки целенаправленных профилактических мероприятий.

Цель работы — дать гигиеническую оценку организации образовательного процесса учащихся 10–11-х классов для разработки мероприятий, направленных на сохранение здоровья подростков в период получения среднего образования.

Задачи, которые ставились и решались в процессе исследования:

1. Оценить санитарно-гигиенические требования по наполняемости учебных классов, режиму занятий, составлению расписания учебных и факультативных занятий.
2. Изучить психоэмоциональное состояние учащихся 10–11-х классов с использованием опросника САН.
3. Провести анализ состояния здоровья учащихся 10–11-х классов г. Минска.
4. Разработать мероприятия, направленные на сохранение здоровья подростков в период получения среднего образования.

Материалы и методы. Исследования выполнены на базе школы и гимназии г. Минска в рамках выполнения задания 01.10. «Разработать и внедрить метод гигиенической оценки организации образовательного процесса в учреждениях общего среднего образования» подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» (№ госрегистрации НИОКТР 20191603). Для обеспечения репрезентативности исследования критерием выбора УОСО явилась типичность данных учреждений для системы общего среднего образования республики. Исследования выполнены на основании разрешения Комитета по образованию Мингорисполкома (исх. 6-8-03/71-802 от 24.07.2019 г.), разрешения комитета по биоэтике ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (протокол № 4 от 31.10.2019 г.), информированных согласий родителей.

Всего обследовано 108 учащихся 10–11-х классов в возрасте от 16 лет 1 месяца до

17 лет 5 месяцев. Исследование предусматривало ретроспективный и проспективный этапы. Ретроспективный этап представлял собой тщательный сбор жалоб у детей, выкопировку данных о перенесенных заболеваниях из медицинской справки о состоянии здоровья (форма 1 здр/у-10) и выписок из историй развития ребенка (форма № 112/у) [3]. Для исследования особенностей психоэмоционального состояния учащихся 10–11-х классов был использован опросник САН (самочувствие, активность, настроение) [4].

Для гигиенической оценки образовательного процесса была проведена выкопировка расписания учащихся 10–11-х классов за 2019/2020 учебный год. Сформирована информационная база данных. Изучались расписание звонков, учебных занятий и распределение учебной нагрузки в течение недели в 10–11-х классах. Всего проанализировано 10 расписаний учебных занятий за I и II полугодие в школе и гимназии. Интерпретация результатов осуществлялась в соответствии с действующими нормативными правовыми актами [5, 6]. Для изучения субъективной оценки учащимися организации образовательного процесса в УОСО проведено анонимное анкетирование 108 учащихся 10–11-х классов (60 гимназистов, 48 школьников) с использованием разработанной ранее анкеты.

Для обработки полученных результатов сформирована база данных, которая подвергнута статистической обработке на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0 for Windows. Оценка статистической значимости различий между группами осуществлялась методами непараметрической статистики (Pearson Chi-square). За критический уровень значимости было принято значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В современных условиях внутришкольная среда рассматривается как динамическая многокомпонентная система, включающая в себя ряд физических, химических, психосоциальных и других факторов, под воздействием которых учащиеся находятся в течение 11 лет более 70 % дневного времени, что требует формирования школьной среды в гармонии с возможностями детского организма. При гигиенической оценке организации образова-

тельного процесса в 10–11-х классах установлено, что 68,5 % учащихся занимаются в условиях превышения рекомендуемых требований к наполняемости учебных классов (один класс школы и два класса гимназии). Следствием избыточной наполняемости учебных классов является снижение площади на одного учащегося в учебных помещениях, повышение температуры и влажности, бактериальной загрязненности, увеличение содержания органических веществ, ухудшение ионного состава воздуха, что резко изменяет самочувствие и настроение учащихся, способствует быстрому развитию утомления. К концу учебного дня в учебных помещениях температура воздуха может повышаться на 5–6 °С, более чем в три раза могут возрастать концентрация углекислоты и содержание органических веществ. В сочетании с изменениями физических свойств воздуха это придает помещениям специфичный запах и вызывает у учащихся ряд субъективных расстройств.

Одним из ведущих элементов организации образовательного процесса является режим учебных занятий. Рациональный, соответствующий возрастным особенностям учащихся, режим позволяет чередовать различные виды деятельности, обеспечить оптимальную двигательную активность, полноценный отдых, способствует поддержанию работоспособности на высоком уровне. При оценке расписания звонков как в гимназии, так и в школе нарушений санитарно-гигиенических требований к режиму занятий не установлено [5, 6]. Занятия для учащихся 10–11-х классов проводятся в первую смену. В гимназии в первую смену занятия начинаются в 9:00 и заканчиваются в 15:40 (7-й урок). В школе начало занятий в 8:30, что в принципе допустимо (оптимальным является начало занятий в 9:00) и окончание — в 15:10 (7-й урок). Продолжительность учебного занятия во всех проанализированных классах 45 мин, минимальная продолжительность перерыва 10 мин, для организации горячего питания и двигательной активности в обследованных учреждениях организованы перерывы продолжительностью 15 мин (в гимназии — 5 перерывов, в школе — 3 перерыва).

Для поддержания работоспособности на высоком уровне во время учебных занятий

важным является не только соблюдение продолжительности перерывов, но и правильная их организация. Согласно ответам учащихся 10–11-х классов на школьных перерывах 23,1 % повторяют материал следующего урока, 6,4 % делают домашнее задание. Установлены статистически значимые различия в особенностях деятельности во время школьных перемен в зависимости от года обучения. В 11-х классах 25,8 % учащихся во время перерывов повторяют материал следующего урока (в 10-х классах таких 20,6 %). При этом 8,8 % десятиклассников делают домашнее задание (в 11-м классе таких детей лишь 3,2 %) ($\chi^2 = 74,1742$, $p = 0,000013$). Большинство подростков (63,8 %) на школьных перерывах общаются с другими учащимися. Среди других видов деятельности учащиеся отмечают, что гуляют по школе, читают, ничего не делают. В единичных случаях, согласно ответам, учащиеся во время перерыва ходят в буфет, в спортзал, помогают в организации школьных мероприятий.

Как в школе, так и в гимназии образовательный процесс на III ступени обучения организован в режиме шестидневной школьной недели, включающей пятидневную учебную неделю и один день недели для проведения с учащимися спортивно-массовых, физкультурно-оздоровительных, иных воспитательных мероприятий. При анализе расписания занятий учащихся 10–11-х классов

нарушений санитарно-гигиенических требований по объему учебной нагрузки, в соответствии с типовым учебным планом учреждений общего среднего образования, превышений максимальной учебной нагрузки не выявлено.

В учреждениях образования в процессе обучения активно применяется такая форма обучения, как факультативные занятия, которые являются добровольными для посещения и имеют своей целью углубление знаний учащихся по изучаемому предмету, развитие интересов и способностей к предмету, овладение методами изучаемой науки, реализацию межпредметных связей. В соответствии с гигиеническими регламентами факультативные занятия должны проводиться в дни с наименьшим количеством обязательных учебных занятий, что установлено у 77,7 % обследованных учащихся и обусловлено невыполнением данного требования в гимназии, где у 37,7 % детей при организации факультативных занятий указанное выше требование учитывается не в полном объеме.

Результаты многочисленных научных исследований свидетельствуют, что умственная работоспособность обучающихся в разные дни учебной недели неодинакова, ее уровень нарастает к середине недели и остается низким в начале (понедельник) и конце (пятница), что необходимо учитывать при составлении расписания (рисунок).

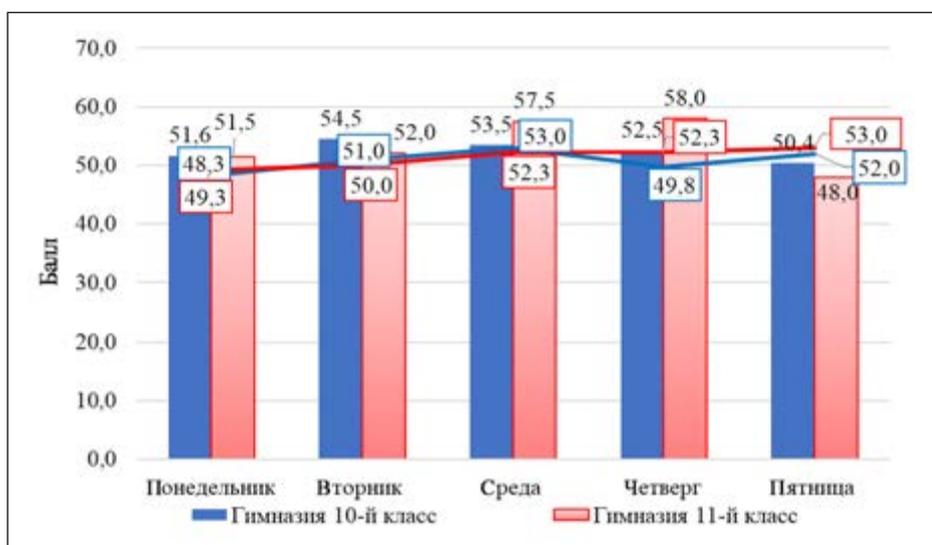


Рисунок — Динамика недельной трудности учебных предметов в 10–11-х классах школы и гимназии г. Минска, балл

При оценке расписания в соответствии с ранговой шкалой трудности учебных предметов наиболее благоприятная ситуация установлена у учащихся 10-х классов школы и гимназии. При изучении распространенности нарушений санитарно-гигиенических требований [5, 6], касающихся распределения максимально допустимой учебной нагрузки по дням недели (максимальная во вторник, в среду и (или) пятницу и равномерно распределена по другим дням учебной недели), установлено, что такая ситуация имеет место у 60,8 % обследованных учащихся. Более неблагоприятная ситуация среди учащихся 11-х классов, где указанные выше требования не соблюдаются для 75 % учащихся (в 10-х классах таких 50,9 %) (Chi-square test, $\chi^2 = 1065,90$, $p = 0,00000$). При этом согласно результатам анкетирования учащихся 10–11-х классов для 8,3 % самым сложным является понедельник, для 18,5 % — четверг, что не соответствует физиологически обусловленным особенностям динамики работоспособности.

Биоритмологический оптимум умственной работоспособности у детей школьного возраста приходится на интервал 10–12 ч. В эти часы отмечается наибольшая эффективность усвоения материала при наименьших психофизиологических затратах организма. Поэтому в соответствии с санитарно-гигиеническими требованиями такие предметы, как математика, русский, белорусский, иностранный языки, физика, химия, т. е. требующие большого умственного напряжения, сосредоточенности и внимания, необходимо проводить на втором, третьем и четвертом уроках. На первом или последнем учебном занятии проведение таких учебных предметов допускается не чаще одного раза в неделю. В нашем исследовании установлено, что лишь у 56,4 % учащихся выполняется вышеуказанное требование. Причем данная ситуация выявлена у 78,7 % учащихся, при этом среди обучающихся лишь в 23,9 % случаев (различия статистически значимы Chi-square test, $\chi^2 = 411,435$, $p = 0,00000$).

Для поддержания работоспособности на оптимальном уровне важна смена видов деятельности, что определяет необходимость чередования в расписании занятий в течение

дня учебных предметов, требующих большого умственного напряжения, сосредоточенности и внимания, с другими учебными предметами. В ходе исследования установлено, что имеет место включение в расписание друг за другом предметов, сходных по характеру рабочих операций, например, таких как физика и математика; история, география и биология, что определяет длительное действие однообразных раздражителей и приводит к более выраженному утомлению и может неблагоприятно сказаться на работоспособности в течение последующих занятий. Данная ситуация в ходе исследования нами выявлена у всех учащихся 10–11-х классов и десятиклассников школы. Согласно ответам учащихся выраженное утомление ощущают на 5-м и 6-м уроках по 15,2 % обследованных. На 7-м уроке — почти половина обучающихся (48,5 %).

В гигиенически рациональной организации образовательного процесса существенное значение имеет смена умственной и физической нагрузки, что определяется чередованием уроков физического воспитания с другими предметами. Систематические занятия физической культурой и спортом оказывают положительное влияние на функциональное состояние организма детей и подростков: активизируют деятельность сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма, благоприятно влияют на обменные процессы, что способствует гармоничному и своевременному физическому развитию. Их выполнение на открытом воздухе способствует увеличению насыщения крови кислородом, обеспечивает продуктивную умственную работу. В соответствии с гигиеническими регламентами учебные занятия по учебному предмету «Физическая культура и здоровье» не должны проводиться в одном классе в течение двух дней подряд, а также не более одного раза в неделю первыми или последними учебными занятиями. Нарушения данных требований в ходе исследования среди учащихся 10–11-х классов школ и гимназий не выявлено.

При гигиенической оценке организации образовательного процесса важна не только оценка режима звонков и расписания, но и мнения учащихся об организации образовательного процесса, поскольку обучение де-

тей в учреждении общего среднего образования представляет собой целенаправленное, организованное с помощью специальных методов и разнообразных форм активное обучающее взаимодействие педагогов и обучающихся. Почти половина учащихся (46,7 %) считают, что в учреждении образования им учиться «вовсе не тяжело» или «не тяжело». Столько же учащихся (46,7 %) считают, что им в учреждении образования учиться «немного тяжело». Каждый пятнадцатый учащийся считает, что ему учиться в школе «бывает тяжело» или «тяжело». Большинство учащихся (87,2 %) оценивают свои учебные достижения как хорошие или удовлетворительные. Каждый пятнадцатый оценивает свои достижения как отличные (6,3 %) или как неудовлетворительные (6,5 %).

Нарушения гигиенических требований при организации образовательного процесса на фоне значительных умственно-эмоцио-

нальных нагрузок при ограниченном двигательном режиме способствуют нервно-психической дезадаптации и определяют развитие у учащихся психической напряженности, стресса, повышение уровня тревоги. Одним из показателей, характеризующих психоэмоциональное состояние учащихся, является оценка самочувствия, активности и настроения с использованием опросника САН. Результаты анкетирования с использованием опросника САН свидетельствуют, что по всем шкалам как у мальчиков, так и у девочек в гимназии медианные значения превышают 4 балла, что свидетельствует о благоприятном психоэмоциональном состоянии. При этом в школе по шкалам «Самочувствие» и «Активность» неблагоприятная ситуация. Уровни самочувствия и активности ниже четырех баллов выявлены у девочек 10-х (3,7 [3,3; 4,0] баллов) и 11-х (3,9 [3,5; 5,0] баллов) классов (таблица).

Таблица — Показатели самочувствия, активности и настроения у мальчиков и девочек 10–11-х классов, баллы (Me [25; 75])

Показатель	Гимназия			Школа		
	Самочувствие	Активность	Настроение	Самочувствие	Активность	Настроение
Мальчики						
10-й класс	4,8 [4,3; 5,7]	4,4 [3,8; 5,1]	5,2 [4,7; 5,7]	4,2 [3,7; 4,6]	4,1 [3,9; 4,3]	4,9 [4,6; 5,5]
11-й класс	5,7 [5,3; 6,3]	4,9 [4,6; 5,5]	6,3 [5,7; 6,4]	4,4 [3,3; 5,0]	4,1 [3,9; 5,2]	5,3 [4,1; 6,1]
Девочки						
10-й класс	5,4 [4,3; 5,7]	4,1 [3,7; 4,8]	5,9 [5,3; 6,1]	3,7 [3,3; 4,0]	3,7 [3,2; 3,8]	4,8 [4,5; 5,1]
11-й класс	4,5 [3,4; 5,3]	4,3 [3,4; 4,5]	5,5 [5,0; 5,8]	3,9 [3,5; 5,0]	3,9 [2,9; 4,8]	4,8 [2,9; 5,9]

При оценке индивидуальных данных низкие значения по шкале «Самочувствие» имеют 5,1 % учащихся 10-х классов и 10,5 % учащихся 11-х классов (Chi-square test, $\chi^2 = 33,7043$, $p = 0,000751$). В 11-х классах 15,8 % учащихся указывают низкий уровень по шкале «Активность», в 10-х классах таких детей не выявлено. В 10-х классах 2,6 % учащихся имеют низкие значения по шкале «Настроение», в 11-х классах таких подростков 13,2 %.

Интенсивная учебная нагрузка как в учреждении образования, так и в домашних

условиях, которая имеет место в период получения образования, оказывает негативное влияние на состояние здоровья учащихся. Результаты субъективной оценки состояния здоровья учащихся 10–11-х классов свидетельствуют, что около половины обследованных в целом оценивают свое здоровье как отличное (4,4 %) или хорошее (46,3 %), 45,6 % считают, что их здоровье удовлетворительное, лишь 3,7 % оценивают его как плохое. Установлены статистически значимые различия (Pearson Chi-square test, $\chi^2 = 46,1992$,

$p = 0,000278$) по результатам самооценки здоровья в зависимости от года обучения. Так, по 9,4 % учащихся 11-х классов оценивает свое здоровье как отличное или плохое. При этом среди учащихся 10-х классов таких вообще нет.

Результаты углубленного медицинского осмотра учащихся свидетельствуют, что на первом месте по распространенности у учащихся болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, которые выявлены у 87,0 на 100 обследованных. Наиболее распространены у учащихся деформирующие дорсопатии (искривление позвоночника, сколиоз, лордоз), уплощение свода стопы, плоскостопие, нарушение осанки. На втором месте по распространенности у учащихся болезни глаза и его придаточного аппарата, которые выявлены более чем у половины детей базовой и средней школы (56,2 на 100 обследованных). Среди данного класса болезней наиболее распространены у учащихся миопия, гиперметропия, астигматизм, спазм аккомодации.

У 45,7 на 100 обследованных учащихся выявлены болезни системы кровообращения. Наиболее часто у учащихся в возрасте 16–17 лет встречаются нарушения сердечного ритма, порок митрального клапана 1-й степени, дополнительная хорда левого желудочка, открытое овальное отверстие. При этом установлены статистически значимые различия в распространенности болезней системы кровообращения в зависимости от года обучения (Chi-square test, $\chi^2 = 15,3210$, $p = 0,017908$). Максимальная распространенность таких нарушений среди учащихся 11-х классов (60,9 на 100 обследованных), при этом в 10-х классах такие нарушения выявлены у 30,4 на 100 обследованных.

На четвертом месте по распространенности среди учащихся 10–11-х классов г. Минска болезни органов дыхания, которые отмечаются у каждого четвертого обследованного (27,2 на 100 обследованных). Наиболее часто у учащихся встречаются гипертрофия миндалин и аденоидов, искривление носовой перегородки, хронический тонзиллит, аллергический ринит.

По результатам углубленного медицинского осмотра у каждого шестого учащегося 10–11-х классов г. Минска выявлены болез-

ни нервной системы (16,3 на 100 обследованных). Наиболее распространены среди детей вегетососудистые дистонии. У каждого десятого учащегося третьей ступени обучения (по 9,8 на 100 обследованных) выявлены болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ и болезни органов пищеварения. Среди учащихся у 7,6 на 100 обследованных выявлены болезни мочеполовой системы. Следует отметить, что учащиеся 10–11-х классов г. Минска лишь в единичных случаях имеют болезни кожи и подкожной клетчатки (2,2 на 100 обследованных), врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (3,3 на 100 обследованных), болезни крови и кроветворных органов (2,2 на 100 обследованных).

Результаты комплексной оценки состояния здоровья свидетельствуют, что в 10–11-х классах УОСО г. Минска подростки, которые не имеют отклонений в физическом и нервно-психическом развитии, функциональных отклонений, хронических заболеваний или пороков развития, или имеют незначительные единичные морфологические отклонения, не влияющие на состояние здоровья и не требующие коррекции и относящиеся к 1-й группе здоровья, вообще не выявлены.

Чуть менее трети учащихся (30,5 %), по результатам углубленного медицинского осмотра, отнесены ко второй группе здоровья, т. е. имеют некоторые функциональные и морфофункциональные нарушения, общую задержку физического развития без эндокринной патологии, дефицит или избыток массы тела, часто и (или) длительно болеют острыми респираторными заболеваниями, имеют физические недостатки, последствия травм или операций при сохранении функций. Среди обследованных 67,4 % имеют хронические заболевания в состоянии компенсации или декомпенсации (67,4 % — 3-я группа здоровья; 2,1 % — 4-я группа здоровья).

Заключение. Таким образом, при гигиенической оценке образовательного процесса у 68,5 % учащихся 10–11-х классов УОСО г. Минска установлены нарушения санитарно-гигиенических требований по наполняемости учебных классов. У 37,7 % обуча-

ющихся в гимназии требования по проведению факультативов в дни с наименьшим количеством обязательных учебных занятий не выполняются. Нарушения санитарно-гигиенических требований, касающихся распределения максимально допустимой учебной нагрузки по дням недели, выявлены у 60,8 % обследованных. Более неблагоприятная ситуация среди учащихся 11-х классов, где указанные выше требования не соблюдаются для 75 % учащихся. Для каждого пятого самым сложным является понедельник или четверг, что не соответствует физиологически обусловленным особенностям динамики работоспособности. Согласно ответам учащихся, выраженное утомление ощущают на 5-м и 6-м уроках по 15,2 % обследованных. На 7-м уроке — почти половина подростков (48,5 %). Несмотря на соблюдение режима учебных занятий, около трети учащихся во время перерыва повторяют материал следующего урока или делают домашнее задание.

Почти половина учащихся (46,7 %) считают, что им в учреждении образования учиться «немного тяжело». Каждый пятнадцатый учащийся считает, что ему учиться в школе «бывает тяжело» или «тяжело». Большинство учащихся (87,2 %) оценивают свои учебные достижения как хорошие или удовлетворительные.

Результаты оценки психоэмоционального состояния с использованием опросника САН свидетельствуют, что группой риска являются девочки 10-х и 11-х классов школы. От 2,6 до 15,8 % учащихся 10-х и 11-х классов школы и гимназии по отдельным шкалам «Самочувствие» и «Активность», «Настроение» имеют низкие значения.

Интенсивная учебная нагрузка как в учреждении образования, так и в домашних условиях, которая имеет место в период по-

лучения образования, оказывает негативное влияние на состояние здоровья учащихся: в 10–11-х классах УОСО г. Минска подростки, относящиеся к 1-й группе здоровья, вообще не выявлены. Чуть менее трети учащихся (30,5 %) по результатам углубленного медицинского осмотра отнесены ко 2-й группе здоровья. У 67,4 % обследованных имеют место хронические заболевания в состоянии компенсации или декомпенсации (67,4 % — 3-я группа здоровья; 2,1 % — 4-я группа здоровья). На первом месте по распространенности у учащихся находятся болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, которые выявлены у 87,0 на 100 обследованных, далее болезни глаза и его придаточного аппарата (56,2 на 100 учащихся). У 45,7 на 100 обследованных учащихся выявлены болезни системы кровообращения. На четвертом месте по распространенности у учащихся 10–11-х классов г. Минска болезни органов дыхания (27,2 на 100 обследованных). У каждого шестого выявлены болезни нервной системы (16,3 на 100 обследованных), у каждого десятого — болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ (9,8 на 100 обследованных) и болезни органов пищеварения (9,8 на 100 обследованных).

Неблагоприятные тенденции в состоянии здоровья определяют необходимость совершенствования контроля за организацией обучения со стороны специалистов центров гигиены и эпидемиологии, целесообразность совершенствования гигиенического обучения педагогических работников УОСО. Полученные результаты использованы для разработки инструкции по применению «Метод гигиенической оценки организации образовательного процесса в учреждениях общего среднего образования» от 28 января 2022 г. № 016-1121.

Список цитированных источников

1. Гузик, Е. О. Здоровье учащихся Республики Беларусь и пути минимизации факторов риска его формирующих : монография / Е. О. Гузик ; Белорус. мед. акад. последиплом. образования. — Минск : БелМАПО, 2020. — 334 с.
2. Оценка риска здоровью детей и подростков условий обучения в образовательных организациях / В. Р. Кучма [и др.] // Современные методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования факторов окружающей среды, влияющих на здоровье человека : материалы Международного форума Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды, посвященного 85-летию ФГБУ «НИИ ЭЧ и ГОС им. А. Н. Сытина» Минздрава России : в 2 ч. — М., 2016. — Т. 1. — С. 346–348.

3. Сбор, обработка и порядок представления информации для гигиенической диагностики и прогнозирования здоровья детей в системе «Здоровье-среда обитания» [Электронный ресурс] : инструкция 2.4.2.11-14-26-2003 : утв. пост. Главного санитарного врача Респ. Беларусь от 03.12.2003 № 152. — Режим доступа: <http://med.by/methods/pdf/2.4.2.11-14-26-2003.pdf>. — Дата доступа: 12.04.2023.

4. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния / В. А. Доскин [и др.] // Вопросы психологии. — 1973. — № 6. — С. 141–145.

5. Специфические санитарно-эпидемиологические требования к содержанию и эксплуатации учреждений образования : утв. постановлением Совета Министров Респ. Беларусь от 7 августа 2019 г. № 525. — 51 с.

6. Требования для учреждений общего среднего образования // Санитарные нормы и правила : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 27 декабря 2012 г. № 206, с изм. и доп., утв. постановлением М-ва здравоохран. Респ. Беларусь от 29 июля 2014 г. № 63, от 17 мая 2017 г. № 35, от 3 мая 2018 г. № 39. — 62 с.

Hygienic assessment of the educational process students 10–11 grades

Huzik E. O., Koleda A. G., Sidukova A. L., Yankovskaya N. G.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

A hygienic assessment of the organization of the educational process was carried out for 108 students of grades 10–11 in Minsk. Violations of sanitary and hygienic requirements in schools were identified by class occupancy, scheduling lessons for educational and extracurricular activities without taking into account the difficulties and fatigue of students. The period of education is a significant risk factor contributing to the formation of functional disorders and the appearance of pathological conditions. Two-thirds of students have chronic diseases by the time they receive general secondary education. The results obtained were used to develop a method for hygienic assessment of the organization of the educational process in institutions of general secondary education.

Keywords: educational process, class schedule, daily routine, health groups, well-being, activity, mood.

Поступила 23.06.2023

УДК 616.98:578.834.1SARS-COV-2]-036.22(476.7) “2021”

СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ МОГИЛЕВСКОЙ ОБЛАСТИ К ВИРУСУ SARS-CoV-2 В 2021 году

Дашкевич А. М.¹, Коломиец Н. Д.², Глинская И. Н.¹, Самойлович Е. О.³,
Колодкина В. Л.³, Ермолович М. А.³, Дронина А. М.³, Карабан И. А.⁴, Тарасенко А. А.⁴,
Сакович М. Н.⁵, Булай А. А.⁵, Омелянович О. Г.⁵, Морозова Н. Ф.⁵

¹Государственное учреждение «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии
и общественного здоровья», г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия
последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь;

³Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии
и микробиологии», г. Минск, Республика Беларусь;

⁴Министерство здравоохранения Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь;

⁵ Учреждение здравоохранения «Могилевский областной центр гигиены, эпидемиологии
и общественного здоровья», г. Могилев, Республика Беларусь

Реферат. Пандемия COVID-19, обусловленная появлением нового β-коронавируса SARS-CoV-2, существенно осложнила все стороны жизни человека и стала одной из самых сложных медицинских проблем в мире. Учитывая, что развитие эпидемического процесса COVID-19 во многом зависит от состояния коллективного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2, важной составляющей эпидемиологического слежения за новой коронавирусной инфекцией является оценка динамики формирования популяционного иммунитета.

Ключевые слова: серопревалентность, коронавирус SARS-CoV-2, COVID-19, популяционный иммунитет, эпидемический процесс.

Введение. Появление в конце 2019 г. в Китае нового β-коронавируса, получившего впоследствии название SARS-CoV-2, стало одним из ключевых событий в XXI в. [1, 2]. Несмотря на предпринятые меры, инфекция, вызванная новым коронавирусом (COVID-19), стремительно распространилась по странам и 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку заболевания пандемией [3].

Эпидемический процесс COVID-19 в Республике Беларусь характеризовался последовательными этапами развития: от отсутствия случаев в начале 2020 г. до выявления случаев инфекции, при которых большинство заболевших не отмечали в анамнезе контакт с пациентами с COVID-19, сопровождающимися периодами подъема и спада заболеваемости [4].

В развитии эпидемического процесса COVID-19 определенное значение имеет со-

стояние коллективного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2, формируемого как после перенесенного заболевания, так и в результате специфической профилактики [5]. С учетом того, что ранее данный вирус не циркулировал в популяции, представлялось важным понять уровень серопревалентности среди различных групп населения и возможные факторы, влияющие на этот процесс.

Цель работы — оценить уровень популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Могилевской области Республики Беларусь на втором году пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Изучение популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Республики Беларусь, в том числе Могилевской области, было организовано в рамках сотрудничества с ВОЗ, одобрено Комитетом по биоэтике Республики Беларусь. Продольное стратифицированное по возрасту сероэпидемиологическое исследование

популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 выполнено в соответствии с протоколом, разработанным ВОЗ [6] и адаптированным для Республики Беларусь (An age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 infection in the Republic of Belarus (30 November 2020. Revised 17 June 2021), а также согласно приказам Министерства здравоохранения Республики Беларусь [7–9].

В Могилевской области были выбраны три контрольные территории: г. Могилев и Могилевский район (далее — г. Могилев), а также Краснопольский и Шкловский районы, определенные как территории с низким и высоким уровнями заболеваемости соответственно на момент планирования исследования по отношению к другим районам Могилевской области. Исследование предусматривало три этапа, включавших анкетирование и изучение серопревалентности к RBD-фрагменту S белка SARS-CoV-2 среди населения.

Набор участников осуществлялся на добровольной основе из числа лиц, посещающих организацию здравоохранения с целью получения медицинской помощи в конкретный(ые) день (дни) недели, в том числе обращающихся к «узким» специалистам, в процедурные кабинеты поликлиник с целью сдачи венозной крови на анализ. Лица, принявшие участие в исследовании на первом его этапе, были приглашены для участия на втором и третьем этапах исследования. На каждом этапе перед забором крови медицинским работником-анкетером было проведено анкетирование участника либо его законного представителя с использованием ранее разработанной анкеты, включавшей как общие вопросы, так и вопросы в отношении COVID-19. Каждым из участвующих либо законным представителем было подписано информированное согласие на участие в данном исследовании.

Лабораторные исследования были выполнены в ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии». Определение суммарных (IgM и IgG) антител к SARS-CoV-2 осуществляли с помощью качественной иммуноферментной тест-системы Wantai SARS-CoV-2 Total Ab (Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise, Пекин, Китай) в соответствии с протоколом производителя.

Систематизация и последующий анализ данных проведены с использованием электронной базы данных на платформе Microsoft Access, в которую внесены сведения из анкет обследуемых, а также результаты исследования антител к SARS-CoV-2. Обработку полученных данных проводили с применением пакета статистических программ Excel 2010. Доверительные интервалы (95% ДИ) и статистическую значимость различий рассчитывали с помощью соответствующих online калькуляторов [10, 11].

Результаты и их обсуждение. Первый случай новой коронавирусной инфекции в Республике Беларусь был зарегистрирован в конце февраля 2020 г. в г. Минске. По эпидемиологическим и впоследствии молекулярно-генетическим данным он классифицирован как завозной из Ирана [1, 12].

Могилевская область вступила в эпидемический процесс последней — первый заболевший COVID-19 в регионе был выявлен 02.04.2020, спустя чуть более месяца от регистрации индексного случая в стране [13]. Первый пациент в области не отмечал в эпиданамнезе пребывания за пределами республики, контакта с прибывшими из-за рубежа. Однако в ориентировочные сроки заражения находился в г. Витебске, что не исключало контакта с потенциальным источником инфекции COVID-19. По эпидемиологическим данным случай был квалифицирован как «местный» относительно страны.

С февраля 2020 г. по настоящее время эпидемический процесс COVID-19 в стране продолжается, характеризуясь волнообразным течением и сменой генетических вариантов SARS-CoV-2.

Исследование по оценке уровня популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Республики Беларусь, включая Могилевскую область, было реализовано на втором году пандемии COVID-19.

Первый этап исследований проведен в конце февраля — начале марта 2021 г., эпидемический процесс COVID-19 в республике в этот период характеризовался снижением заболеваемости второго периода подъема.

Второй этап исследований реализован в конце мая — начале июня 2021 г., данный промежуток времени являлся срединным,

входящим в диапазон между вторым и третьим подъемом заболеваемости коронавирусной инфекцией от начала пандемии. Показатели заболеваемости в этот период были минимальными по сравнению с таковыми в предыдущий и последующий этапы исследования.

Третий этап исследований, проведенный в конце сентября — начале октября 2021 г., пришелся на очередной подъем заболеваемости, характеризующийся наиболее высокими показателями заболеваемости.

На первом этапе в исследовании приняли участие 399 жителей Могилевской области. При этом, как на данном, так и на двух последующих этапах среди участников преобладало женское население (65,4, 68,8 и 67,6 % соответственно).

Доля лиц с наличием антител к RBD-фрагменту S белка SARS-CoV-2 на первом этапе составила 54,4 % (95% ДИ: 49,4–59,4). Наиболее высокий уровень серопревалентности был у жителей г. Могилева, антитела к вирусу SARS-CoV-2 обнаружены у 66,4 % (95% ДИ: 60,8–71,6) из 315 обследованных. Этот показатель был достоверно выше, чем среди участников Краснопольского и Шкловского районов, а также Могилевской области в целом ($p < 0,05$). Наименьший уровень серопозитивности отмечался в Краснопольском районе — 39,4 % (95% ДИ: 28,0–51,8).

Доля серопозитивных лиц среди женщин Могилевской области была значимо выше и составила 58,2 % (95% ДИ: 52,0–64,3) против 47,1 (95% ДИ: 38,6–55,8) среди мужчин ($p < 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1 — Серопревалентность населения Могилевской области к RBD-фрагменту белка S SARS-CoV-2 на первом этапе исследования

Административная территория	Число участников			В том числе					
	всего	серопозитивные	% (95% ДИ)	женщины			мужчины		
				всего	серопозитивные	% (95% ДИ)	всего	серопозитивные	% (95% ДИ)
г. Могилев	315	209	66,4 (60,8–71,6)	150	100	66,7 (58,5–74,1)	67	38	56,7 (44,0–68,8)
Краснопольский район	71	28	39,4 (28,0–51,8)	36	18	50,0 (32,9–67,1)	35	10	28,6 (14,6–46,3)
Шкловский район	111	51	46,0 (36,5–55,7)	75	34	45,3 (33,8–57,3)	36	17	47,2 (30,4–64,5)
Могилевская область	399	217	54,4 (49,4–59,4)	261	152	58,2 (52,0–64,3)	138	65	47,1 (38,6–55,8)

На втором этапе в исследовании приняли участие 317 человек (79,5 % от принявших участие в исследовании на первом этапе).

Серопревалентность к RBD-фрагменту S белка SARS-CoV-2 населения Могилевской области достоверно увеличилась ($p < 0,05$), составив 69,4 % (95% ДИ: 64,0–74,4). По-прежнему, наиболее высокий уро-

вень серопозитивности отмечался среди участников г. Могилева — 78,7 % (95% ДИ: 72,2–84,2), наименьший — среди участников Краснопольского района (55,1 % (95% ДИ: 40,2–69,3)). Доля серопозитивных лиц среди женщин составила 72,5% (95% ДИ: 66,0–78,3), среди мужчин — 62,6 % (95% ДИ: 52,3–72,2) (таблица 2).

Таблица 2 — Серопревалентность населения Могилевской области к RBD-фрагменту белка S SARS-CoV-2 на втором этапе исследования

Административная территория	Число участников			В том числе					
	всего	серопозитивные	% (95% ДИ)	женщины			мужчины		
				всего	серопозитивные	% (95% ДИ)	всего	серопозитивные	% (95% ДИ)
г. Могилев	192	151	78,7 (72,2–84,2)	136	113	83,1 (75,7–89,0)	56	38	67,9 (54,0–79,7)

Окончание табл. 2

Административная территория	Число участников			В том числе					
	всего	серопозитивные	% (95% ДИ)	женщины			мужчины		
				всего	серопозитивные	% (95% ДИ)	всего	серопозитивные	% (95% ДИ)
Краснопольский район	49	27	55,1 (40,2–69,3)	24	15	62,5 (40,6–81,2)	25	12	48,0 (27,8–68,7)
Шкловский район	76	42	55,3 (43,4–66,7)	58	30	51,7 (38,2–65,1)	18	12	66,7 (41,0–86,7)
Могилевская область	317	220	69,4 (64,0–74,4)	218	158	72,5 (66,0–78,3)	99	62	62,6 (52,3–72,2)

На третьем этапе в исследовании приняли участие 287 человек (71,9 % от принявших участие в исследовании на первом этапе, 90,5 % от принявших участие во втором этапе). Доля серопозитивных лиц среди населения Могилевской области увеличилась по сравнению с предыдущим этапом и состави-

ла 73,5 % (95% ДИ: 68,0–78,5). Как и на двух предыдущих этапах, наибольший уровень серопревалентности установлен среди участников — жителей г. Могилева — 82,2 (95% ДИ: 75,5–87,8). Статистически значимых отличий уровня серопревалентности среди мужчин и женщин не установлено (таблица 3).

Таблица 3 — Серопревалентность населения Могилевской области к RBD-фрагменту белка S SARS-CoV-2 на третьем этапе исследования

Административная территория	Число участников			В том числе					
	все-го, абс.	серопозитивные	% (95% ДИ)	женщины			мужчины		
				все-го, абс.	серопозитивные	% (95% ДИ)	все-го, абс.	серопозитивные	% (95% ДИ)
г. Могилев	163	134	82,2 (75,5–87,8)	117	99	84,6 (76,8–90,6)	46	35	76,1 (61,2–87,4)
Краснопольский район	53	32	60,4 (46,0–73,6)	27	18	66,7 (46,0–83,5)	26	14	53,9 (33,4–73,4)
Шкловский район	71	45	63,4 (51,1–74,5)	50	32	64,0 (49,2–77,1)	21	13	61,9 (38,4–81,9)
Могилевская область	287	211	73,5 (68,0–78,5)	194	149	76,8 (70,2–82,6)	93	62	66,7 (56,1–76,1)

В целом от первого к третьему этапу доля серопозитивных участников увеличилась на 19,1 % (с 54,4 до 73,5 % ($p < 0,05$)).

При оценке серопревалентности в различных возрастных группах населения на первом этапе статистически значимых различий среди детского и взрослого населения не выявлено: доля серопозитивных среди детей в возрасте 1–17 лет составила 48,6 % (95% ДИ: 36,7–60,7), среди взрослых — 55,7 % (95% ДИ: 50,1–61,1). Наименьшая доля лиц, имеющих антитела к RBD-фрагменту S белка SARS-CoV-2, была в возрастной группе 70 лет и старше — 40,0 % (95%

ДИ: 24,9–56,7), а наибольшая — в возрастной группе 18–29 лет — 61,7 % (95% ДИ: 48,2–73,9), ($p < 0,05$).

На втором этапе уровень серопревалентности увеличился среди детского населения на 21,4 %, среди взрослого — на 13,6 %, составив 70,0 % (95% ДИ: 55,4–82,1) и 69,3 % (95% ДИ: 63,4–74,8) соответственно ($p < 0,05$). Как и на первом этапе, статистически значимых отличий уровня серопревалентности среди детского и взрослого населения не установлено. Наибольшая доля серопозитивных лиц выявлена в возрастной группе 30–39 лет — 80,0 % (95% ДИ: 66,3–

90,0), наименьшая — среди лиц 70 лет и старше — 52,9 % (95% ДИ: 35,1–70,2) ($p < 0,05$).

По результатам третьего этапа исследования отмечено дальнейшее увеличение доли серопозитивных лиц: среди участников из числа взрослого населения на 3,1 %, с 69,3 % (95% ДИ: 63,4–74,8) до 72,4 % (95% ДИ: 66,1–78,1), среди детского населения — на 8 % (с 70,0 % (95% ДИ: 55,4–82,1) до

78,0 % (95% ДИ: 65,3–87,7). Как и на двух предыдущих этапах исследования наименьшая доля серопозитивных лиц оказалась среди участников в возрасте 70 лет и старше — 60,7 % (95% ДИ: 40,6–78,5). Наибольшая доля лиц, имеющих антитела к RBD-фрагменту S белка SARS-CoV-2, была в возрастных группах 10–17 лет — 83,3 % (95% ДИ: 62,6–95,3) и 30–39 лет 78,6 % (95% ДИ: 63,2–89,7) (таблица 4).

Таблица 4 — Характеристика серопревалентности к RBD фрагменту S белка SARS-CoV-2 в возрастных группах населения Могилевской области

Возрастная группа	1-й этап			2-й этап			3-й этап		
	Всего (абс.)	Из них серопозитивные	Серопревалентность, % (95% ДИ)	Всего (абс.)	Из них серопозитивные	Серопревалентность % (95% ДИ)	Всего (абс.)	Из них серопозитивные	Серопревалентность % (95% ДИ)
1–9 лет	44	22	50,0 (34,6–65,4)	28	20	71,4 (51,3–86,8)	35	26	74,3 (56,7–87,5)
10–17 лет	28	13	46,4 (27,5–66,1)	22	15	68,2 (45,1–86,1)	24	20	83,3 (62,6–95,3)
1–17 лет	72	35	48,6 (36,7–60,7)	50	35	70,0 (55,4–82,1)	59	46	78,0 (65,3–87,7)
18–29 лет	60	37	61,7 (48,2–73,9)	48	31	64,6 (49,5–77,8)	41	27	65,9 (49,4–79,9)
30–39 лет	63	35	55,6 (42,5–68,1)	50	40	80,0 (66,3–90,0)	42	33	78,6 (63,2–89,7)
40–49 лет	57	35	61,4 (47,6–74,0)	50	34	68,0 (53,3–80,5)	39	28	71,8 (55,1–85,0)
50–59 лет	57	32	56,1 (42,4–69,3)	45	33	73,3 (58,1–85,4)	43	33	76,7 (61,4–88,2)
60–69 лет	50	27	54,0 (39,3–68,2)	40	29	72,5 (56,1–85,4)	35	27	77,1 (59,9–89,6)
70 лет и старше	40	16	40,0 (24,9–56,7)	34	18	52,9 (35,1–70,2)	28	17	60,7 (40,6–78,5)
18 и старше	327	182	55,7 (50,1–61,1)	267	185	69,3 (63,4–74,8)	228	165	72,4 (66,1–78,1)
Итого	399	217	54,4 (49,4–59,4)	317	220	69,4 (64,0–74,4)	287	211	73,5 (68,0–78,5)

Социальная активность населения в определенной мере связана с профессиональной занятостью, в том числе предполагающей широкий контакт с населением. Для проведения оценки уровня серопревалентности среди различных профессиональных групп, участники из числа работающего населения были разделены на пять групп: работники организаций здравоохранения; работники общественного питания, торговли, сферы услуг и транспорта; работники учреж-

дений образования; работники промышленных предприятий и представители бизнеса, а также прочие работники.

Полученные результаты показали, что на первом этапе наибольший уровень серопозитивности среди работающего населения был выявлен среди работников общественного питания, торговли, сферы услуг и транспорта — 64,7 % (95% ДИ: 52,2–75,9), наименьший — среди прочих работников (40,7 % (95% ДИ: 27,6–55,0), ($p < 0,05$).

К последующим этапам исследования доля серопозитивных лиц увеличилась во всех профессиональных группах. Как и на первом этапе, максимальный уровень серопревалентности на третьем этапе исследова-

ния остался среди работников общественно-го питания, торговли, сферы услуг и транспорта — 78,7 % (95% ДИ: 64,3–89,3), наименьший — среди прочих работников — 62,9 % (95% ДИ: 44,9–78,5) (таблица 5).

Таблица 5 — Общая характеристика серопревалентности к RBD-фрагменту S белка SARS-CoV-2 среди профессиональных групп

Профессиональная группа	1-й этап			2-й этап			3-й этап		
	Всего (абс.)	Из них серопозитивные	Серопревалентность % (95% ДИ)	Всего (абс.)	Из них серопозитивные	Серопревалентность % (95% ДИ)	Всего (абс.)	Из них серопозитивные	Серопревалентность % (95% ДИ)
Здравоохранение	15	8	53,3 (25,6–78,7)	13	11	84,6 (54,6–98,1)	10	7	70,0 (34,8–93,3)
Общественное питание, торговля, сфера обслуживания, транспорт	68	44	64,7 (52,2–75,9)	54	40	74,1 (60,4–85,0)	47	37	78,7 (64,3–89,3)
Образование	21	12	57,1 (34,0–78,2)	20	12	60,0 (35,1–80,9)	17	11	64,7 (38,3–85,8)
Промышленные предприятия, бизнес	62	34	54,8 (41,7–67,5)	51	41	80,4 (66,9–90,2)	44	33	75,0 (60,0–86,8)
Прочие	54	22	40,7 (27,6–55,0)	39	25	64,1 (47,2–78,8)	35	22	62,9 (44,9–78,5)
Итого	220	124	56,4 (49,5–63,0)	177	129	72,9 (65,7–79,3)	153	110	71,9 (64,1–78,9)

Распространение инфекционных заболеваний, особенно с воздушно-капельным и контактным путями передачи, во многом зависит от социального поведения человека. В Республике Беларусь в целях предупреждения распространения COVID-19, наряду с принятием нормативных правовых актов, регламентирующих проведение санитарно-противоэпидемических мероприятий, активно внедрялись среди населения меры по социальному дистанцированию, использованию средств защиты органов дыхания, соблюдению гигиены рук.

С учетом изложенного выше, на первом этапе исследования проведено изучение влияния на уровень серопревалентности факторов риска, связанных с образом жизни, а также использованием общественным транспортом.

При анализе оценки рисков, связанных с образом жизни, установлено, что из

399 участников 327 указали, что продолжают активный образ жизни и 72 отметили, что активность снижена (контакты ограничены). Доля серопозитивных лиц среди группы участников с активным образом жизни была значительно выше и составила 56,9 (95% ДИ: 51,3–62,3), среди участников со сниженной активностью образа жизни — 43,1 (95% ДИ: 31,4–55,3), ($p < 0,05$).

Среди участников — жителей г. Могилева 186 человек указали, что продолжают активный образ жизни и 31 отметил, что активность снижена. Уровень серопревалентности в первой группе составил 66,1 (95% ДИ: 58,8–72,9), во второй — 48,4 (95% ДИ: 30,2–66,9).

В Краснопольском районе 45 участников указали, что продолжают активный образ жизни и 26 отметили, что активность снижена. Доля серопозитивных лиц среди группы участников с активным образом жизни со-

ставила 42,2 % (95% ДИ: 27,7–57,9), среди участников со сниженной активностью образа жизни — 34,6 % (95% ДИ: 17,2–55,7).

В Шкловском районе, согласно анкетным данным, продолжают активный образ

жизни 96 человек и снижена активность у 15. Уровень серопревалентности в первой группе составил 45,8 % (95% ДИ: 35,6–56,3), во второй — 46,7 % (95% ДИ: 21,3–73,4) (таблица 6).

Таблица 6 — Результаты оценки рисков, связанных с образом жизни

Административная территория	Образ жизни	Всего участников	Из них серопозитивных	
			абс.	серопревалентность % (95% ДИ)
г. Могилев	Активность снижена (контакты ограничены)	31	15	48,4 (30,2–66,9)
	Активный образ жизни (контакты не ограничены)	186	123	66,1 (58,8–72,9)
Краснопольский район	Активность снижена (контакты ограничены)	26	9	34,6 (17,2–55,7)
	Активный образ жизни (контакты не ограничены)	45	19	42,2 (27,7–57,9)
Шкловский район	Активность снижена (контакты ограничены)	15	7	46,7 (21,3–73,4)
	Активный образ жизни (контакты не ограничены)	96	44	45,8 (35,6–56,3)
Могилевская область	Активность снижена (контакты ограничены)	72	31	43,1 (31,4–55,3)
	Активный образ жизни (контакты не ограничены)	327	186	56,9 (51,3–62,3)

При оценке факторов риска, связанных с использованием общественного транспорта, установлены статистически значимые различия в уровне серопревалентности среди лиц, пользующихся общественным

транспортом (часто или иногда) и среди участников, не использующих общественный транспорт, доля серопозитивных среди лиц первой группы была выше (таблица 7).

Таблица 7 — Оценка серопозитивности с учетом использования общественного транспорта (среди участников Могилевской области)

Использование общественного транспорта	Всего участников	Из них серопозитивных	
		абс.	серопревалентность % (95% ДИ)
Да	221	131	59,3 (52,5–65,8)
Иногда	54	29	53,7 (39,6–67,4)
Нет	123	56	45,5 (36,5–54,8)

Заключение. Результаты продольного стратифицированного по возрасту популяционного исследования продемонстрировали на первом этапе исследования (конец февраля — начало марта 2021 г.) средний уровень серопревалентности населения Могилевской области Республики Беларусь к RBD-фрагменту S белка SARS-CoV-2, составивший 54,4 %, и его дальнейший рост ко

второму и третьему этапам исследования (69,4 и 73,5 % соответственно).

При оценке серопревалентности в различных возрастных группах населения на всех трех этапах статистически значимых различий среди детского и взрослого населения не выявлено. Наименьшая доля серопозитивных лиц оказалась среди участников в возрасте 70 лет и старше, наибольший уро-

вень серопревалентности на первом этапе установлен в возрастной группе 18–29 лет, на втором — среди участников в возрасте 30–39 лет, а на третьем — среди участников в возрастных группах 10–17 лет и 30–39 лет.

Оценка уровня серопревалентности среди различных профессиональных групп на первом и третьем этапах исследования продемонстрировала наибольшую долю серопозитивных лиц среди работников общественного питания, торговли, сферы услуг и транспорта. По результатам второго этапа максимальный уровень серопревалентности отмечен среди работников организаций здравоохранения.

При оценке влияния на уровень серопревалентности факторов риска, связанных с образом жизни, а также с использованием общественного транспорта, установлено, что доля серопозитивных лиц среди группы участников с активным образом жизни была значительно выше, также выявлены статистически значимые различия в уровне серопревалентности среди лиц, пользующихся общественным транспортом (часто или иногда) и среди участников, не использующих общественный транспорт.

Авторы выражают благодарность работникам организаций здравоохранения Могилевской области за помощь и участие в проведении данного исследования.

Список цитированных источников

1. Лукашев, А. Н. COVID-19: год вместе / А. Н. Лукашев // Журнал инфектологии. — 2021. — Т. 13, № 1. — С. 5–12. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-5-12.
2. Raboisson, D. Living with COVID-19: A systemic and multi-criteria approach to enact evidence-based health policy / D. Raboisson, G. Lhermie // Front Public Health. — 2020. — № 8. — P. 294. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00294.
3. Virtual press conference on COVID-19 — 11 March 2020. World Health Organisation. March 11, 2020 [Electronic resource]. — Mode of access: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/who-audio-emergencies-coronavirus-press-conference-full-and-final-11mar2020.pdf?sfvrsn=cb432bb3_2. — Date of access: 20.03.2023.
4. Dashkevich, A. M. Current epidemiological situation of COVID-19 in the Republic of Belarus: characteristics of the epidemic process, sanitary and anti-epidemic measures. 2022 medRxiv [Electronic resource] / A. M. Dashkevich, N. D. Kolomiets, V. S. Vysotskaya. — Mode of access: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.10.22271815v1>. — Date of access: 20.03.2023.
5. Оценка поствакцинального коллективного иммунитета против новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среди военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации / И. И. Азаров [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2022. — Т. 24, № 2. — С. 267–276. DOI: 10.17816/brmma106245.
6. WHO. Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for coronavirus 2019 (COVID-19) infection. 26 May 2020 [Electronic resource]. — Mode of access: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Seroepidemiology-2020.2>. — Date of access: 20.03.2023.
7. Об изучении популяционного иммунитета населения Республики Беларусь к COVID-19 : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 19 февр. 2021 г., № 167. — 33 с.
8. О проведении второго этапа изучения популяционного иммунитета к COVID-19 (совместное исследование с Всемирной организацией здравоохранения) : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 31 мая 2021 г., № 627. — 16 с.
9. О проведении третьего этапа изучения популяционного иммунитета к COVID-19 (совместное исследование с Всемирной организацией здравоохранения) : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 14 сент. 2021 г., № 1110. — 24 с.
10. Калькулятор доверительных интервалов [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://measuringu.com/calculators/wald/>. — Дата доступа: 20.03.2023.
11. Калькулятор расчета статистической значимости различий [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.aatc.top/raschet-oshibki-vyborke>. — Дата доступа: 20.03.2023.
12. Дашкевич, А. М. COVID-19 в Республике Беларусь: меры по минимизации риска распространения инфекции / А. М. Дашкевич, И. Н. Глинская, Е. Л. Гасич // Молекулярная диагностика и биобезопасность-2021. COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика : сб. тез. онлайн-конгресса с международным участием (28–29 апреля 2021 г., Москва) / под ред. академиков РАН В. Г. Акимкина. — М. : ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2021. — С. 29–30.
13. Пандемия COVID-19. Мероприятия по предупреждению распространения в Республике Беларусь / А. М. Дашкевич [и др.] // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2022. — № 2. — С. 4–11.

Seroprevalence of the population of the mogilev region to the SARS-CoV-2 virus in 2021

Dashkevich A. M.¹, Kolomiets N. D.², Hlinskaya I. N.¹, Samoilovich E. O.³, Kolodkina V. L.³, Yermolovich M. A.³, Dronina A. M.³, Karaban I. A.⁴, Tarasenko A. A.⁴, Sakovich M. N.⁵, Bulay A. A.⁵, Omelyanovich O. G.⁵, Morozova N. F.⁵

¹ *Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Republic of Belarus;*

² *Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus;*

³ *Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus;*

⁴ *Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus;*

⁵ *Mogilev Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Mogilev, Republic of Belarus*

The COVID-19 pandemic, caused by the new SARS-CoV-2 coronavirus β , has significantly complicated all aspects of human life and has become one of the most complex medical problems in the world. Taking in account that the development of the COVID-19 epidemic process largely depends on the state of herd immunity to the SARS-CoV-2 virus, an important component of epidemiological monitoring of the new coronavirus infection the assessment of the dynamics of the formation of population immunity is an important the COVID-19 pandemic.

Keywords: seroprevalence, SARS-CoV-2 coronavirus, COVID-19, herd immunity, epidemic process.

Поступила 01.06.2023

УДК 614.777+628.166

РИСК ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПОБОЧНЫХ ПРОДУКТОВ ДЕЗИНФЕКЦИИ В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ С УЧЕТОМ МНОЖЕСТВЕННОСТИ ПУТЕЙ ИХ ПОСТУПЛЕНИЯ

Дроздова Е. В.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье представлены результаты оценки рисков здоровью, ассоциированных с множественными путями поступления приоритетных тригалометанов с питьевой водой, прошедшей хлорирование. Разработанные оптимальные сценарии для оценки рисков здоровью, ассоциированных с содержанием летучих органических загрязнителей в питьевой воде (моделирование незначащих значений, стандартные и экспериментально установленные факторы экспозиции) позволили получить новые научные данные о дозовой нагрузке тригалометанами для трех возрастных групп населения при множественных путях их поступления в организм и сценариях, соответствующих центральной тенденции и максимально обоснованной экспозиции в фокусных районах г. Минска в 2018–2020 гг. Установлено, что ингаляционный путь поступления вносит существенно больший вклад в поступление тригалометанов в сравнении с пероральным и является ведущим в формировании рисков здоровью, особенно канцероген-

ных. Обоснованы методические основы применения данных о поступлении вещества различными путями из воды в организм для актуализации гигиенического норматива для вещества в среде.

Ключевые слова: питьевая вода, тригалометаны, хлороформ, оценка рисков, экспозиция, множественные пути поступления, канцерогенный риск.

Введение. Обеспечение населения безопасно питьевой водой, идентификация факторов риска для здоровья населения, ассоциированного с качеством питьевой воды, является одним из наиболее существенных и эффективных инструментов профилактики заболеваемости и укрепления здоровья населения.

Обеззараживание воды в системах централизованного водоснабжения — это неотъемлемый для снижения рисков передачи инфекционных заболеваний этап водоподготовки, особенно актуальный при использовании поверхностных водоисточников [1]. В то же время применение реагентных и комбинированных методов обеззараживания за счет взаимодействия реагентов с органическими веществами природного происхождения (в основном гуминовыми и фульвокислотами) сопровождается образованием в воде побочных продуктов дезинфекции (ППД). Смеси ППД имеют различный качественно-количественный состав, варьирующий в зависимости от содержания в исходной воде природных органических веществ и характеристик способа обеззараживания, в некоторых случаях в воде одновременно могут присутствовать более 400 ППД различных групп [2, 3, 4]. Тригалометаны (ТГМ) — группа ППД, присутствующих в наибольших концентрациях в хлорированной воде. Их содержание в воде коррелирует с уровнями содержания иных галогенированных ППД, причем содержание хлороформа превышает содержание всех остальных ТГМ [1–4]. В этой связи 4 ТГМ (хлороформ, дихлорбромметан, хлордибромметан и бромформ) рассматривают как индикаторные ППД при контроле безопасности воды после обеззараживания с учетом применяемых методов водоподготовки в условиях республики, а хлороформ принят ВОЗ ведущим индикаторным ТГМ.

При совместном хроническом воздействии даже в низких и следовых концентрациях ППД потенциально могут обуславливать риски здоровью экспонированного на-

селения, включая отдаленные эффекты. Согласно данным эпидемиологических исследований длительное употребление воды, содержащей смесь ТГМ, повышает риски развития нарушений течения беременности, рака мочевого пузыря и прямой кишки [1–4]. По доказанности канцерогенного действия хлороформ, бромформ и дихлорбромметан отнесены к возможным канцерогенам для человека (группа 2В МАИР). При этом в отличие от многих других веществ ТГМ, являясь летучими органическими соединениями, во время приема душа, ванной, хозяйственно-бытовой деятельности поступают в организм человека не только перорально, но и ингаляционным и кожно-резорбтивным путями. При высокой интенсивности хозяйственно-бытового водопользования (прием душа, ванной, купание детей, уборка, стирка и др.) именно эти пути могут вносить наибольший вклад в формирование суммарной суточной нагрузки ППД (ЕРА/600/R-06/087, Н. А. Егорова с соавт., 2013, J. R. Nuckols с соавт., 2005).

Учитывая появление новых данных о токсичности и опасности, уровнях экспозиции, за рубежом наметилась тенденция к ужесточению нормативов для ТГМ в питьевой воде [1]. Однако пересмотр национальных нормативов требует надежной доказательной базы с учетом условий водопользования в республике. Проведенные нами исследования позволили предложить ряд методических приемов, позволяющих снизить неопределенности при актуализации нормативов и оценок риска здоровью для веществ природного происхождения с учетом особенностей чувствительных групп населения к экзогенным загрязнителям на основе применения экспериментальных моделей патологии животных [5], для ксенобиотиков — за счет применения биомаркеров экспозиции и биомаркеров чувствительности [6, 7]. Однако методические основы учета множественных путей поступления химических веществ при нормировании и

оценке рисков здоровью заложены не были. Действующие ПДК учитывают лишь пероральный путь поступления.

В республике хлорирование как метод обеззараживания питьевой воды на постоянной основе применяется только частично в г. Минске для хозяйственно-питьевого водоснабжения из поверхностного водоемника (соответствует Московскому, Фрунзенскому, частично Октябрьскому районам). Учитывая высокие значения концентрации хлороформа в питьевой воде по данным ретроспективных исследований, а также способность хлороформа к суммации действия с другими ТГМ, актуальной являлась оценка уровней риска здоровью населения, ассоциированного с воздействием ТГМ в питьевой воде с учетом множественности путей экспозиции.

Цель работы — оценить уровень риска здоровью, формируемого содержанием тригалометанов в питьевой воде централизованной системы водоснабжения, с учетом множественности путей их поступления в организм и установить удельный вклад отдельных ТГМ и путей поступления в общую дозовую нагрузку.

Материалы и методы. Работа выполнялась в рамках заданий 01.01. «Разработать и внедрить методологию оценки безопасности способов обеззараживания воды по критериям потенциального канцерогенного риска от воздействия побочных продуктов дезинфекции» ОНТП «Здоровье и среда обитания», 2016–2020 гг. (рег. № НИОКР 20162304) и 01.01. «Разработать метод гигиенической оценки летучих химических веществ в питьевой воде» подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы (рег. № НИОКР 20190177).

Объектом исследования являлись уровни содержания ТГМ в питьевой воде централизованной системы водоснабжения г. Минска — на выходе со станций 2-го подъема и в распределительной сети (Московский и Фрунзенский районы — вне влияния подземных источников) в период 2018–2020 гг. с учетом сезонности. 8 ТГМ (хлороформ, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен, тетрахлорэтилен, бромформ, дибромхлорметан, бромдихлорметан, тетрахлорэтан) определялись в

воде газохроматографическим методом (ИСО 10301-1997 «Качество воды. Определение легколетучих галогенизированных углеводородов. Методы газовой хроматографии»).

Оценка уровней риска здоровью населения, связанного с использованием воды централизованных систем питьевого водоснабжения, содержащей ТГМ, проводилась с использованием разработанного метода оценки риска для здоровья населения, обусловленного воздействием химических веществ, загрязняющих питьевую воду (инструкция по применению № 019-1221, утвержденная заместителем Министра — Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь 28.01.2022).

На этапе «идентификация опасности» проведен отбор приоритетных ТГМ, установлены вредные эффекты, которые могут быть вызваны данными химическими веществами при пероральном пути поступления их в организм человека. На этапе «оценка экспозиции» установлены фактические дозовые нагрузки ТГМ для различных возрастных групп населения при употреблении воды для питьевых и хозяйственно-бытовых целей (с учетом перорального, ингаляционного и кожного поступления). Расчет хронического среднесуточного поступления (дозы) ТГМ выполнен для трех групп населения: дети 0–6 лет, дети 6–18 лет и взрослые (старше 18 лет) на основании результатов лабораторных исследований питьевой воды и факторов экспозиции (продолжительности воздействия — 30/70 лет, масса тела — 15 кг, 42 кг и 70 кг соответственно). С целью повышения надежности при оценке экспозиции проводилось моделирование незначительных результатов («ниже предела обнаружения») с использованием для замещающих значений по двум вариантам: 0 мг/дм³ и нижнего предела количественного определения метода соответствующего вещества (ПКО). Расчет дозы ТГМ проводился по двум сценариям, предполагавшим использование стандартных и установленных в исследовании факторов экспозиции (уровни водопользования), обоснование приведено ниже.

На этапе «оценка зависимости доза–ответ» проведен расчет и дана оценка потенциального риска неспецифических ток-

сических эффектов и канцерогенного риска с учетом множественных путей поступления ТГМ с водой.

Для статистической обработки промежуточных результатов исследования были созданы базы данных в MS Excel. Проверка гипотезы о виде распределения полученных данных была выполнена с использованием критерия Шапиро – Уилка (W -тест) и Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При описании результатов были использованы общепринятые показатели — средние значения (M), минимальные (\min) и максимальные значения (\max), интерквартильный размах (P_{25} – P_{75}) и 95-й процентиль (P_{95}). Анализ статистической значимости межгрупповых различий количественных признаков проводили с помощью t -критерия. Уровень статистической значимости принят $p < 0,05$. Статистическая обработка и анализ полученных данных проводились с использованием пакета статистических программ Statistica 13 (лицензия № AXA8111525627ARCN2ACD-M), Microsoft Office Excel 2019.

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов лабораторных исследований показал отсутствие статистически значимых различий между концентрациями хлороформа и других ТГМ в воде Фрунзенского и Московского районов, а также в различных точках отбора в пределах одного района ($p > 0,05$). В этой связи в дальнейшем анализ экспозиции и риска проводился по обобщенным данным по двум районам (далее по тексту приведены данные в среднем по этим двум районам, используется сокращение «по городу»).

По данным лабораторных исследований в период 2018–2020 гг., во всех исследованных пробах воды определялся хлороформ. Концентрации хлороформа в воде на выходе со станций 2-го подъема фиксировались в пределах 0,05–0,18 мг/дм³, среднееголетние (за три года) значения составили $0,10 \pm 0,03$ мг/дм³ (95% ДИ: 0,10–0,11 мг/дм³), в воде разводящей сети — от 0,01 до 0,19 мг/дм³, среднееголетние значения $0,12 \pm 0,02$ мг/дм³ (95% ДИ: 0,11–0,12 мг/дм³). Концентрации выше средних значений отмечались с июня по сентябрь с максимальными значениями в августе — сентябре, различия между средними значениями концен-

траций в летний и зимний сезоны до 1,2 раз, статистически значимы ($p = 0,01$). Среди других ТГМ наибольший удельный вес определяемых проб отмечен для бромдихлорметана. Полученные результаты подтверждают данные научной литературы о том, что образование ТГМ происходит и после поступления хлорированной воды в водопроводную сеть, из-за чего концентрация этих веществ возрастает по мере продвижения питьевой воды к потребителю (в воде распределительной сети среднееголетние значения выше, чем в воде на выходе со станции 2-го подъема). Особое значение это приобретает для отдаленных точек распределительной сети с малой интенсивностью водозабора [1].

В ходе проведенных исследований было установлено, что в целом на территории фокусных районов г. Минска потенциальный риск немедленного действия по показателям интенсивности запаха (привкуса), цветности и мутности питьевой воды характеризуется приемлемым уровнем ($Risk = 0,02$ долей ед.). Периодически, преимущественно в весенне-летний период, значения потенциального риска немедленного действия по показателям интенсивности запаха (привкуса) и мутности питьевой воды достигают удовлетворительного уровня ($Risk = 0,16$ долей ед.). При удовлетворительном уровне риска немедленного действия возможны случаи жалоб населения на различные дискомфортные состояния, связанные с воздействием оцениваемого фактора. Потенциальный риск немедленного действия тетрахлорэтана, нормируемого по влиянию на органолептические показатели воды, оценивается как приемлемый ($Risk = 0,02$ долей ед.). При приемлемом уровне риска немедленного действия исключается рост заболеваемости населения, связанный с воздействием оцениваемого фактора, а состояние дискомфорта может проявляться лишь в единичных случаях у особо чувствительных людей.

По результатам исследований с учетом наличия определений ТГМ в концентрациях выше предела количественного определения метода в перечень приоритетных веществ для оценки риска здоровью при хроническом воздействии вошли 4 ТГМ (хлороформ, бромформ, дибромхлорметан, бромдихлорме-

тан). Проведен расчет величины среднесуточной дозы ТГМ при пероральном, ингаляционном и накожном пути поступления четырех приоритетных ТГМ из питьевой воды разводящей сети по двум смоделированным сценариям, результаты расчета доз приведены в таблице 1.

Сценарий 1 — (характеристика средней тенденции): средние значения концентрации ТГМ с учетом замены незначачих значений на «0», стандартные уровни водопотребления (взрослые 2 л/сутки, дети 0–6 лет — 0,67 л /сутки, дети 6–18 лет — 1 л/сутки) и хозяйственно-бытового водопользования (частота и длительность принятия душа, ванной — по медиане), частота экспозиции — 350 дней;

Сценарий 2 — (максимальная обоснованная экспозиция): 95%-я доверительная граница средних концентраций ТГМ с учетом замены незначачих значений на ПКО, высокие уровни водопотребления (взрослые — 3 л/сутки (округленное значение P95, установленное в собственных исследованиях), дети 0–6 лет — 1 л /сутки, дети 6–18 лет — 1,5 л/сутки) и хозяйственно-бытового водопользования (95-й процентиль частоты и длительности принятия душа, ванной), частота экспозиции — 365 дней. При описании результатов исследования по тексту результаты исследований по сценарию 2 приводятся в скобках с индексом «м» после результатов по центральной тенденции (например, 0,2 % (0,1 %)м).

Таблица 1 — Результаты расчета величины среднесуточной дозы при пероральном, ингаляционном и накожном пути поступления приоритетных ТГМ

Показатель	Хлороформ	Бромдихлор-метан	Дибромхлор-метан	Бромформ
	CAS			
	67-66-3	75-27-4	124-48-1	75-25-2
Концентрация, мг/дм ³ :				
средняя	0,1150	0,0010	0,0010	0,0010
верхний 95 % ДИ средней	0,1208	0,0012	0,0010	0,0010
Доза для оценки центральной тенденции, мг/(кг·сут)				
Взрослые:				
пероральное поступление	0,003285	0,000028	0,000029	0,000029
ингаляционное поступление	0,022140	0,003538	0,002048	0,001162
накожное поступление	0,000293	0,000002	0,000002	0,000002
Дети 6–18 лет:				
пероральное поступление	0,002738	0,000023	0,000024	0,000024
ингаляционное поступление	0,022140	0,003538	0,002048	0,001162
накожное поступление	0,000356	0,000002	0,000002	0,000002
Дети до 6 лет:				
пероральное поступление	0,005136	0,000043	0,000045	0,000045
ингаляционное поступление	0,022140	0,003538	0,002048	0,001162
накожное поступление	0,000529	0,000003	0,000003	0,000003
Доза для оценки максимальной обоснованной экспозиции, мг/(кг·сут)				
Взрослые:				
пероральное поступление	0,005176	0,000052	0,000044	0,000043
ингаляционное поступление	0,023255	0,004406	0,002085	0,001162
накожное поступление	0,000308	0,000002	0,000002	0,000002
Дети 6–18 лет:				
пероральное поступление	0,004313	0,000043	0,000037	0,000036
ингаляционное поступление	0,023255	0,004406	0,002085	0,001162
накожное поступление	0,000374	0,000002	0,000002	0,000002
Дети до 6 лет:				
пероральное поступление	0,008052	0,000080	0,000069	0,000067
ингаляционное поступление	0,023255	0,004406	0,002085	0,001162
накожное поступление	0,000556	0,000004	0,000003	0,000003

Удельный вклад перорального и ингаляционного путей поступления в формирование дозы для взрослого населения хлороформа составляет соответственно 12,8 % (18,0 %)м и 86,1 % (80,9 %)м, бромдихлорметана — 0,8 % (1,2 %)м и 99,2 % (98,8 %)м, дибромхлорметана — 1,4 % (2,1 %)м и 98,5 % (97,8 %)м, бромоформа — 2,4 % (3,6 %)м и 97,5 % (96,3 %)м. Удельный вклад кожного пути экспозиции незначителен (не более 1 % для всех веществ). При расчете дозы

для максимальной экспозиции увеличивается вклад перорального пути поступления и снижается вклад ингаляционного пути поступления для 4 ТГМ. Дозовая нагрузка для детей до 6 лет выше, чем для других возрастных групп, для детей в возрасте 6–18 лет близка к нагрузке для взрослых.

Результаты установления величины потенциального канцерогенного риска представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Результаты установления величины потенциального канцерогенного риска при множественных путях поступления из воды приоритетных ТГМ, обладающих беспороговым (канцерогенным) механизмом воздействия

Показатель	Хлороформ	Бромдихлорметан	Дибромхлорметан	Бромоформ	Суммарный риск
	CAS				
	67-66-3	75-27-4	124-48-1	75-25-2	
Потенциальный канцерогенный риск (для оценки центральной тенденции)					
Взрослые:					
пероральное поступление	2,00E-05	1,71E-06	2,44E-06	2,26E-07	2,44E-05
ингаляционное поступление	1,79E-03	4,60E-04	1,93E-04	4,53E-06	2,45E-03
накожное поступление	1,79E-06	1,01E-07	1,50E-07	1,43E-08	2,05E-06
Дети 6–18 лет:					
пероральное поступление	1,67E-05	1,43E-06	2,03E-06	1,88E-07	2,03E-05
ингаляционное поступление	1,79E-03	4,60E-04	1,93E-04	4,53E-06	2,45E-03
накожное поступление	2,17E-06	1,23E-07	1,81E-07	1,74E-08	2,49E-06
Дети до 6 лет:					
пероральное поступление	3,13E-05	2,67E-06	3,81E-06	3,53E-07	3,82E-05
ингаляционное поступление	1,79E-03	4,60E-04	1,93E-04	4,53E-06	2,45E-03
накожное поступление	3,23E-06	1,83E-07	2,70E-07	2,58E-08	3,71E-06
Потенциальный канцерогенный риск (максимально обоснованная экспозиция)					
Взрослые:					
пероральное поступление	3,16E-05	3,20E-06	3,72E-06	3,39E-07	3,88E-05
ингаляционное поступление	1,88E-03	5,73E-04	1,96E-04	4,53E-06	2,66E-03
накожное поступление	1,88E-06	1,26E-07	1,52E-07	1,43E-08	2,17E-06
Дети 6–18 лет:					
пероральное поступление	2,63E-05	2,66E-06	3,10E-06	2,82E-07	3,24E-05
ингаляционное поступление	1,88E-03	5,73E-04	1,96E-04	4,53E-06	2,66E-03
накожное поступление	2,28E-06	1,53E-07	1,85E-07	1,74E-08	2,63E-06
Дети до 6 лет:					
пероральное поступление	4,91E-05	4,97E-06	5,79E-06	5,27E-07	6,04E-05
ингаляционное поступление	1,88E-03	5,73E-04	1,96E-04	4,53E-06	2,66E-03
накожное поступление	3,39E-06	2,28E-07	2,75E-07	2,58E-08	3,92E-06

Установлено, что при пероральном пути поступления четырех приоритетных ТГМ из питьевой воды суммарный потенциальный канцерогенный риск оценивается как «средний» $CR_{w_0} = 2,01E-05 - 3,82E-05$ (3,24E-05 — 6,04E-05)м, при этом вклад хло-

роформа в его формирование составляет 81,1 % (82,1 %)м, бромдихлорметана — 7,0 % (8,2 %)м, дибромхлорметана — 10,0 % (9,6 %)м, бромоформа — 0,9 %. Появление такого риска требует проведения динамического контроля с углубленным изучением

источников и возможных последствий неблагоприятных воздействий для решения вопроса о мерах по управлению риском.

Суммарный потенциальный канцерогенный риск при ингаляционном пути поступления четырех приоритетных ТГМ из питьевой воды оценивается как «высокий» $CR_{wi} = 2,45E-03$ ($2,66E-03$)^м, вклад хлороформа в его формирование составляет 73,2 % (70,9 %) ^м, бромдихлорметана — 18,8 % (21,6 %) ^м, дибромхлорметана — 7,9 % (7,4 %) ^м, бромоформа — 0,2 %. При данном уровне риска необходимо осуществление мероприятий по устранению или снижению риска.

Суммарный потенциальный канцерогенный риск при накожном пути поступления четырех приоритетных ТГМ из питьевой воды оценивается как «допустимый» ($CR_{wd} = 2,05E-06$ — $3,71E-06$ ($2,17E-06$ — $3,92E-06$)^м), вклад хлороформа в его формирование составляет 87,1 % (86,5 %) ^м, бромдихлорметана — 4,9 % (5,8 %) ^м, дибромхлорметана — 7,3 % (7,1 %) ^м, бромоформа — 0,7 %. Уровни допустимого риска подлежат постоянному контролю. В некоторых случаях при таких уровнях риска могут проводиться дополнительные мероприятия по их снижению.

Согласно проведенным расчетам суммарный потенциальный канцерогенный риск при множественных путях поступления четырех приоритетных ТГМ из питьевой воды оценивается как «высокий» $CR_w = 2,5E-03$ ($2,7E-03$)^м и требует осуществления мероприятий по его устранению или снижению. Вклад хлороформа в его формирование составляет 73,2 %, бромдихлорметана — 18,6 %, дибромхлорметана — 7,9 %, бромоформа — 0,2 %. При этом удельный вклад перорального пути составляет в зависимости от возрастной группы не более 1,5 % (1,4 %) ^м, ингаляционного — 98,3 — 99,1 % (97,6—98,5 %) ^м, накожного 0,08—0,15 %. Добавочный суммарный популяционный потенциальный канцерогенный риск, ассоциированный с поступлением четырех приоритетных ТГМ из питьевой воды при хозяйственно-питьевом водопользовании для населения 2 районов составит $4,1E-09$ ($4,5E-09$)^м для взрослых, $2,5E-08$ ($2,7E-08$)^м для детей 6—18 лет и $3,6E-08$ ($3,9E-08$)^м для детей до 6 лет. Наи-

более уязвимой группой населения являются дети до 6 лет — для них характерны более высокие значения канцерогенных рисков.

Потенциальный риск хронического воздействия, связанный с регулярным употреблением питьевой воды, содержащей ТГМ, оценивался по эффектам неспецифического токсического действия. Согласно расчетам в целом на территории фокусных районов г. Минска в период 2018—2020 гг. потенциальный риск развития неспецифических токсических эффектов, обусловленный содержанием в питьевой воде 4 ТГМ, характеризовался приемлемым уровнем при пероральном поступлении ($Risk = 0,05$ долей ед.) вне зависимости от сезона. Основной вклад в формирование величины суммарного риска развития неспецифических токсических эффектов в различные годы исследуемого периода вносил хлороформ (до 88,3 %), бромдихлорметан и дибромхлорметан до 5,5 и 5,7 % соответственно, бромоформ не более 1,5 %.

Оценка риска влияния ТГМ на критические органы/системы проводилась на основании расчета значений индексов опасности острого и хронического воздействия. В качестве критических рассматривались органы/системы, в которых при возрастании концентраций ТГМ возникает первый вредный эффект или его известный предвестник. В соответствии с методологией оценки риска здоровью населения, критическими органами/системами для ТГМ являются почки, печень, эндокринная, центральная нервная и сердечно-сосудистая системы.

По результатам расчетов за исследуемый период индекс опасности развития неблагоприятных эффектов со стороны центральной нервной системы, эндокринной системы, со стороны печени, включая индукцию микросомальных ферментов, обусловленный воздействием ТГМ при пероральном пути поступления, оценивается как низкий и средний для взрослых и детей в возрасте 6—18 лет, для детей в возрасте до 6 лет — средний. Индекс опасности развития неблагоприятных эффектов со стороны центральной нервной системы, эндокринной системы, со стороны печени, включая индукцию микросомальных ферментов, обусловленный воздействием ТГМ при множественных путях

поступления (HI_w) оценивается как средних, а эффектов на развитие — низкий для взрослых и детей в возрасте от 6 до 18 лет. Наиболее уязвимой возрастной группой являются дети до 6 лет — значение HI_w для развития неблагоприятных эффектов со стороны центральной нервной системы и со стороны печени, включая индукцию микросомальных ферментов, оцениваются как высокие. В среднем вклад перорального пути в формирование многосредового индекса опасности составляет от 62,5 до 71,3 %, ингаляционного — 24,5–40,3 %, кожного — не более 6,6 % в зависимости от возраста и сценария (вклад перорального пути поступления выше для сценария с максимальной экспозицией), наибольший вклад вносит хлороформ (до 88 %).

Заключение. Таким образом, химическая нагрузка, обусловленная водоподготовкой, характеризуется спектром химических веществ, обладающих санитарно-токсикологическими и канцерогенными свойствами. Концентрации химических веществ, образующиеся в воде во время водоподготовки, не превышают установленных гигиенических нормативов, однако их суммарное содержание выше регламентируемого уровня. Применение методологии оценки риска здоровью позволяет провести оценку динамики качества и безопасности питьевой воды от водозабора до потребителя и оценить потенциальный риск здоровью, эффективность применяемых методов водоподготовки.

Разработанные оптимальные сценарии для оценки рисков здоровью, ассоциированных с содержанием летучих органических загрязнителей в питьевой воде (моделирование незначительных значений, стандартные и экспериментально установленные факторы экспозиции) позволили получить новые научные данные о дозовой нагрузке ТГМ для трех возрастных групп населения при множественных путях их поступления в организм и сценариях, соответствующих центральной тенденции и максимально обоснованной экспозиции в фокусных районах г. Минска в 2018–2020 гг. Доказано, что наиболее уязвимой возрастной группой являются дети до 6 лет. Установлено, что ингаляционный путь поступления вносит существенно больший вклад в формирование дозы ТГМ в сравне-

нии с пероральным — в 6,7 раз выше для хлороформа, в 128,2 раза выше для бромдихлорметана, в 70,6 раза выше для дибромхлорметана, в 40,7 раз для бромформа. Удельный вклад кожного пути экспозиции незначителен (не более 1 % для всех веществ).

Потенциальный риск развития неспецифических токсических эффектов, обусловленный содержанием в питьевой воде четырех ТГМ, характеризовался приемлемым уровнем вне зависимости от сезона. Индекс опасности развития неблагоприятных эффектов со стороны центральной нервной системы, эндокринной системы, со стороны печени, включая индукцию микросомальных ферментов, обусловленный воздействием ТГМ при множественных путях поступления (HI_w), оценивается как средний, а эффектов на развитие — низкий для взрослых и детей в возрасте от 6 до 18 лет. Наиболее уязвимой возрастной группой являются дети до 6 лет — значение HI_w для развития неблагоприятных эффектов со стороны центральной нервной системы и со стороны печени, включая индукцию микросомальных ферментов, оцениваются как высокие.

Суммарный потенциальный канцерогенный риск при множественных путях поступления четырех приоритетных ТГМ из питьевой воды выше значений риска, установленных только при пероральном поступлении, оценивается как «высокий» и требует осуществления мероприятий по его устранению или снижению. При этом удельный вклад перорального пути составляет в зависимости от возрастной группы не более 1,5 % («средний»), ингаляционного до 99,1 % («высокий»), кожного 0,08–0,15 % («допустимый»). Вклад хлороформа в его формирование составляет 73,2 %, бромдихлорметана — 18,6 %, дибромхлорметана — 7,9 %, бромформа — 0,2 %.

Результаты исследований позволили сделать вывод о том, что неучет ингаляционного и кожного путей поступления летучих органических веществ (ТГМ) в организм ведет к существенной недооценке рисков здоровью, особенно при оценке канцерогенных рисков здоровью с учетом более высокого канцерогенного потенциала веществ при ингаляционном поступлении. Это необходи-

мо учитывать при проведении соответствующих оценок риска здоровью с целью принятия профилактических мер (например, при замене метода водоподготовки, сравнительной оценке эффективности различных методов обеззараживания) или гигиеническом нормировании летучих органических веществ в питьевой воде.

Наличие данных о поступлении веществ в организм ингаляционным и накожным путями в организм из воды при хозяйственно-бытовом водопользовании могут служить одним из оснований для актуализации гигиенического норматива для вещества в среде по критериям риска здоровью. При гигиеническом нормировании химических веществ в питьевой воде с учетом множественности путей поступления химических веществ в организм из питьевой воды целесообразно ориентироваться на систему критериев приемлемости. В качестве приемлемого уровня риска по значению индекса опасности целесообразно использовать значение $HI \leq 1,0$, величина пожизненного приемлемого (минимального) уровня риска (70 лет) для химических канцерогенов в пи-

тывой воде — от $1 \cdot 10^{-5}$, а для доказанных канцерогенов для человека — на уровне от $1 \cdot 10^{-6}$. Разработан метод гигиенического нормирования химических веществ в питьевой воде по критериям риска здоровью, формализованный в инструкции по применению № 031-1221 (утверждена заместителем Министра здравоохранения — Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь 11 мая 2022 г.). Положения инструкции могут использоваться для обоснования необходимости гармонизации гигиенических нормативов химических веществ в питьевой воде с наилучшими международными рекомендациями; изучения региональных особенностей формирования общей химической нагрузки на население, для обоснования гигиенических нормативов химических веществ в средах по критериям риска здоровью.

Полученные результаты исследований могут быть в перспективе использованы при актуализации гигиенических нормативов для ТГМ в питьевой воде с учетом множественных путей поступления их в организм из питьевой воды.

Список цитированных источников

1. Guidelines for Drinking-water Quality / World Health Organization. — 4th ed. with adds. — Geneva, 2017. — 564 p.
2. Sharma, V. K. Formation and toxicity of brominated disinfection byproducts during chlorination and chloramination of water: a review / V. K. Sharma, R. Zboril, T. J. McDonald // J. Environ Sci Health B. — 2014. — Vol. 49, № 3. — P. 212–228.
3. Insights to estimate exposure to regulated and non-regulated disinfection by-products in drinking water / P. E. Redondo-Hasselerharm [et al.] // J. Expo Sci Environ Epidemiol. — 2022. — Vol. 29. — P. 1–11.
4. К вопросу об образовании побочных продуктов дезинфекции питьевой воды (регламентируемых и эмерджентных), их генотоксических и канцерогенных свойствах: обзор проблемы и направления дальнейших исследований / Е. В. Дроздова [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. — Минск : РНМБ, 2016. — Вып. 26. — С. 12–16.
5. Drozdova, E. V. Experimental models of animal chronic pathology in assessing health risks for sensitive population groups / E. V. Drozdova, S. I. Sychik, V. A. Hrynchak, S. N. Rjabceva // Health Risk Analysis. — 2022. — № 2. — P. 185–195.
6. Содержание хлороформа в крови населения как биомаркер экспозиции побочными продуктами дезинфекции питьевой воды / Е. В. Дроздова [и др.] // Медицинский журнал. — 2023. — № 1. — С. 23–32.
7. Drozdova, E. V. Polymorphisms of xenobiotic metabolism enzyme genes CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1 as biomarkers of sensitivity to exposure to water disinfection byproducts (using chloroform as an example) / E. V. Drozdova, E. V. Kolesneva, V. E. Syakhovich, N. A. Dalhina // Health Risk Analysis. — 2023. — № 1. — P. 157–170. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.15.eng.

Health risk associated with health effects of disinfection by-products in drinking water, taking in context of multiple pathways exposure

Drozdova E. V.

Scientific Practical Centre of Hygiene, Minsk, Republic of Belarus

The developed scenarios for health risks assessment associated with the content of volatile organic pollutants in drinking water allowed to obtain new scientific data on the exposure of high priority trihalomethanes for three age groups of the population under multiple pathways of their intake into the body and 2 scenarios in the focal microregions of Minsk in 2018–2020. It was found that the inhalation route makes the significantly greater contribution to the trihalomethanes exposure compared to the oral route and is the leading one in the formation of health risks, especially carcinogenic ones. Methodological bases of application of data on substance intake by different ways from water into organism for actualization of hygienic standard for substance in the environment has been substantiated.

Keywords: drinking water, trihalomethanes, chloroform, risk assessment, exposure, multiple routes of entry, carcinogenic risk.

Поступила 12.07.2023

УДК 615.874.25:577.164.186:339.13

МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ РЫНКА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК К ПИЩЕ, СОДЕРЖАЩИХ АЛЬФА-ЛИПОЕВУЮ КИСЛОТУ

Зайтуллаева Л. Э., Голяк Н. С.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проведен маркетинговый анализ рынка зарегистрированных на территории Евразийского экономического союза специализированных пищевых продуктов (СПП) для питания спортсменов и биологически активных добавок (БАД) к пище, содержащих альфа-липовую кислоту (по состоянию на март 2023 г.). Среди представленных на рынке продуктов большую часть (65,15 %) занимают монокомпонентные СПП для питания спортсменов и БАД к пище с преобладанием в их составах рацемической смеси альфа-липоевой кислоты (93,93 %). В качестве сопутствующих альфа-липоевой кислоте компонентов чаще всего добавляют L-карнитин, биотин, креатин, пиколинат хрома. Наиболее распространенными формами выпуска являются капсулы (77,27 %) и порошки (19,70 %). Содержание альфа-липоевой кислоты в составе СПП для питания и БАД к пище варьируется от 25 до 600 мг, чаще дозировка составляет 100 мг (39,39 %). На 96,97 % рынок СПП для питания спортсменов и БАД к пище, содержащих альфа-липовую кислоту, представлен российскими и зарубежными производителями.

Ключевые слова: альфа-липоевая кислота, маркетинговый анализ, специализированные пищевые продукты для питания спортсменов, биологически активные добавки к пище.

Введение. Применение специализированных пищевых продуктов и биологически активных добавок как в спорте высоких достижений, так и в любительском спорте обусловлено повышенной физической нагрузкой на все системы организма человека. Ры-

нок таких продуктов и БАД к пище предлагает большое разнообразие химических веществ с эргогенным действием: основные нутриенты (углеводы, белки, жиры), активаторы и ингибиторы обмена веществ (витамины и минералы), анаболизаторы, адаптогены, антиоксиданты и антигипоксанты [1].

Одним из компонентов СПП для питания спортсменов и БАД к пище с антиоксидантной активностью является альфа-липоевая кислота (АЛК). Альфа-липоевая кислота — серосодержащее соединение, которое существует в виде двух форм: окисленной (с дисульфидной связью) и восстановленной (со свободными тиольными группами). Наличие одного хирального центра в структуре АЛК предполагает существование двух стереоизомеров. Биологическим значением обладает R-стереоизомер.

Так, R-АЛК является кофактором митохондриальных комплексов (пируватдегидрогеназы, α -кетоглутаратдегидрогеназы и дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью). Как окисленная, так и восстановленная формы липоевой кислоты принимают участие в хелатировании катионов переходных металлов (Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} и др.). В отношении железа было выяснено, что АЛК может способствовать снижению количества свободных радикалов, но не вызывать в целом снижения уровня железа в организме. АЛК помогает выстраивать баланс между окисленной и восстановленной формами различных эндогенных и экзогенных антиоксидантов (глутатиона, аскорбиновой кислоты, витамина E) в клетке. Также было установлено, что АЛК и дигидролипоевая кислота активно взаимодействуют с активными формами кислорода (гидроксильный радикал, синглетный кислород), однако не способны нейтрализовать перекись водорода. Сочетание приема АЛК с тренировкой на выносливость у животных улучшало транспортную активность глюкозы и толерантность к глюкозе всего организма [2].

В питании спортсменов АЛК уменьшает окислительное повреждение мышечной ткани, при однократном либо краткосрочном приеме способствует восстановлению мышечной силы после тренировок [1, 3]. Наряду с другими антиоксидантами АЛК может быть основным фармаконутриентом биодобавки

либо входить в состав многокомпонентных продуктов для питания спортсменов.

Цель работы — провести анализ ассортимента специализированных пищевых продуктов и биологически активных добавок к пище, содержащих альфа-липоевую кислоту, на рынке стран Евразийского экономического союза.

Материалы и методы. Исследование рынка СПП для питания спортсменов и БАД к пище осуществлялось путем анализа базы данных Единого реестра свидетельств о государственной регистрации Евразийского экономического союза (по состоянию на март 2023 г.) [4]. Обработка полученных данных была выполнена с использованием программы Microsoft Office Excel 2016.

Результаты и их обсуждение. По состоянию на март 2023 г. в базе данных Единого реестра свидетельств о государственной регистрации Евразийского экономического союза было представлено 98 зарегистрированных наименований СПП для питания спортсменов и БАД к пище, содержащих АЛК. В ходе исследования был проведен анализ 66 наименований, которые содержат АЛК в виде единственного компонента либо главного компонента. У 32 наименований было аннулированное или отозванное свидетельство о регистрации либо ошибка в оформлении документов.

Большая часть СПП для питания спортсменов и БАД к пище представлена монокомпонентными составами российского и зарубежного производства (рисунок 1). На их долю приходится 65,15 %. Аналогов таких СПП для питания спортсменов и БАД к пище среди белорусских производителей нет.

Известно, что АЛК существует в виде двух стереоизомеров. Было установлено, что при приеме в одинаковых дозах отдельно R- и S-стереоизомеров, максимальные концентрации в плазме крови R-стереоизомера были выше на 40–50 %, что, возможно, связано с более быстрым периодом полувыведения S-стереоизомера [2]. Среди монокомпонентных СПП для питания спортсменов и БАД к пище лишь одно наименование от SAN Corporation (США) Na-R-ALA содержит R-альфа-липоевую кислоту в виде натриевой соли R-альфа-липоевой кислоты. Остальные добавки производят с использованием рацемической смеси АЛК.

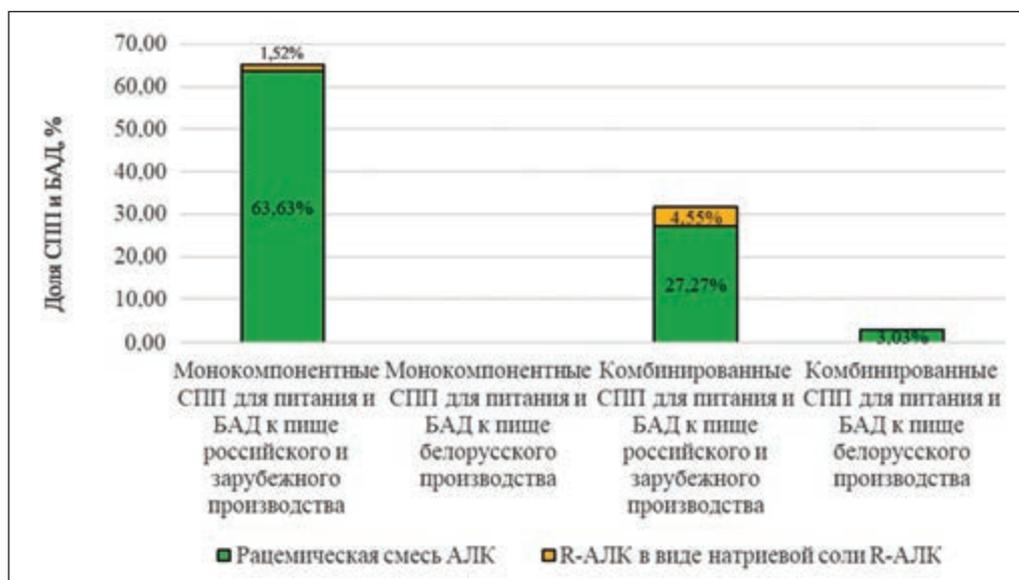


Рисунок 1 — Распределение рынка СПП для питания и БАД к пище, содержащих АЛК по составу

Комбинированные СПП для питания спортсменов и БАД к пище составляют 34,85 % от общего числа (рисунок 1). На долю добавок российского и зарубежного производства приходится 31,82 %, белорусского производства — 3,03 %. В состав их входят как рацемическая АЛК (27,27%), так и R-стереоизомер АЛК (4,55 %). Также стоит отметить, что R-АЛК в качестве нутриента комбинированных СПП для питания спортсменов и БАД к пище использует только

малая часть производителей из Соединенных Штатов Америки (SAN Corporation, Jarrow Formulas, Doctor's Best).

В 26,08 % наименований (рисунок 2) комбинированных СПП для питания спортсменов и БАД к пище помимо АЛК в состав входят витамины группы В (В₆, В₉, В₁₂). Такие комбинации позволяют ускорить восстановительные процессы в период как физических, так и психических нагрузок.

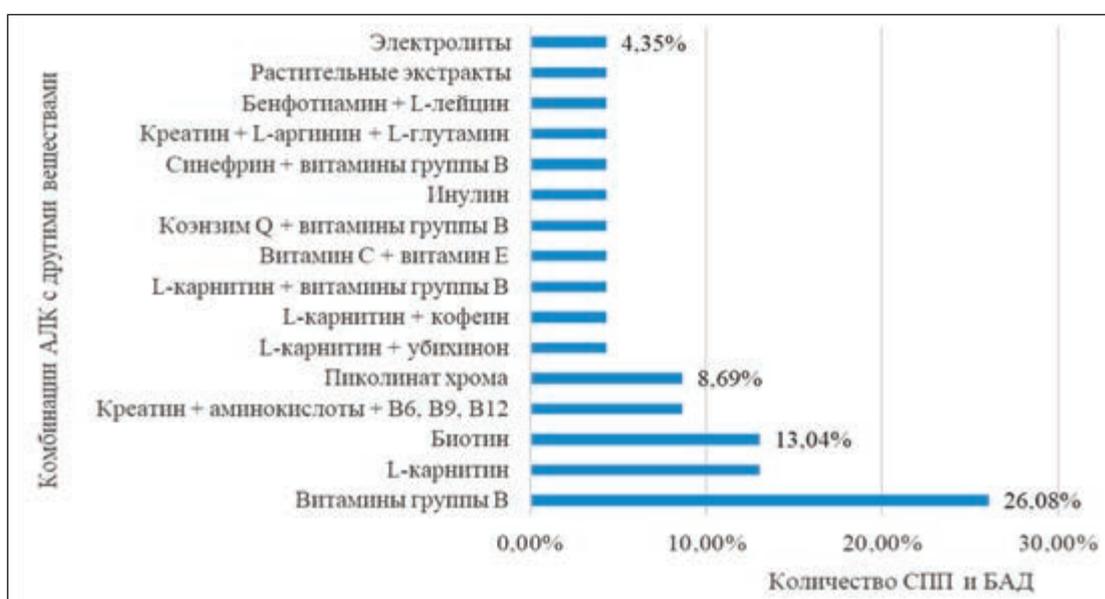


Рисунок 2 — Другие активные компоненты в составе СПП для питания спортсменов и БАД к пище с АЛК

L-карнитин также является сопутствующим компонентом АЛК. На долю таких комбинаций приходится 13,04 %. (см. рисунок 2). Сочетание L-карнитина и АЛК приводит к достаточно быстрому получению энергии при повышенных физических нагрузках и одновременно быстрому восстановлению после них.

Схожий механизм действия имеют добавки АЛК с креатином (8,69 %). Запасание мышечной тканью поступающего в организм креатина увеличивает доступность фосфокреатина и ускоряет скорость ресинтеза АТФ в процессе высокоинтенсивных коротких тренировок и после них, а также уменьшает выраженность микрповреждений мышц и проявления отсроченной болезненности, вызванных физическими нагрузками [1].

Так, СПП для питания и БАД к пище, сочетающие комбинацию АЛК и биотина со-

ставляют 13,04 %. Систематическое введение альфа-липоевой кислоты снижает активность пируваткарбоксилазы и β -метилкротонил-КоА-карбоксилазы *in vivo*, конкурируя с биотином. Сочетание АЛК и биотина не будет приводить к снижению ее эндогенной концентрации.

Для питания спортсменов СПП и БАД к пище российского и зарубежного производства занимают преобладающую долю рынка и составляют 96,97 % (рисунок 3). Среди монокомпонентных продуктов белорусские производители не представлены, в комбинированных — занимают всего 3,03 %. Такой состав рынка предполагает возможность разработки и внедрения в производство как монокомпонентных, так и комбинированных СПП для питания спортсменов и БАД к пище, содержащих альфа-липоевую кислоту.

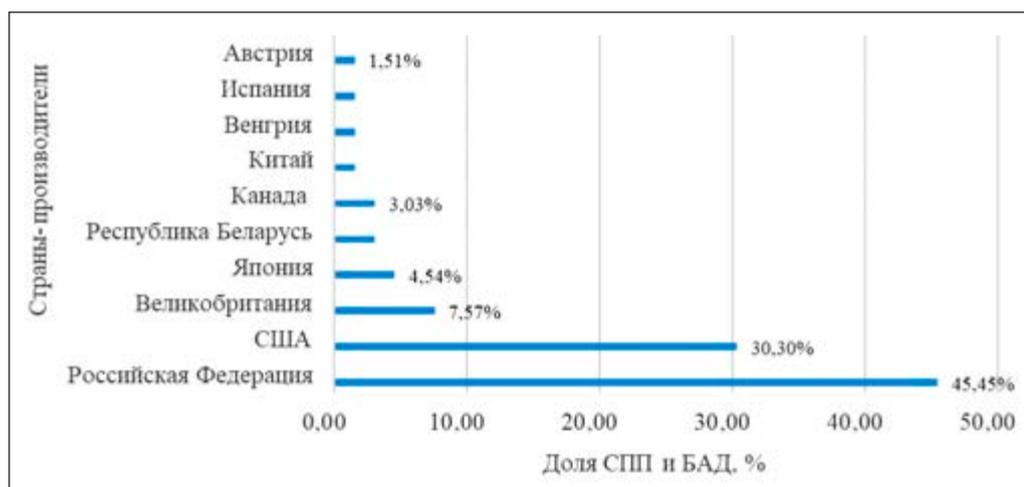


Рисунок 3 — Страны-производители СПП для питания и БАД к пище, содержащих АЛК, зарегистрированные на территории Евразийского экономического союза

Странами-лидерами по производству СПП для питания спортсменов и БАД к пище с АЛК выступают Российская Федерация и Соединенные Штаты Америки по 45,45 и 30,30 % соответственно. Другие страны-производители занимают незначительную часть рынка от 1,52 до 7,57 %, в том числе и Республика Беларусь. Комбинированные продукты с АЛК выпускают два белорусских предприятия — Научно-исследовательский институт «Физико-органической химии» Национальной Академии наук и ОАО «Экзон» (по одной добавке каждый).

Количественное содержание АЛК в составе СПП для питания спортсменов и БАД к пище имеет широкий диапазон значений: от 20 до 600 мг (рисунок 4).

Преобладающей является дозировка 100 мг (находится в составе 39,39 % СПП и БАД). Дозировка 300 мг АЛК входит в состав 10,60 % добавок. На дозировки 200 мг и 600 мг приходится по 7,57 %; на 20 мг и 30 мг — по 6,06 %; на 50 мг и 60 мг — по 4,54 %; на 90 мг — по 3,03 %; другие — по 1,52 %. По результатам исследования [3], как однократный прием АЛК в дозе 150 мг, так

прием на протяжении 6 дней по 150 мг перед и после тренировки способствуют уменьшению мышечного повреждения, воспаления и ускоряет восстановление. Согласно Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к продукции (товарам), подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) Таможенного союза [5], адекватным уровнем потребления

в сутки АЛК является 30 мг, а верхним допустимым уровнем потребления — 100 мг в составе СПП для питания и БАД к пище. Также следует отметить, что в требованиях Датского национального института продуктов питания [6] рекомендуемая безопасная суточная доза находится на уровне 42 мг на 70 кг массы тела. Свыше этой дозы прием АЛК может быть небезопасен.

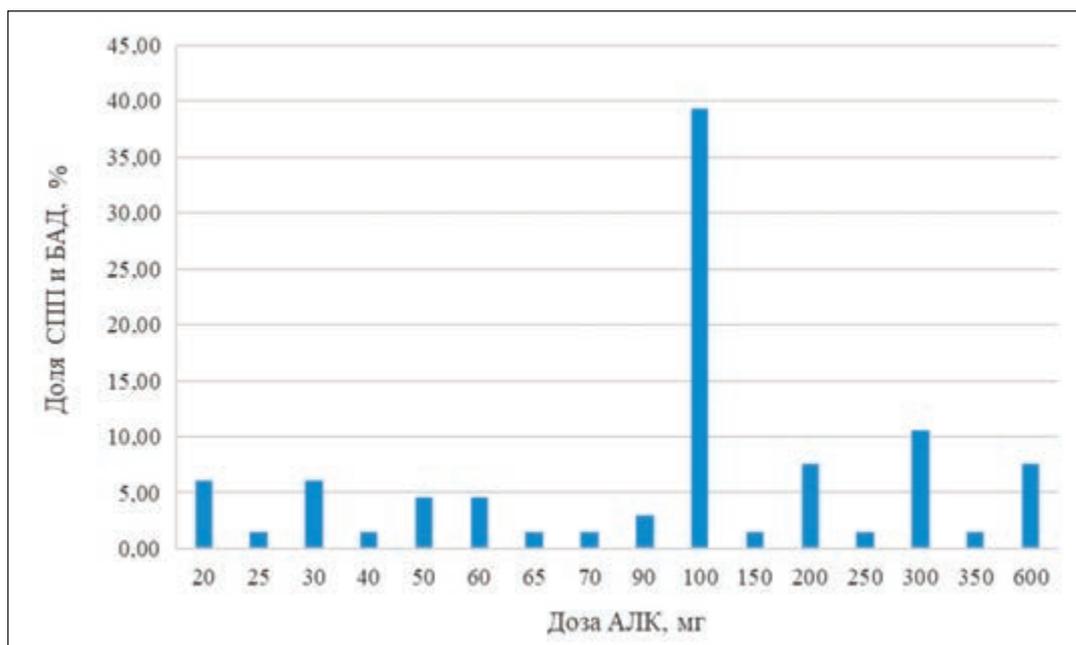


Рисунок 4 — Распределение по количественному содержанию АЛК (либо в пересчете на АЛК) в составе СПП и БАД к пище

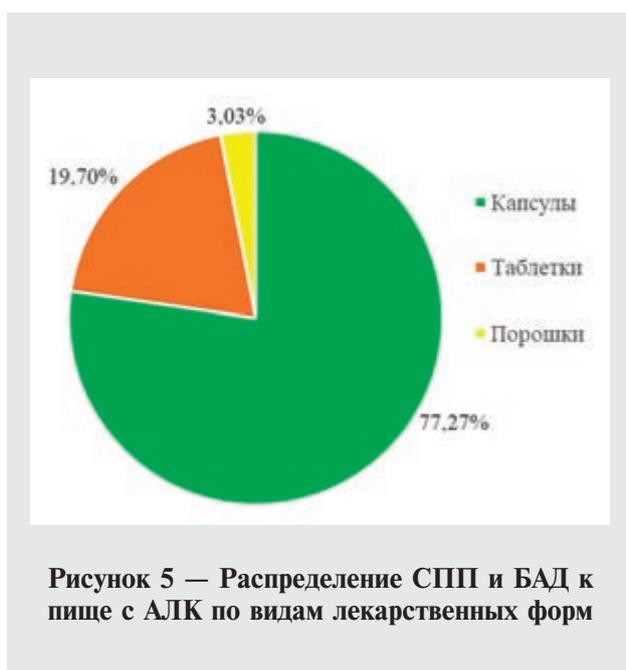


Рисунок 5 — Распределение СПП и БАД к пище с АЛК по видам лекарственных форм

Основными лекарственными формами выпуска СПП для питания и БАД, содержащие АЛК, являются капсулы и таблетки (рисунок 5), которые занимают 77,27 и 19,70 %. Значительно меньшую долю составляют порошки (3,03 %).

В результате анализа сформирован ассортиментный макроконтур рынка СПП и БАД к пище, содержащих АЛК (рисунок 6). Представленные на рынке продукты по составу являются монокомпонентными (65,15 %), с заметно преобладающим наличием рацемической смеси АЛК (93,93 %) в составе СПП и БАД к пище и количественным содержанием 100 мг (39,39 %) в виде капсул (77,27 %). Среди производителей лидирующее место в данной группе занимают продукты, выпускаемые фармацевтическими предприятиями Российской Федерации (45,45 %).

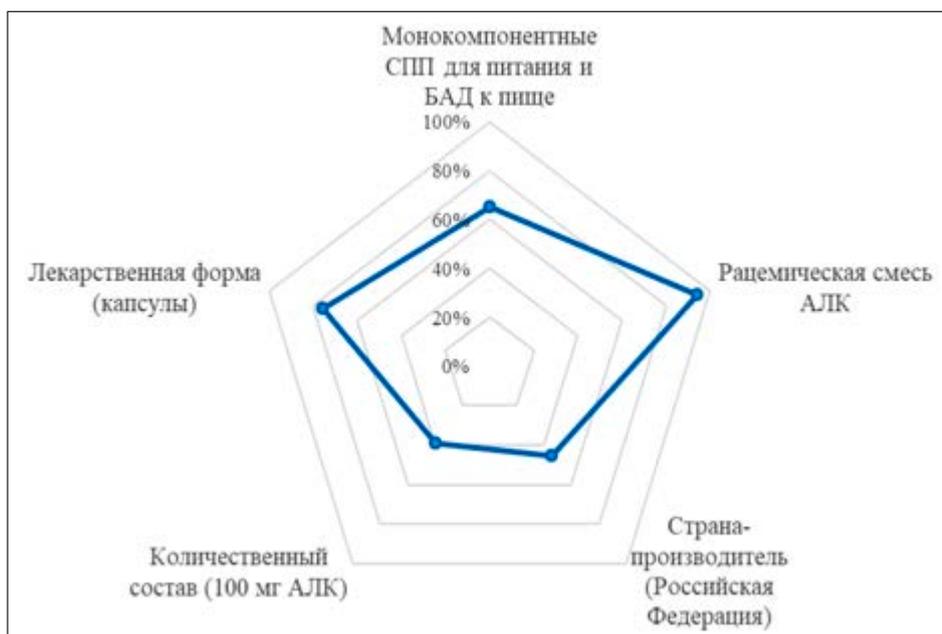


Рисунок 6 — Ассортиментный макроконтур рынка СПП и БАД к пище с АЛК

Заключение. Проведенный маркетинговый анализ показал, что в большей части зарегистрированных по состоянию на март 2023 г. специализированных пищевых продуктов для питания спортсменов и биологически активных добавок к пище монокомпонентна (65,15 %) с преобладанием в составе рацемической смеси АЛК (93,93 %) наиболее распространенное содержание альфа-липоевой кислоты составляет 100 мг (39,39 %). Рынок СПП для питания спортсменов и БАД к

пище, содержащих альфа-липоевую кислоту, представлен российскими и зарубежными производителями на 96,97 %. Наиболее распространенными формами выпуска являются капсулы и таблетки (77,27 и 19,70 % соответственно). Результаты анализа показывают актуальность разработки и производства СПП для питания и БАД к пище, содержащих альфа-липоевую кислоту в виде монокомпонента или в сочетании с другими фармаконутриентами.

Список цитированных источников

1. Волков, Н. И. Эргогенные эффекты спортивного питания : науч.-метод. рекомендации для тренеров и спорт. врачей / Н. И. Волков. — М. : Спорт, 2016. — 100 с.
2. Кравчун, Н. О. R-энантиомер α -липоевой кислоты. Возможности и перспективы клинического использования / Н. О. Кравчун, И. П. Дунаева, П. П. Кравчун // Международный эндокринологический журнал. — 2021. — Т. 17, № 3. — С. 258–270.
3. Isenmann, E. The effects of alpha lipoic acid on muscle strength recovery after a single and a short-term chronic supplementation — a study in healthy well-trained individuals after intensive resistance and endurance training / E. Isenmann // J. Int. Soc. Sports Nutr. — 2020. — Vol. 17, № 61. DOI: 10.1186/s12970-020-00389-y.
4. Единый реестр свидетельств о государственной регистрации Евразийской экономической комиссии [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://portal.eaeunion.org>. — Дата доступа: 17.03.2023.
5. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) Таможенного союза [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/textreg/depsanmer/sanmeri/Documents/%d1%80%d0%b0%d0%b7%d0%b4%d0%b5%d0%bb%201%20%d0%95%d0%a1%d0%a2.pdf>. — Дата доступа: 17.03.2023.
6. Scientific opinion on the relationship between intake of alpha-lipoic acid (thioctic acid) and the risk of insulin autoimmune syndrome / EFSA Panel on Nutrition [et al.] // EFSA J. — 2021. — Vol. 19, № 6. DOI: 10.2903/j.efsa.2021.6577.

Market analysis of the dietary and food supplements containing alpha-lipoic acid

Zaitullayeva L. E., Golyak N. S.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The market analysis of the dietary and food supplements containing alpha-lipoic acid that registered in Eurasian Economic Union is presented (as of March 2022). Most of these products (65.15 %) are by monocomponent dietary and food supplements with a predominance in their compositions of the racemic mixture of alpha-lipoic acid (93.93 %). L-carnitine, biotin, creatine, chromium picolinate are the most commonly added accompanying components. Capsules (77.27 %) and powders (19.70 %) are the most common forms of release. The content of lipoic acid in the food and dietary supplements varies from 25 to 600 mg more often the dosage is 100 mg (39.39 %). 96.97 % of the market of the dietary and food supplements containing alpha-lipoic acid is represented by Russian and foreign manufacturers.

Keywords: alpha-lipoic acid, marketing analysis of the market, specialized food products for nutrition of athletes, dietary and food supplements.

Поступила 26.06.2023

УДК 616-002.5-036.2:578.834.1 (476)

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА В БЕЛАРУСИ НА ЭТАПЕ ВЫХОДА ИЗ ПАНДЕМИИ COVID-19 И ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ СЛУЖБЫ

Калечиц О. М., Журкин Д. М., Глинская Т. Н., Климук Д. А., Саприкина Ж. А., Бобрукевич Е. Л., Белько А. Ф., Кравченко Л. И.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Представлены эпидемиологические особенности туберкулеза в Беларуси на первом году выхода из пандемии COVID-19. Заболеваемость туберкулезом в 2022 г. по сравнению с пандемическим периодом (2020–2021 гг.) увеличилась с 12,8 на 100 тыс. населения до 15,0 (на 17,2 %), смертность от туберкулеза снизилась с 1,2 на 100 тыс. населения до 1,05 (на 12,5 %). Показано, что негативное влияние пандемия оказала на систему профилактических медицинских осмотров населения: в первый год выхода из пандемии удельный вес выявленных пациентов с туберкулезом органов дыхания, не обследованных два года и более, составил 15,1 %. Следствием этого явился рост заболеваемости туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением и утяжеление клинической структуры туберкулеза. Приоритетными направлениями деятельности противотуберкулезной службы являются: в группах риска проведение мероприятий по скринингу на туберкулез; качественное лечение пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом (РУ-ТБ) с использованием новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов; повышение приверженности пациентов лечению в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: туберкулез, эпидемиология, пандемия COVID-19.

Введение. В начале 20-х гг. XXI в. в мире произошло трагическое событие, которое вошло в историю как пандемия коронавирусной инфекции COVID-19. Пандемия обошлась человечеству более 760 млн случаев заражения коронавирусом и около 6,8 млн жизней.

Пандемия нанесла серьезный удар по мировой и национальной экономике, многочисленным сферам жизнедеятельности людей, в том числе системе здравоохранения [4], включая противотуберкулезную службу.

Пандемия вирусной инфекции COVID-19 в значительной степени затронула Республику Беларусь. Прежде всего возникли трудности в проведении своевременной диагностики туберкулеза в результате введения санитарно-противоэпидемических мер: сокращение, а в ряде случаев отмена массовых мероприятий и медицинских осмотров, более редких посещений пациентами амбулаторно-поликлинических учреждений здравоохранения из-за возможного контакта с инфекцией.

В пандемический период (2020–2021 гг.) в результате «недовыявления» случаев заболевания активным туберкулезом резко снизилась заболеваемость этой инфекцией: с 18,6 на 100 тыс. населения в 2019 г. до 12,6 на 100 тыс. населения (на 32,3 %) в 2020 г. и до 12,8 на 100 тыс. населения (на 31,2 %) в 2021 г. В первый год выхода из пандемии (2022 г.) заболеваемость туберкулезом увеличилась на 17,2 % по сравнению с 2021 г. и составила 15,0 на 100 тыс. населения, а с учетом рецидивов — 18,1 на 100 тыс. населения. Иными словами, регистрируемая заболеваемость практически вернулась к «доковидному» уровню 2019 г.

Благодаря принятым на государственном уровне мерам, Министерству здравоохранения Республики Беларусь удалось обеспечить управляемость эпидемиологической обстановкой по COVID-19 [4]. На итоговой коллегии ведомства Министр здравоохранения Республики Беларусь Д. Л. Пиневиц с удовлетворением заключил: «Прошедший 2022 год для здравоохранения был ознаменован выходом из пандемии».

В настоящее время эпидемиологическая ситуация с коронавирусной инфекцией в мире стабилизировалась, хотя в ряде государств наблюдаются эпидемические вспыш-

ки болезни, так как в природе сохраняется циркуляция коронавируса, и еще рано забывать об этой инфекции.

В связи с изменением эпидемиологической ситуации во время коронавирусной пандемии COVID-19 и очевидным ростом показателя заболеваемости туберкулезом в периоде выхода из пандемии становится актуальным провести анализ основных статистических данных по туберкулезу, полученных в период выхода из пандемии, для определения комплекса мероприятий, направленных на обеспечение успешного функционирования противотуберкулезной службы и дальнейшего противодействия распространению туберкулеза среди населения.

Цель работы — изучить эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в Республике Беларусь в период выхода из пандемии коронавирусной инфекции и на этой основе определить сдерживающие факторы и приоритетные направления деятельности противотуберкулезной службы на ближайшие годы.

Материалы и методы. На основе официальных статистических данных ведомственных отчетов, мониторинга и оценки материалов республиканского регистра «Туберкулез» изучена эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в республике за 2022 г. (период выхода из вирусной пандемии COVID-19). Полученные данные сопоставлены с данными за 2020–2021 гг. (пандемия вирусной инфекции COVID-19). Представлена клиническая структура туберкулеза у пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением в противотуберкулезных организациях (ПТО) здравоохранения в регионах республики (2021–2022 гг.). Изучена эффективность режимов химиотерапии лекарственно устойчивого туберкулеза на этапе выхода из пандемии с использованием новых и перепрофилированных противотуберкулезных лекарственных препаратов (ПТЛП). Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение. Устойчивая тенденция к ежегодному снижению заболеваемости туберкулезом (на 2,7 на 100 тыс. населения, или 5,0 % ежегодно) и смертности от заболевания (на 0,76 на 100 тыс. населения, или 6,2 % ежегодно), отмечавшаяся

в республике в течение последних 15 лет, нарушилась уже в первый год вирусной пандемии COVID-19. Основные эпидемиологические показатели продемонстрировали резкое снижение. Если заболеваемость туберкулезом с 2005 по 2019 г. уменьшилась с 54,3 на 100 тыс. населения до 18,6 на 100 тыс. населения (на 65,8 %), то в первый год пандемии (2020 г.) снизилась на 32,3 % и составила 12,6 на 100 тыс. населения. Смертность от туберкулеза за период 2005–2019 гг. снизилась с 12,1 на 100 тыс. населения до 2,2 на 100 тыс. населения (на 81,8 %), то в первый год пандемии — на 45,5 % и составила 1,2 на 100 тыс. населения.

Негативное влияние пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 оказала на четко действующую в стране систему профилактических обследований населения. Так, в первый год выхода из пандемии (2022 г.) удельный вес впервые диагностированных пациентов с туберкулезом органов дыхания, не обследованных два года и более, составил 15,1 %, т. е. каждый 7-й выявленный пациент с туберкулезом не обследовался во время пандемии COVID-19. Данное обстоятельство отразилось на увеличении заболеваемости туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением с 11,3 на 100 тыс. населения до 13,2 на 100 тыс. населения, в том числе установленным бактериоскопически с 6,9 на 100 тыс. населения до 7,6 на 100 тыс. населения (на 10,1 %), а также утяжелением структуры клинических форм туберкулеза органов дыхания. Так, доля пациентов, выявленных с диссеминированным туберкулезом легких в 2022 г. по сравнению с 2020 г., увеличилась с 11,0 до 17,0 %, казеозной пневмонией — с 3,0 до 5,0 % (абсолютный рост), и, соответственно, произошло относительное снижение доли случаев с очаговыми процессами с 4,0 до 3,0 %. С помощью быстрых молекулярно-генетических методов клинический диагноз первичного туберкулеза был подтвержден в 98,6 % случаев, а при рецидивах заболевания — в 99,0 % случаев.

В 2022 г. медицинские осмотры пациентов, угрожаемых по заболеванию туберкулезом, составили 96,3 %, а обязательных контингентов — 99,4 %, что позволило выявить 871 (68,5 %) пациента или две трети от общего числа диагностированных первичных случаев туберкулеза.

На втором году пандемии COVID-19 (2021 г.) отмечается незначительный рост показателя заболеваемости туберкулезом до 12,8 на 100 тыс. населения (на 1,6 %) и стабилизация показателя смертности от туберкулеза на уровне 1,2 на 100 тыс. населения.

Иная картина наблюдалась в первый год выхода из пандемии (2022 г.). Заболеваемость туберкулезом по сравнению с 2021 г. увеличилась на 17,2 % и составила 15,0 на 100 тыс. населения, а с учетом рецидивов — 18,1 на 100 тыс. населения. Рост заболеваемости туберкулезом наблюдается среди мужчин и женщин (в 2020 г. интенсивные показатели на 100 тыс. населения имели уровни 19,9 и 6,4 соответственно, а в 2022 г. — 24,1 (рост у мужчин на 21,1 %) и 7,2 (рост у женщин на 12,5 %)), среди городских и сельских жителей (городское население — с 10,3 на 100 тыс. человек в 2019 г. до 12,6 на 100 тыс. человек в 2022 г., или на 22,2 %; сельское население — с 20,8 на 100 тыс. человек до 23,7 на 100 тыс. человек, или на 13,9 %).

Абсолютное число случаев внелегочного туберкулеза в стране по отношению к 2020 г. увеличилось в 2022 г. в 1,4 раза, как и интенсивный уровень заболеваемости, который к 2022 г. достиг 0,99 на 100 тыс. населения.

В 2022 г. выросло абсолютное число случаев туберкулеза у детей (0–17 лет): в 2020 г. — 11, а в 2022 г. — 16 соответственно, интенсивный показатель в данной возрастной группе достиг значения 0,86 на 100 тыс. населения с темпом прироста 43,3 %.

Рост заболеваемости туберкулезом в первый год выхода из пандемии вирусной инфекции COVID-19, утяжеление клинических форм заболевания в дальнейшем может оказать неблагоприятное влияние на динамику эпидемиологической ситуации по туберкулезу.

Смертность от туберкулеза в первый год после выхода из пандемии составила 1,05 на 100 тыс. населения, что на 12,5 % ниже, чем в период пандемии COVID-19 (1,2 на 100 тыс. населения). Доля пациентов, умерших от туберкулеза в трудоспособном возрасте среди всех умерших от туберкулеза, уменьшилась до 61,9 % по сравнению с пандемическим периодом (68,8 %).

Новая форма ведомственной отчетности (утверждена постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от

31 января 2022 г. № 6) дает возможность проанализировать статистические данные, характеризующие диспансерную работу с контингентами ПТО по регионам республики.

Для оценки распространенности туберкулезной инфекции в регионах после выхода из пандемии коронавирусной инфекцией COVID-19 нами изучена за 2021–2022 гг. динамика численности пациентов с разными клиническими формами заболевания в зависимости от достижения положительных результатов лечения и эпидемиологической опасности для окружающих пациентов: с лекарственно-чувствительным туберкулезом (ЛЧ-ТБ) и рифампицин-устойчивым туберкулезом (РУ-ТБ), и с туберкулезом, не подлежащим этиотропному лечению (пациенты, которым проводится паллиативное лечение (симптоматическая терапия).

В 2021 г. под диспансерным наблюдением находилось 1912 пациентов с активными формами туберкулеза, в том числе с ЛЧ-ТБ — 655 (34,3 %), РУ-ТБ — 1050 (54,9 %) и не подлежащих этиотропному лечению — 207 (10,8 %) человек.

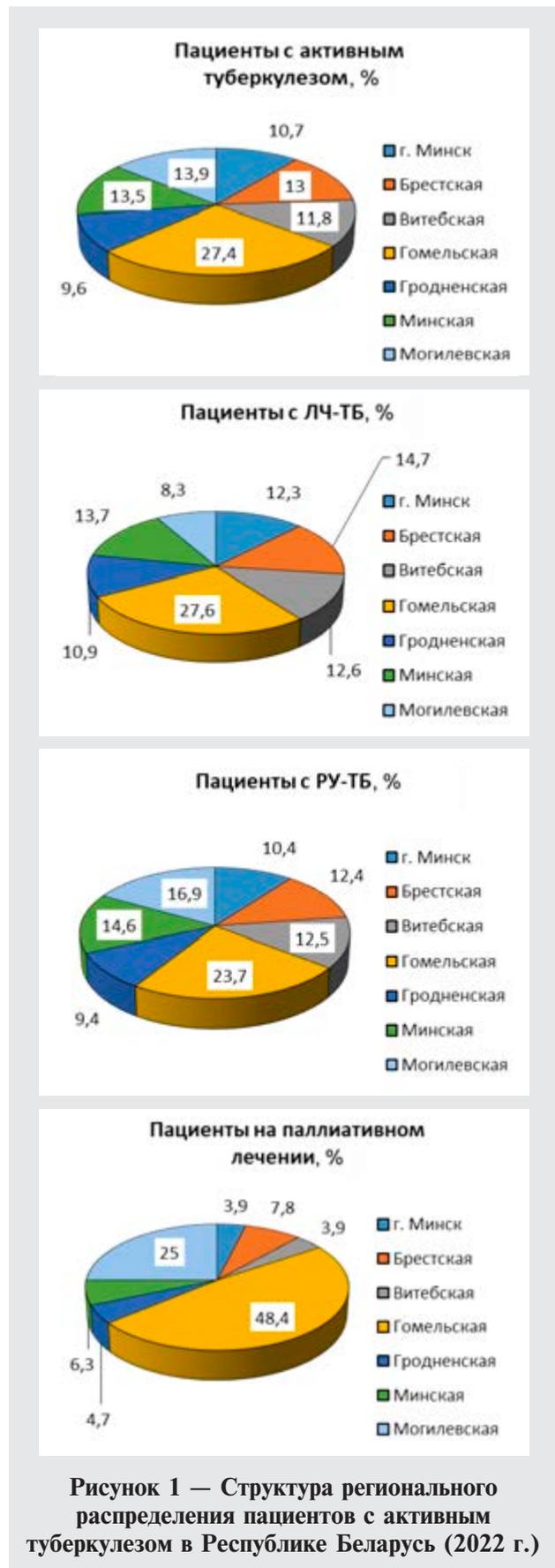
По состоянию на конец 2022 г. на диспансерном учете состояло 1588 пациентов с активным туберкулезом, в том числе с ЛЧ-ТБ — 659 (41,5 %), РУ-ТБ — 792 (49,9 %) и не подлежащих этиотропному лечению — 137 (8,6 %) человек.

В период выхода из пандемии COVID-19 среди диспансерных контингентов активного туберкулеза увеличилась доля пациентов ЛЧ-ТБ (на 7,2 %) и соответственно уменьшились доли РУ-ТБ (на 5,0 %) и лиц, не подлежащих этиотропному лечению (на 2,2 %), что косвенно свидетельствует о положительной динамике распространенности мультирезистентных форм туберкулеза.

Структура регионального распределения пациентов с активным туберкулезом в Республике Беларусь, находящихся в 2022 г. под диспансерным наблюдением в ПТО, представлена на рисунке 1.

Как показано на рисунке 1, среди пациентов с ЛЧ-ТБ наибольшая численность отмечается в Гомельской, Брестской и Минской областях, среди пациентов РУ-ТБ и находящихся на паллиативном лечении — в Гомельской и Могилевской областях.

Эпидемиологически опасную группу представляют пациенты с туберкулезом, на-



ходящиеся на паллиативном лечении. И хотя их численность в республике за последние 5 лет сократилась в 6 раз, они продолжают поддерживать высокий риск распространения туберкулезной инфекции, особенно в Гомельском и Могилевском регионах (см. рисунок 1). Некоторая часть пациентов из когорты паллиативных, может быть переведена на эффективное химиотерапевтическое лечение с использованием новых и перефилированных ПТЛП, данный подход в настоящее время активно разрабатывается.

Полученные данные клинической характеристики туберкулеза в различных регионах республики позволяют выделить территории с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией и соответственно планировать проведение дополнительных мероприятий по предотвращению распространения туберкулезной инфекции.

Пациенты с последствиями туберкулеза после завершения (прекращения) лечения составили в 2021 г. группу диспансерного наблюдения в количестве 4989 человек, из них с ЛЧ-ТБ 2066 (41,4 %), РУ-ТБ — 2923 (58,6 %); в 2022 г. — 4014 человек, из них с ЛЧ-ТБ — 1655 (41,2 %), РУ-ТБ — 2359 (58,8 %) человек.

Как видно из приведенных данных, среди контингентов, состоящих на диспансерном учете в связи с туберкулезом, основной удельный вес занимают пациенты с последствиями туберкулеза после завершения (прекращения) лечения (71,6 %).

Кроме пациентов с туберкулезом, в ПТО на диспансерном учете состоят пациенты с микобактериозом и саркоидозом, а также

лица с латентной туберкулезной инфекцией; контакты (дети и взрослые); дети с неблагоприятной реакцией (осложнением) при терапевтическом применении вакцины БЦЖ; лица при необходимости проведения дифференциальной диагностики туберкулеза. Всего на конец 2022 г. состоит на диспансерном учете 35 858 человек.

Одним из главных приоритетов в улучшении эпидемиологической ситуации по туберкулезу является достижение высоких показателей излечения пациентов как с ЛЧ-ТБ, так и РУ-ТБ, особенно случаев с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ-ТБ). К сожалению, Беларусь входит в число стран с высоким бременем РУ-ТБ в мире и является страной высокого приоритета по туберкулезу в Европейском регионе ВОЗ. В нашей стране наблюдается значительный уровень МЛУ-ТБ, как среди впервые выявленных случаев (35,5 %), так и среди пациентов, ранее леченных в связи с МЛУ-ТБ (60,0 %).

В 2022 г. закончил курс химиотерапии с использованием новых ПТЛП 741 пациент с РУ-ТБ (с учетом модели лекарственной устойчивости возбудителя), в том числе с использованием бедаквилин-содержащих режимов — 523 (70,6 %) а с использованием деламанид-содержащих режимов — 14 пациентов (1,92 %), с использованием режимов, предусматривающих комбинацию обоих препаратов, — 204 (27,5 %) пациента. Результаты лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом в сопоставлении с различными режимами назначения новых ПТЛП представлены в таблице.

Таблица — Исходы химиотерапии с использованием бедаквилин- и деламанид-содержащих режимов у пациентов с РУ-ТБ, завершивших лечение в 2022 г., абс., %

Исход лечения	Всего		Режим					
			Бедаквилин-содержащие		Бедаквилин + деламанид-содержащие		Деламанид-содержащие	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Излечение	575	77,6	429	82,0	138	67,6	8	57,1
Лечение завершено	51	6,9	32	6,1	19	9,3	0	0,0
Неудача в лечении	13	1,7	5	1,0	7	3,4	1	7,1
Потеря для последующего наблюдения	49	6,6	26	5,0	22	10,8	1	7,1
Смерть	53	7,2	31	5,9	18	8,8	4	28,6
Итого	741	100	523	100,0	204	100,0	14	100,0

Как видно из данных таблицы, положительный результат химиотерапии (излечен и лечение завершено) с использованием новых ПТЛП у пациентов с РУ-ТБ достигнут в 84,5 % случаев, в том числе в группе пациентов, принимавших бедаквилин-содержащие режимы, — в 88,1 %, бедаквилин +деламанид-содержащие режимы — в 76,9 % и деламанид-содержащие режимы — в 57,1 % случаев ($p < 0,01$). Обращает внимание значительный удельный вес (6,6 %) пациентов с РУ-ТБ с исходом заболевания в виде «потеря для последующего наблюдения» (для данной когорты фиксировались все случаи потери для наблюдения за время лечения с длительностью наблюдения до 24 месяцев), диапазон колебаний показателя за годовые периоды в 2020–2022 гг. для ЛЧ-ТБ составил 1,2 % (2022 г.) — 3,5 % случаев, для РУ-ТБ — 4,6 % (2022 г.) — 10,00 % (2020 г.). Это управляемый фактор, влияющий на эффективность химиотерапии мультирезистентного туберкулеза.

Следующим шагом в химиотерапии мультирезистентного туберкулеза является внедрение в практику коротких курсов (9 месяцев) лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с использованием новых и перепрофилированных ПТЛП с видеоконтролем за приемом лекарств, что позволяет в 90,7 % случаев получить успешный результат лечения [1, 3]. Данная методика включена в Клинический протокол «Диагностика и лечение туберкулеза (взрослое и детское население)» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16 декабря 2022 г. № 118).

Систематическая и скрупулезная работа по медицинской профилактике, включая профилактические медицинские осмотры обязательных контингентов и лиц, угрожаемых по заболеванию туберкулезом (иммунокомпрометированные пациенты, контакты из очагов туберкулеза), осуществление эффективного инфекционного контроля важны не в меньшей степени, чем эффективное лечение и диспансеризация. Как указывалось ранее, в 2022 г. более 2/3 случаев активного туберкулеза были выявлены благодаря медицинским профилактическим осмотрам.

Согласно Глобальному плану ВОЗ «Остановить туберкулез» для 18 наиболее

приоритетных стран Европейского региона (включая Республику Беларусь) на период 2007–2015 гг. и Стратегии ВОЗ «Положить конец эпидемии туберкулеза», было предусмотрено к 2015 г. сократить на 50 % распространенность туберкулеза и смертность от него по сравнению с 1990 г., а к 2050 г. ликвидировать туберкулез как проблему общественного здравоохранения (один случай заболевания на 100 тыс. населения) [2, 5]. Первое обязательство ВОЗ о сокращении на 50 % распространенности туберкулеза и смертности от него в Беларуси выполнено, и есть все основания считать, что и второе обязательство о ликвидации туберкулеза также успешно будет реализовано, несмотря на непредвиденные глобальные катастрофы и пандемии в мире.

Заключение. На основании проведенной работы по изучению эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Республике Беларусь в период выхода из пандемии коронавирусной инфекции можно сделать следующие выводы:

1. Своевременно предпринятые значительные усилия на государственном уровне в период вирусной пандемии COVID-19 по реализации национальных противотуберкулезных подпрограмм, перестройка противотуберкулезной службы и интенсификация труда всех медицинских работников обеспечили выход из пандемии без существенного ухудшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу в республике, сохранив при этом в полном объеме оказание противотуберкулезной помощи населению.

2. Негативное влияние пандемии COVID-19 сказалось на системе профилактических осмотров населения: в первый год выхода из пандемии удельный вес впервые выявленных пациентов с туберкулезом органов дыхания, не обследованных два и более года, составил 15,1 %, т. е. каждый 7-й пациент не обследовался во время пандемии и у них не был своевременно диагностирован туберкулез.

3. Одним из факторов, снижающих эффективность химиотерапии мультирезистентного туберкулеза, является управляемый фактор «потеря пациентов для дальнейшего наблюдения» («отрыв от лечения»).

4. Приоритетными направлениями деятельности противотуберкулезной службы на ближайшие годы являются:

- актуализация принципов формирования групп риска по туберкулезу, подлежащих целевому скринингу, и определение сроков обследования лиц с повышенным риском заболевания туберкулезом;
- качественное лечение пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ с использованием новых противотуберкулезных лекарственных пре-

паратов (бедаквилин, деламаид), в том числе короткими курсами с видеоконтролем за приемом лекарств в амбулаторных условиях;

- совершенствование работы по приверженности пациентов с туберкулезом к лечению за счет механизма государственного заказа в сфере оказания медико-социальной поддержки пациентам на амбулаторном этапе химиотерапии с целью устранения фактора «отрывы от лечения».

Список цитированных источников

1. Новые и перепрофилированные лекарственные средства в лечении рифампицин-устойчивого туберкулеза в Республике Беларусь / Е. М. Скрыгина [и др.] // Актуальные вопросы микробиологии, иммунологии и инфектологии : сб. материалов межвузовской науч.-практ. конф., Гродно, 29 окт. 2021 г. / ред. кол.: В. М. Шейбак, М. В. Горецкая, Т. Н. Соколова. — Гродно : ГрГМУ, 2021. — С. 100–102.
2. План «Остановить ТБ» для 18 наиболее приоритетных стран Европейского региона ВОЗ, 2007–2015 гг. — Копенгаген : Всемирная организация здравоохранения, 2008. — 65 с.
3. Предварительные данные об эффективности и безопасности 9-месячных режимов лечения пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом в Республике Беларусь / Н. В. Яцкевич [и др.] // Рецепт. — 2022. — № 5 (25) — С. 618–632.
4. Функционирование отрасли здравоохранения в условиях коронавирусной инфекции / Е. Н. Кроткова [и др.] // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. Приложение. — 2022. — С. 171–179.
5. The End TB Strategy global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015 [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.wjo.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015>. End. — Date of access: 11.04.2023.

Epidemiological features of tuberculosis in Belarus at the stage of exit from the COVID-19 pandemic and priority areas of activity of the tb service

Kalechits O. M., Zhurkin D. M., Glinskaya T. N., Klimuk D. A., Saprikina Zh. A., Bobrukevich E. L., Belko A. F., Kravchenko L. I.

*Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology,
Minsk, Republic of Belarus*

The epidemiological features of tuberculosis in Belarus in the first year of exit from the COVID-19 pandemic are presented. The incidence of tuberculosis in 2022 compared with the pandemic period (2020–2021) increased from 12.8 per 100 thousand of the population to 15.0 (by 17.2 %), mortality from tuberculosis decreased from 1.2 per 100 thousand population to 1.05 (by 12.5 %). It was shown that the pandemic had a negative impact on the system of preventive medical examinations: in the first year of the exit from the pandemic, the proportion of identified patients with respiratory tuberculosis who had not been examined for 2 or more years was 15.1 %. As a result, an increase in the incidence of tuberculosis of the respiratory system with bacterial excretion and an aggravation of the clinical structure of tuberculosis. The priority areas of activity of the anti-tuberculosis service are: in risk groups, screening for tuberculosis; quality treatment of patients with MDR/XDR-TB using new anti-TB drugs; increasing adherence of patients to treatment on an outpatient basis.

Keywords: tuberculosis, epidemiology, COVID-19 pandemic.

Поступила 30.05.2023

УДК 61:378.016:004.08:616-052

МЕТОДИКА «ВИРТУАЛЬНЫЙ ПАЦИЕНТ» С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭКРАННОГО ОБРАЗА И СИМУЛЯЦИОННЫХ МАНЕКЕНОВ

Корнелюк И. В., Алексейчик Д. С.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Предлагаемый вариант методики «Виртуальный пациент» объединяет интерактивный виртуальный сценарий и использование симуляционных манекенов для воспроизведения физикального (аускультативного и пальпаторного) обследования пациента. Методика обеспечивает выработку интегральных навыков в физикальном обследовании и выполнении лечебно-диагностических протоколов. Методика моделирует самостоятельную работу студентов в конкретной клинической ситуации и развивает клиническое мышление. Она может быть использована как в процессе обучения, так и для оценки уровня практических навыков студента.

Ключевые слова: виртуальный пациент, симуляционное обучение, физикальное исследование, интерактивный клинический сценарий.

Введение. Одной из важных целей медицинского процесса является выработка практических профессиональных компетенций. В настоящее время наиболее распространенными формами учебной работы является применение интерактивных методов обучения. Из наиболее прогрессивных интерактивных методов можно выделить методику «Виртуальный пациент». Методика облегчает обеспечение безопасной и повторяющейся практики, а также представляет собой модель, в которой использованы клинические вариации и трудности, могут быть смоделирована обратная связь с действиями студентов.

Основные принципы методики: «Виртуальный пациент» должен быть релевантным интерактивным, предлагать конкретную обратную связь, помогать учащимся сосредоточиться на ключевых моментах ситуации, предоставлять интерфейс и задания, максимально приближенные к аутентичной ситуации, а также содержать вопросы и пояснения, адаптированные к процессу клинического рассуждения [1]. Кроме выработки базовых практических навыков, «Виртуальные пациенты» должны разрабатываться и использоваться для развития навыков клинического мышления [2].

Термин «Виртуальный пациент» уже много лет используется в академических пу-

бликациях, но его значение меняется, что приводит к путанице. Американская ассоциация медицинских колледжей в 2011 г. предложила определение «Виртуальный пациент» как «особый тип компьютерной программы, которая имитирует реальные клинические сценарии»; студенты играют роли медицинских работников, чтобы собрать анамнез, провести медицинский осмотр и принять диагностические и терапевтические решения [3].

В 2013 г. была предложена классификация вариантов методики «Виртуальный пациент», где к видам «Виртуальный пациент» относили: тренажеры отдельных практических умений; манекены-симуляторы пациента; симуляторы виртуальной реальности; экранные симуляторы; самостоятельно изготовленные симуляторы; стандартизированных пациентов; использование гибридной симуляции [4].

Тренажеры отдельных практических умений предполагают повторную отработку определенного навыка. Могут представлять собой манекен как всего человека, так и отдельных частей его тела (рисунок 1).

В подготовке врачей также широко используются манекены для обучения навыкам аускультации органов грудной клетки и пальпации живота (рисунок 2).

а



б



Рисунок 1 — Тренажеры для отработки внутривенной пункции (а) и базовой сердечно-легочной реанимации (б)

а



б



Рисунок 2 — Манекены-тренажеры для отработки навыков аускультации (а) и пальпации (б)

Некоторые симуляторы могут включать в себя возможность отработать несколько навыков: измерение АД, пульса, осуществление аускультации, пальпации, проведение сердечно-легочной реанимации и т. д. (рисунок 3).

Наконец, в последние годы все большее распространение стали получать симуляторы виртуальной реальности. С помощью «Виртуальной реальности» (VR) возможно обучение студентов-медиков или практикующих хирургов на виртуальных моделях человеческого тела, что позволяет избежать риска ошибки, дает наглядное представление о ходе хирургического вмешательства и последствиях, а также закрепляет визуальные образы в динамике. Ограничения сейчас сводятся в основном к отсутствию тактильной обратной связи, т. е. обучаемый не чувствует, чего и как он касается руками или инструментом. Вторым вариантом использования VR в медицине является проведение цифровой визуализации исследуемого органа в диагностических целях (рисунок 4).

Но наиболее распространенной формой образовательных «Виртуальных пациентов» в литературе для обучения врачей терапевтического профиля остаются виртуальные сценарии клинических случаев [5].

Для моделирования клинических ситуаций и отработки алгоритмов обследования пациентов были также предложены «Виртуальные пациенты» в виде экранного образа или горизонтального сенсорного стола-экрана (рисунок 5). На экране изображен пациент и выводятся запрошенные в ходе диагностики данные физиологических параметров и дополнительных методов обследования: электрокардиографии, рентгеновские снимки, результаты назначенных лабораторных исследований [6].



Рисунок 3 — Манекен для отработки комплекса навыков



Рисунок 4 — Симуляция виртуальной реальности в медицине

а



б



Рисунок 5 — «Виртуальный пациент» в виде экранного образа (*а*) и сенсорного стола (*б*)

В развитие этого метода был предложен динамический экранный «Виртуальный пациент», который может двигаться, отвечать на поставленные вопросы. Внешность пациента можно рассмотреть с разных сторон. Данные обследования также выводятся на экран (рисунок 6).

Кроме того, для повышения эффективности этих вариантов «Виртуального пациента» предложены интерактивные виртуальные онлайн-сценарии, которые предоставляют несколько вариантов по мере развития клинических случаев и позволяли учащимся исследовать последствия своих решений [7].

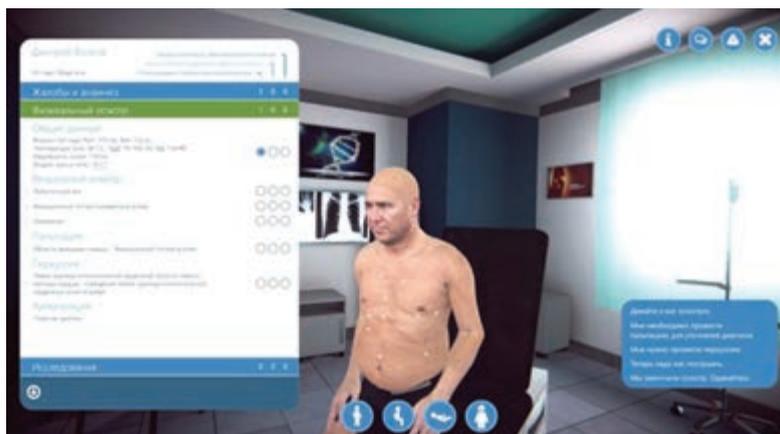


Рисунок 6 — «Виртуальный пациент» в виде динамического экранного образа

Недостатком большинства сценариев с использованием «Виртуального пациента» является отсутствие физического контакта студента, погруженного с виртуальную ситуацию, с обследуемым «Виртуальным пациентом». Информация о дыхательных шумах, тонах и шумах сердца, размерах пальпируемых органов брюшной полости (печень, селезенка) предоставляются студенту в описательном виде. Это уменьшает возможности самостоятельного получения и оценки студентом клинической информации и снижает эффективность обучения.

Цель работы — разработать методику «Виртуальный пациент», объединяющую интерактивный виртуальный сценарий и использование симуляционных манекенов для моделирования физикального (аускультативного и пальпаторного) обследования пациента.

Материалы и методы. Для реализации методики «Виртуальный пациент» использовалось компьютерное моделирование клинической ситуации в сочетании с имитацией определенных физикальных проявлений заболевания, воспроизведенных с помощью манекенов-симуляторов, имеющих в лаборатории практического обучения университета. Формирование онлайн-сценария осуществляется с помощью компьютерных технологий. На компьютер также выводятся данные дополнительных методов обследования. Вместе с тем физикальное обследование студент должен провести самостоятельно на симуляционных манекенах.

Результаты и их обсуждение. Методика «Виртуальный пациент» включает в себя

комплекс информации, предоставляемой студенту, на основе анализа которой он обосновывает и формулирует диагноз, назначает необходимое лечение. Информация предоставляется поэтапно, в соответствии со сделанными студентом назначениями.

Исходная информация включает:

1. Мультимедийную информацию через экран компьютера. Фото внешнего вида «виртуального пациента» — изображение включает особенности внешнего вида, связанные с заболеванием: изменения суставов, признаки отеков, асцит и т. п. Перечень жалоб и анамнеза.

2. Данные объективного обследования включали моделирование аускультативной и пальпаторной информации, формируемой на симуляционных манекенах.

Сбор и интерпретацию этой информации студент должен выполнить самостоятельно. В процессе обучения возможна помощь преподавателя с контролем правильности проведения физикального обследования, а также коллективное обсуждение полученной информации. При этом в зависимости от оснащенности могут быть использованы как комплексные манекены, так и манекены для отдельной отработки навыков аускультации органов грудной клетки и пальпации живота (рисунок 7).

После получения первичной информации студент в письменном виде обосновывает и формулирует предварительный диагноз и назначает необходимый объем обследования согласно протоколу. Предварительный диагноз должен включать один из наиболее вероятных диагнозов, а

также не менее двух альтернативных диагнозов.

Объем планируемого обследования должен исходить из предполагаемых диагнозов. Назначенное обследование должно включать полный объем обязательного для клинической ситуации обследования. Если студент не включил в назначения одно из обязательных обследований, этот факт расценивается как ошибка. Обследования по показаниям, если такие необходимы, должны быть отдельно обоснованы.

После того как студент сформулировал предварительный диагноз и назначил комплекс обследования, ему предоставляют данные назначенных обследований, которые студент должен самостоятельно проанализировать. Данные лабораторных исследований, электрокардиограммы и рентгенограммы предоставляются студенту в оригинальном виде для самостоятельного описания и интерпретации. Описание рентгенограммы и расшифровка ЭКГ должна проводиться по общепринятому протоколу исследования с заключением (рисунок 8). Некоторые показатели, такие как результаты ультразвукового исследования, компьютерной или магнитно-резонансной томографии, сцинтиграфии должны быть в виде готового протокола исследования с заключением. Интерпретация данных обследования должна включать сведения отдельных показателей в возможные синдромы.



Рисунок 7 — Симуляционные манекены для самостоятельного получения студентами физикальной информации

а



б



Рисунок 8 — Обсуждение описания рентгенограммы (а) и электрокардиограммы (б) со студентами

В процессе обучения результаты интерпретации данных обследования обсуждаются с группой. На стадии оценки практических навыков студент самостоятельно переходит к обоснованию и формулированию диагноза на основании полученной информации. После проведения интерпретации обследований и анализа полученной информации студент обосновывает и формулирует диагноз, назначает лечение.

Обоснование диагноза показывает способность студента выделить из массива полученной информации критерии основного и сопутствующих заболеваний. Обоснование диагноза не должно быть слишком объемным и содержать данные, которые не являются специфичными для устанавливаемого диагноза. В то же время все необходимые критерии диагноза должны быть учтены. Не должны быть также игнорированы данные, противоречащие диагнозу.

Формулировка диагноза должна осуществляться в соответствии с принятой классификацией. Кроме основного диагноза, должны быть отражены все осложнения, функциональное состояние пораженного органа и сопутствующая патология.

Назначенное лечение должно соответствовать протоколу. Терапия должна быть назначена в виде, позволяющем его выполнять: в виде листа назначений для стационарных пациентов либо в рецептурной прописи для амбулаторных пациентов. При наличии показаний к операции должно быть обоснование направления на хирургическое лечение.

В ряде случаев предлагается дополнительный сценарий результата проведенного лечения, на основании которого возможно выполнение коррекции терапии. При этом

возможны два варианта: 1) описание развития ситуации при неверном диагнозе и/или назначении лечения; 2) описание ситуации при появлении осложнений, связанных с течением заболевания. Например, появление нарушений ритма или развитие синдрома Дресслера у пациента с инфарктом миокарда.

Заключение. Внедрение методики «Виртуальный пациент» в рамках лаборатории практического обучения, оснащенной симуляционными манекенами, позволило повысить эффективность обучения студентов в терапевтическом модуле. Методика улучшает выработку навыков студентов не только в физикальном обследовании, но также обучает интегральному подходу к обследованию и лечению пациентов, развивает клиническое мышление и вырабатывает компетенции в интерпретации исследований применительно к конкретной клинической ситуации. Методика более интерактивна и приближена к реальной жизни, чем онлайн-сценарии. Она может быть использована как в процессе обучения, так и для оценки уровня практических навыков студента.

Применение методики дополняет онлайн-сценарии самостоятельной работой студентов с конкретной клинической ситуацией, позволяет смоделировать клинический случай редкого заболевания, которое не всегда можно наблюдать в клинике. Преимущество методики заключается в интерактивном способе общения со студентом, этапности предоставления информации и оценке правильности действий и заключений студента на каждом этапе оказания помощи пациенту. Последующий тщательный разбор с указанием конкретных ошибок позволяет исправить имеющиеся недостатки.

Список цитированных источников

1. Design principles for virtual patients: A focus group study among students / S. Huwendiek [et al.] // *Medical Education*. — 2009. — Vol. 43, № 6. — P. 580–588. DOI: 10.1111/j.1365-2923.2009.03369.x.
2. Cook, D. A. Virtual patients: a critical literature review and proposed next steps / D. A. Cook, M. M. Triola // *Medical Education*. — 2009. — Vol. 43, № 4. — P. 303–311. DOI: 10.1111/j.1365-2923.2008.03286.x.
3. Cendan, J. The use of virtual patients in medical school curricula / J. Cendan, B. Lok // *Advances in Physiology Education*. — 2012. — Vol. 36, № 1. — P. 48–53. DOI: 10.1152/advan.00054.2011.
4. Познер, Ч. Медицинская симуляция в США / Ч. Познер // *Медицинское образование и профессиональное развитие*. — 2013. — Т. 2, № 3. — С. 83–100.
5. Virtual patients — what are we talking about? A framework to classify the meanings of the term in healthcare education / A. A. Kononowicz [et al.] // *BMC Medical Education*. — 2015. — Vol. 15, № 11. DOI: 10.1186/s12909-015-0296-3.

6. Виртуальные пациенты как база проблемно ориентированной подготовки врачей-кардиологов / С. И. Карась [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2020. — Т. 19, № 4. — С. 207–214

7. The replacement of ‘paper’ cases by interactive online virtual patients in problem — based learning / T. Poulton [et al.] // Medical Teacher. — 2009. — Vol. 31, № 8. — P. 752–758. DOI: 10.1080/01421590903141082.

The virtual patient method using the screen image and simulation manikins

Karnialiuk I., Aliaksetchyk D.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The proposed version of the “Virtual Patient” method combines an interactive virtual scenario and the use of simulation dummies to pretend a physical (auscultative and palpatory) examination of a patient. The method provides the development of integral skills in physical examination and the implementation of treatment and diagnostic protocols. The technique models the independent work of students in a specific clinical situation and develops clinical thinking. It can be used both in the learning process and to assess the level of student’s practical skills.

Keywords: virtual patient, simulation training, physical examination, interactive clinical scenario.

Поступила 12.06.2023

УДК 616.36-002-052:[575:578.891]-039.4(476.2-25)

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГЕНОТИПОВ ВИРУСА ГЕПАТИТА С У ПАЦИЕНТОВ ГОРОДА ГОМЕЛЯ

Мирге М. Н., Михайлова Е. И.

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

Реферат. Проведен ретроспективный анализ 244 амбулаторных карт пациентов с установленным диагнозом «хронический вирусный гепатит С» (ХВГС), находящихся на диспансерном учете у врачей-инфекционистов в поликлиниках г. Гомеля. Средний возраст исследуемой группы составил $50,25 \pm 11,5$ лет. Среди исследуемых пациентов с ХВГС было 128 (52,46 %) мужчин и 116 (47,54 %) женщин. В анализируемой выборке генотип 1 встречался чаще, чем генотип 2 ($\chi^2 = 176,53, p < 0,0001$) и генотип 3 ($\chi^2 = 12,45, p = 0,0004$). Генотип 3 оказался более распространенным, чем генотип 2 ($\chi^2 = 109,29, p < 0,0001$). Установлено, что в исследуемой выборке пациентов субтипы ВГС в 110 (60,25 %) случаев не верифицировались. Среди установленных субтипов статистически достоверно чаще встречались субтипы 1b ($\chi^2 = 69,65; p < 0,0001$) и 3a ($\chi^2 = 31,84; p < 0,0001$). При попарном сравнении установлено, что у женщин чаще встречался генотип 1 ($p = 0,03$), а у мужчин — генотип 3 ($p = 0,0004$). При попарном сравнении установлено, что статистически значимые различия в распределении субгенотипов 1a, 1b и 3a между мужчинами и женщинами отсутствуют ($p = 0,44; p = 0,88$ и $p = 0,14$ соответственно). Цирроз печени появлялся в исходе ХВГС, вызванного вирусным гепатитом С (ВГС) 1 и 3 генотипами, и отсутствовал при генотипе 2. Частота развития цирроза печени не зависела от пола пациента ($\chi^2 = 3,20; p = 0,07$), генотипа ($\chi^2 = 0,36; p = 0,55$) или субгенотипа вируса ($p = 0,08$). Пол па-

циентов с циррозом печени не влиял на частоту встречаемости генотипа 1 ($p = 1,00$), генотипа 3 ($p = 1,00$), субгенотипа 1b ($p = 0,20$) и 3a ($p = 0,24$) вируса. Таким образом, частота встречаемости генотипов ВГС в г. Гомеле не противоречит республиканским показателям. Определение субгенотипов ВГС у всех пациентов позволило бы получить более точные показатели, которые необходимы не только для статистического учета, но и для диагностики, прогнозирования течения и определения тактики лечения гепатита С.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, генотип вируса гепатита С, субтип.

Введение. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) является одной из актуальных и нерешенных проблем современной медицины. В первую очередь это определяется частотой встречаемости заболевания. Так, в настоящее время в мире ХВГС страдают около 58 млн человек, при этом прирост новых случаев инфицирования ежегодно составляет не менее 1,5 млн. Не менее остро проблема ХВГС стоит среди детей и подростков. По имеющимся оценкам, среди этого контингента в мире насчитывается не менее 3,2 млн случаев [1].

Еще одним фактором, определяющим актуальность ХВГС, является серьезный прогноз и уровень смертности. Так, по оценкам ВОЗ, в 2019 г. от гепатита С в мире умерли приблизительно 290 тыс. человек [2].

Значимость проблемы ХВГС определяется не только самой болезнью, но и увеличением риска формирования цирроза печени. Так, в США вирусный гепатит С в качестве причины цирроза печени вышел на 1-е место и является причиной его формирования в 26 % случаев. В последние годы структура вирусных циррозов печени изменилась в сторону увеличения его доли до 30,3 % в исходе ХВГС. В России в этиологической структуре циррозов печени (кроме алкогольного) вирусные гепатиты С составляют 58,2 % [1].

В Республике Беларусь за период наблюдения с 2002 по 2019 г. было зарегистрировано более 42 тыс. случаев ХВГС. Среднее ежегодное количество новых случаев заболевания составляет около 2500–3000. Около 90 % случаев инфицирования приходится на трудоспособное население с максимальным уровнем заболеваемости в возрастной группе от 30 до 39 лет. Несмотря на то что за последние 18 лет заболеваемость острым вирусным гепатитом С (ОВГС) снизилась в 2,4 раза — со 180 случаев в 2002 г. до 72 случаев в 2019 г. (показатель заболеваемости составил 1,8/0000 и 0,76/0000, соответственно),

устойчивая тенденция к росту хронической формы продолжает сохраняться. Так, в 2002 году выявлено 1598 случаев (15,16/0000 случаев) ХВГС, в 2019 г. — 2889 случаев (30,6/0000) [4].

Известно, что ХВГС вызывается РНК-содержащим вирусом гепатита С (ВГС), который имеет не менее 7 генотипов и более 160 подтипов вируса гепатита. Для каждого генотипа характерна определенная частота встречаемости и географическая зона распространения. Так, на долю генотипа 1, который имеет 13 субтипов (1a–1o), приходится основная часть случаев заболеваемости ВГС в мире — 83,4 млн (46,2 %) случаев. В пределах генотипа 1 наиболее распространенными являются субтипы 1a и 1b, которые встречаются практически во всех странах мира. Несколько более редким вариантом вируса является генотип 3, который, по оценкам исследователей, встречается в 54,3 млн (30,1 %) случаев и наблюдается в Центральной и Южной Азии, Латинской Америке и Восточной Европе. Генотипы 2, 4 и 6 имеют ограниченное географическое распределение. На их долю приходится большая часть оставшихся случаев инфицирования с распространенностью, оцениваемой в 9,1, 8,3 и 5,4 соответственно. Генотип 2 чаще встречается в странах Азии и Западной Африки, в то время как высокая частота инфицирования генотипом 4 происходит на Ближнем Востоке, в Центральной, Восточной и Северной Африке, генотипом 6 — в Восточной и Юго-Восточной Азии. Частота распространения генотипа 5 составляет менее 1 %, генотип 7 выявляется крайне редко. Генотип 5 распространен в Южной Африке, генотип 7 — в Центральной Африке. В 2018 г. в Канаде у выходцев из штата Пенджаб (Индия) был выявлен генотип 8 [5, 6].

В Российской Федерации (РФ) наиболее распространенными являются субтипы 1b (53,8 %) и 3a (38,5 %), несколько реже встречается 1a (5,1 %). В последние годы появи-

лись нехарактерные для РФ субтипы — 4a (1,3 %) и 4d (1,3 %), появление которых связывают с общеевропейскими миграционными процессами [5]. В Республике Беларусь, согласно результатам генотипирования и филогенетического анализа ВГС, проведенного в 2004–2015 гг., наиболее распространенным является субтип 1 генотипа — 1b (59,8 %) и 3 генотип (27,7 %). Субтип 1a имел место в 7,11 % случаев, а генотип 2 — в 4,7 % [4].

Различные субтипы генотипов ВГС отличаются один от другого по скорости формирования цирроза печени (ЦП) и ответом на противовирусную терапию. Наиболее высокую частоту развития ЦП имеет генотип 1b. Противовирусной терапии хуже поддается генотип 1 (подтипы 1a и 1b) [3].

Таким образом, идентификация генотипов и субгенотипов ВГС имеет немаловажное значение, так как позволяет решать задачи не только эпидемиологического надзора за распространением инфекции и прогнозированием исходов заболевания, но и выработкой тактики противовирусной терапии.

Цель работы — определить частоту встречаемости различных генотипов вируса гепатита С у пациентов г. Гомеля.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 244 амбулаторных карт пациентов с установленным диагнозом ХВГС, находящихся на диспансерном учете у врачей-инфекционистов в поликлиниках

г. Гомеля. Средний возраст исследуемой группы составил $50,25 \pm 11,5$ лет. Среди исследуемых пациентов с ХВГС было 128 (52,46 %) мужчин и 116 (47,54 %) женщин.

Диагноз ХВГС выставлен в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С» № 19 от 19.03.2019 г.

Для создания первичной базы данных для анализа использовался редактор электронных таблиц Microsoft Excel, версия 16.16.4 (181110) (Microsoft Office, Microsoft Corporation 2016). Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Качественные показатели представлены в абсолютных и относительных величинах. Для множественных сравнений качественных данных использовался *двусторонний критерий хи-квадрат* (χ^2). В последствии необходимые попарные сравнения проводились с использованием критериев двустороннего критерия хи-квадрат или Фишера. Уровень значимости (p) принимался равным 0,05 во всех попарных сравнениях. Для множественных сравнений в трех группах исследования использовалась поправка Бонферони, уровень значимости p принимался равным $0,05/3 = 0,017$.

Результаты и их обсуждение. Проведен анализ частоты встречаемости различных генотипов ВГС, результаты которого представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Частота встречаемости генотипов ВГС

Генотип ВГС	Общее количество пациентов, $n = 244$		χ^2	p
	Абсолютное количество, чел.	Относительное количество, %		
1	139	56,97	$\chi^2 = 175,22$	$p < 0,0001$
2	5	2,05		
3	100	40,98		

Множественное сравнение показало наличие достоверных статистических различий в частоте встречаемости генотипов ВГС ($\chi^2 = 175,22$; $p < 0,0001$). Апостериорное сравнение выявило, что в анализируемой выборке генотип 1 встречался чаще, чем генотип 2 ($\chi^2 = 176,53$, $p < 0,0001$) и генотип 3 ($\chi^2 = 12,45$, $p = 0,0004$). Генотип 3 оказался более распространенным, чем генотип 2 ($\chi^2 = 109,29$, $p < 0,0001$).

Проведен анализ встречаемости отдельных субгенотипов ВГС, результаты которого представлены в таблице 2.

Установлено, что в исследуемой выборке пациентов субтипы ВГС в 110 (60,25 %) случаев не верифицировались. Среди установленных субтипов статистически достоверно чаще встречались субтипы 1b ($\chi^2 = 69,65$; $p < 0,0001$) и 3a ($\chi^2 = 31,84$; $p < 0,0001$).

Таблица 2 — Частота встречаемости отдельных субгенотипов ВГС

Субгенотип ВГС	Абсолютное количество, чел.	Относительное количество, %
Генотип 1, $n = 139$		
1a	1	0,72
1b	58	41,73
1 (подтип не верифицирован)	80	57,55
Генотип 3, $n = 100$		
3a	70	70,0
3 (подтип не верифицирован)	30	30,0

Проведен анализ распределения генотипов ВГС в зависимости от пола пациентов, результаты которого представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Распределение генотипов ВГС в зависимости от пола

Генотип ВГС	Мужчины, $n = 128$		Женщины, $n = 116$		$\chi^2; p$
	Абсолютное количество, чел.	Относительное количество, %	Абсолютное количество, чел.	Относительное количество, %	
1	61	47,66	78	67,24	$\chi^2 = 31,84;$ $p = 0,03$
2	1	0,78	4	3,45	$p = 0,20$
3	66	51,56	34	29,31	$\chi^2 = 12,41;$ $p = 0,0004$

При попарном сравнении установлено, что у женщин чаще встречался генотип 1 ($p = 0,03$), а у мужчин — генотип 3 ($p = 0,0004$).

Проведен анализ распределения субгенотипов ВГС в зависимости от пола пациентов, результаты которого представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Распределение субгенотипов ВГС в зависимости от пола

Субгенотип ВГС	Мужчины, $n = 128$		Женщины, $n = 116$		$p; \chi^2$
	Абсолютное количество, чел.	Относительное количество, %	Абсолютное количество, чел.	Относительное количество, %	
Генотип 1, $n = 61$			Генотип 1, $n = 78$		
1a	1	1,64	0	0	$p = 0,44$
1b	26	42,62	32	41,03	$p = 0,88;$ $\chi^2 = 0,03$
Генотип 3, $n = 66$			Генотип 3, $n = 34$		
3a	23	34,85	7	20,59	$p = 0,14;$ $\chi^2 = 2,15$

При попарном сравнении установлено, что статистически значимые различия в распределении субгенотипов 1a, 1b и 3a между мужчинами и женщинами отсутствуют ($p = 0,44$; $p = 0,88$ и $p = 0,14$ соответственно).

Проведен анализ распределения генотипов и субгенотипов ВГС у пациентов с развившимся ЦП, результаты которого представлены в таблице 5.

Установлено, что цирроз печени сформировался у 22 человек (9,02 %) с ХВГС,

среди которых было 8 (36,36 %) мужчин и 14 (63,64 %) женщин. Цирроз печени появлялся в исходе ХВГС, вызванного ВГС 1 и 3 генотипами, и отсутствовал при генотипе 2. Частота развития ЦП не зависела от пола пациента ($\chi^2 = 3,20$; $p = 0,07$), генотипа ($\chi^2 = 0,36$; $p = 0,55$) или субгенотипа вируса ($p = 0,08$). Пол пациентов с ЦП не влиял на частоту встречаемости генотипа 1 ($p = 1,00$), генотипа 3 ($p = 1,00$), субгенотипа 1b ($p = 0,20$) и 3a ($p = 0,24$) вируса.

Таблица 5 — Распределение генотипов и субгенотипов ВГС у пациентов с ЦП

Генотип и субгенотип ВГС	Пациенты с ЦП						p
	Общее количество, n = 22		Мужчины, n = 8		Женщины, n = 14		
	Абсолютное количество, чел.	Относительное количество, %	Абсолютное количество, чел.	Относительное количество, %	Абсолютное количество, чел.	Относительное количество, %	
1	10	45,45	4	50,0	6	42,86	p = 1,00
1b	7	70,0	4	100,0	3	50,0	p = 0,20
3	12	54,55	4	50	8	57,14	p = 1,00
3a	3	25,0	2	50	1	12,5	p = 0,24

Таким образом, частота встречаемости генотипов ВГС в г. Гомеле не противоречит республиканским показателям. Однако более широкое определение субгенотипов ВГС позволило бы получить более точные показатели, которые необходимы не только для статистического учета, но и для диагностики, прогнозирования течения и определения тактики лечения вирусного гепатита С.

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. В анализируемой выборке генотип 1 встречался чаще, чем генотип 2 и генотип 3

(56,97, 2,05, 40,98 % соответственно, $p < 0,0001$).

2. В 60,25 % случаев субтипы ВГС не верифицировались. Среди установленных субтипов статистически достоверно чаще встречались субтипы 1b (41,73 %, $p < 0,0001$) и 3a (70,0 %, $p < 0,0001$). У женщин чаще встречался генотип 1 (67,24 %, $p = 0,03$), а у мужчин — генотип 3 (51,56 %, $p = 0,0004$).

3. В 9,02 % случаев в исходе ХВГС, вызванного ВГС 1 и 3 генотипами, сформировался ЦП. Частота развития ЦП не зависела от пола пациента ($\chi^2 = 3,20$; $p = 0,07$), генотипа ($\chi^2 = 0,36$; $p = 0,55$) или субгенотипа вируса ($p = 0,08$).

Список цитированных источников

1. Шахгильдян, И. В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, Г. Г. Онищенко. — М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 384 с.
2. Гепатит С / Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c/>. — Дата доступа: 28.03.2023.
3. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных распространенность и исходы / А. И. Хазанов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 2. — С. 19–27.
4. Характеристика эпидемического процесса гепатита С на территории Республики Беларусь / В. С. Высоцкая [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2020. — № 6. — С. 48–55.
5. Хронический вирусный гепатит С с исходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (клиническое наблюдение) [Электронный ресурс] / В. В. Макашова [и др.] // РМЖ. — 2018. — № 8. — Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Hronicheskiy_virusnyy_gepatit_S_s_ishodom_v_cirroze_i_gepatocellyulyarnuyu_karcinomu_klinicheskoe_nablyudenie/от_30.10.2018_\(rmj.ru\)](https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Hronicheskiy_virusnyy_gepatit_S_s_ishodom_v_cirroze_i_gepatocellyulyarnuyu_karcinomu_klinicheskoe_nablyudenie/от_30.10.2018_(rmj.ru)). — Дата доступа: 28.03.2023.
6. Гасич, Е. Л. Молекулярная эпидемиология подгенотипов 1a и 3a вируса гепатита С в Республике Беларусь / Е. Л. Гасич, В. Ф. Еремин, А. С. Немира // Здравоохранение. — 2016. — № 12. — С. 43–54.

Frequency of hepatitis c virus genotypes in gomel patients

Mirge M. N., Mikhailova E. I.

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

A retrospective analysis of 244 outpatient records of patients with diagnosed Hepatitis C virus HCV who were registered by infectious disease doctors in Gomel polyclinics was performed. The

average age of the study group was 50.25 ± 11.5 years. There were 128 (52.46 %) men and 116 (47.54 %) women among the studied patients with chronic HCV. In the analyzed sample, genotype 1 occurred more frequently than genotype 2 ($\chi^2 = 176.53$, $p < 0.0001$) and genotype 3 ($\chi^2 = 12.45$, $p = 0.0004$). Genotype 3 was more common than genotype 2 ($\chi^2 = 109.29$, $p < 0.0001$). It was found that HCV subtypes were not verified in 110 (60.25 %) cases in the studied sample of patients. Subtypes 1b ($\chi^2 = 69.65$; $p < 0.0001$) and 3a ($\chi^2 = 31.84$; $p < 0.0001$) were statistically significantly more frequent among identified subtypes. In a pairwise comparison, genotype 1 was found to be more common in women ($p = 0.03$) and genotype 3 — in men ($p = 0.0004$). In pairwise comparisons, there were no statistically significant differences in the distribution of subgenotypes 1a, 1b, and 3a between men and women ($p = 0.44$; $p = 0.88$ and $p = 0.14$, respectively). Liver cirrhosis appeared in the outcome of HCV caused by HCV genotypes 1 and 3, and was absent in genotype 2. The incidence of cirrhosis was independent of patient gender ($\chi^2 = 3.20$; $p = 0.07$), genotype ($\chi^2 = 0.36$; $p = 0.55$), or virus subgenotype ($p = 0.08$). The sex of patients with liver cirrhosis had no effect on the incidence of genotype 1 ($p = 1.00$), genotype 3 ($p = 1.00$), subgenotype 1b ($p = 0.20$), and 3a ($p = 0.24$) virus. Thus, the frequency of HCV genotypes in Gomel did not contradict the national figures. Determination of HCV subgenotypes in all patients would allow to obtain more accurate indicators, which are necessary not only for statistical accounting, but also for diagnosis, prediction of the course and determination of HCV treatment tactics.

Keywords: chronic viral hepatitis C, hepatitis C virus genotype, subtype.

Поступила 26.06.2023

УДК 616-097

ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКАЯ ТЕСТ-СИСТЕМА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИГЕНА ВИРУСА ГЕПАТИТА Е

*Нестеренко Л. Н., Зимарин Л. С., Алаторцева Г. И., Жукина М. В.,
Притворова Л. Н., Свитич О. А., Зверев В. В.*

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова»,
г. Москва, Российская Федерация*

Реферат. Разработан прототип тест-системы для выявления антигена вируса гепатита Е в вакцинных препаратах, воде и молоке методом иммунохроматографического анализа. Получены растворы коллоидного золота наночастиц размером 40 нм, синтезированы конъюгаты наночастиц с моноклональными и поликлональными специфическими антителами. Данные иммунореагенты были использованы при изготовлении иммунохроматографических тест-полосок. Оптимизированы условия проведения анализа. В модельных экспериментах показана возможность применения теста для обнаружения маркеров вируса гепатита Е в вакцинных препаратах, образцах воды и молока.

Ключевые слова: антиген вируса гепатита Е, иммунохроматографический анализ, наночастицы коллоидного золота.

Введение. Гепатит Е, вызываемый вирусом гепатита Е, является опасным заболеванием с повсеместным распространением, в настоящее время признан важной глобальной проблемой общественного здравоохранения. Известно, что на территории РФ чаще всего встречается 3-й генотип вируса. Тече-

ние гепатита Е у людей клинически сходно с гепатитом А, но протекает более тяжело у лиц с иммуносупрессией и беременных, летальность среди которых может достигать 40 %.

На территории субъектов РФ в 2017 г. зарегистрировано 158 случаев гепатита Е, из

них 12,7 % — пищевой путь заражения, 5,3 % — водный, 5,3 % — контактно-бытовой. В остальных 77,8 % случаях пути передачи не установлены [1]. Однако результаты сероэпидемиологических исследований показывают не отражаемую официальной статистикой скрытую интенсивную циркуляцию вируса гепатита Е [2].

В связи с преобладанием алиментарного пути передачи инфекции, важным профилактическим подходом является выявление компонентов вирусных частиц (РНК или антигенов) вируса гепатита Е в продуктах питания и питьевой воде. Особенное значение при этом имеет быстрота получения результатов лабораторных анализов. Одним из экспресс-методов обнаружения антигенов вируса является метод иммунохроматографического анализа, сочетающий высокую скорость и чувствительность тестирования. Важным преимуществом метода является также возможность проведения исследования в условиях отсутствия специального оборудования и высококвалифицированного персонала.

Принцип действия иммунохроматографического теста основан на миграции биологической жидкости исследуемого образца вдоль мембраны по типу тонкослойной хроматографии. Вместе с образцом вдоль мультимембранного композита движется жидкая фаза, содержащая антитела, связанные с наночастицами коллоидного золота. Если в исследуемой жидкости присутствуют антигены, то происходит их связывание с мечеными наночастицами золота специфическими антителами (например, моноклональными мыши или поликлональными кролика к вирусу гепатита Е). В связи с этим происходит накопление антител с красителем вокруг антигена. Визуально это проявляется в виде окрашивания аналитической зоны тест-полоски. Краситель со свободными антителами мигрирует далее вдоль полоски и неизбежно взаимодействует со вторичными антителами (к иммуноглобулинам мыши или кролика соответственно), адсорбированными в контрольной зоне, что приводит к ее окрашиванию.

Одна из сфер применения подобных тестов — возможность контроля содержания основного вещества в вакцинных препаратах против гепатита Е.

Цель работы — разработка прототипа иммунохроматографической тест-системы для выявления антигена вируса гепатита Е в вакцинных препаратах, воде и молоке.

Материалы и методы. В работе использовали следующие реактивы и буферные растворы: Трис HCl, азид натрия, золотохлористоводородная кислота (Fluka, Германия), Твин-20, бычий сывороточный альбумин (БСА), цитрат натрия (Merck, США), хлорид натрия, гидрокарбонат натрия, дигидрофосфат натрия гидроксид натрия (Helikon, РФ), буферные растворы — 0,02 М Na-фосфатный, 0,15 М NaCl, pH 7,4 (ФСБ); 0,1 М карбонатно-бикарбонатный буфер pH 9,6; вода, деионизированная на установке Milli-Q (Merck, США). Рекомбинантный антиген EVA01 экспериментальной вакцины против гепатита Е («Комбиотех», РФ). Полученные в ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова моноклональные антитела мыши и поликлональные антитела кролика к рекомбинантному белку экспериментальной вакцины против гепатита Е. Поликлональные антитела козы против иммуноглобулинов кролика — GAR («Имтек», РФ). Поликлональные антитела козы против иммуноглобулинов мыши — GAM Iss («Имтек», РФ).

Наночастицы коллоидного золота размером 40 нм получали по методу Френса [3]. К 97,5 мл деионизированной воды добавляли 2,0 мл 1%-го раствора золотохлористоводородной кислоты ($\text{H}[\text{AuCl}_4] \times n\text{H}_2\text{O}$), доводили до кипения и при перемешивании добавляли 0,5 мл 1%-го раствора цитрата натрия. Смесь кипятили 10 мин, охлаждали и хранили при температуре 4–6 °С. Размер, дисперсность и оптические характеристики синтезированных НКЗ оценивали с помощью просвечивающего электронного микроскопа (JEOL JEM ARM200F атомного разрешения (HAADF-STEM) с корректором аберраций объективной линзы и зонда и автоэмиссионным катодом FEG, оснащенный системой энергодисперсионного анализа (EDX) на основе GIF Quantum спектрометра с детектором CENTURIO EDX) и с помощью спектрофотометра Thermo Scientific Multiskan GO (США) [4].

Концентрацию белка, стабилизирующую растворы наночастиц золота, определяли по графикам флокуляционных кривых в зависимости от концентрации антител и pH

растворов [5, 6]. Титрование проводили в лунках 96-луночного полистиролового планшета (Greiner, Австрия). Для этого готовили серию растворов коллоидного золота с различными значениями pH от 5,5 до 9,0 с шагом 0,5 добавляя в них 0,1 М раствор карбоната натрия и растворы антител в ФБ с концентрациями от 1 до 50 мкг/мл. В лунки планшета в горизонтальном направлении вносили растворы антител (10 мкл/лунка). Затем в вертикальном направлении в лунки добавляли по 100 мкл раствора коллоидного золота с различным pH. После инкубации в течение 15 мин в каждую лунку добавляли по 20 мкл 10%-го раствора хлорида натрия. Через 10 мин измеряли спектры поглощения всех образцов при длинах волн 520 и 580 нм на планшетном спектрофотометре Thermo Scientific Multiskan GO (США) по программе Skanti RE 5.0. Для оценки эффекта стабилизации вычисляли разность оптической плотности растворов на 520 и 580 нм ($A_{520} - A_{580}$). По этим данным строили графики зависимости разности ($A_{520} - A_{580}$) от концентрации антител для каждого значения pH. На основании полученных результатов определяли интервалы значений pH и концентраций высокомолекулярного компонента, которые использовали для синтеза препаратов антител, конъюгированных с наночастицами золота.

Для получения конъюгатов на основе наночастиц золота в пробирки вносили определенное количество моноклональных или поликлональных антител к белку EVA01 и добавляли соответствующее количество раствора наночастиц, перемешивали 30 мин при комнатной температуре, затем добавляли БСА до концентрации 0,25 % и перемешивали еще 15 мин. Далее раствор центрифугировали при 4 °С при 10 тыс. об/мин (Beckman J2-21, США). Осадок ресуспендировали в ФСБ, измеряли оптическую плотность при $\lambda = 520$ нм и хранили при температуре 4 °С.

Сборку мультимембранного композита проводили по следующей схеме. На мембрану марки KinBio с помощью прибора IsoFlow Dispenser сорбировали: для формирования контрольной полосы GAR или GAM Iss в концентрации 0,5 мг/мл. Для аналитической зоны использовались моноклональные антитела мыши или поликлональные антитела

кролика к белку EVA01 в концентрации 1 мг/мл. Конъюгаты наночастиц коллоидного золота с антителами к белку EVA01 наносили на стекловолоконную мембрану в разведении $OP_{520} = 10.0$.

Для проведения иммунохроматографического анализа тест-полоску вертикально помещали в лунку планшета для иммунологических реакций, содержащую раствор анализируемого образца известной концентрации, через 5 мин тест-полоску извлекали из лунки и размещали на горизонтальной поверхности, через 10 мин результаты анализа оценивали визуально.

Результаты и их обсуждение. При использовании данной методики удалось получить монодисперсный золь наночастиц золота. По результатам электронной микроскопии форма частиц была близка к овальной, средний диаметр составил в среднем 41 нм (рисунок 1) [3].

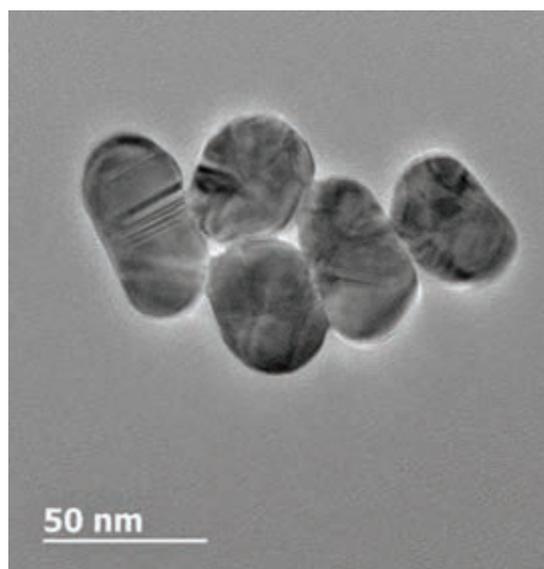


Рисунок 1 — Электронная микрофотография частиц коллоидного золота

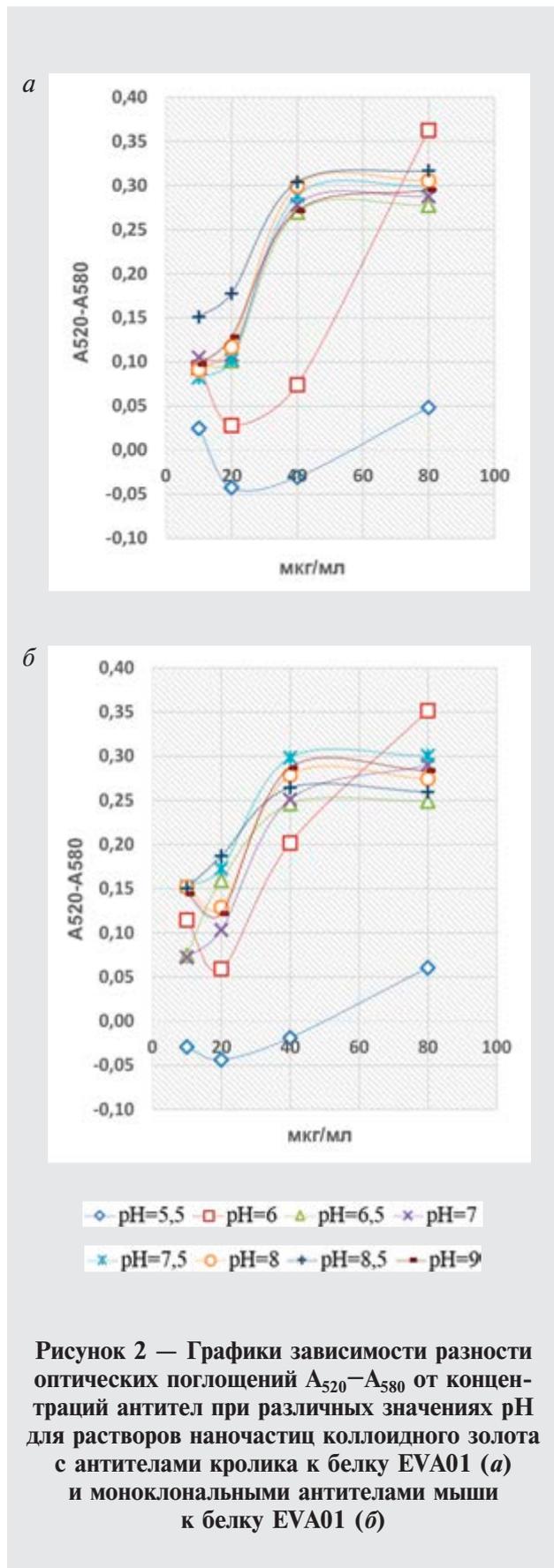
Задача получения антител, меченных наночастицами коллоидного золота, связана с сохранением иммунореактивности иммуноглобулинов, поэтому при отработке оптимальных условий синтеза мы учитывали влияние их концентрации и pH раствора на стабильность золя. При увеличении ионной силы раствора путем добавления 10%-го раствора хлорида натрия происходила агрегация нестабилизированных наночастиц, сопровождающаяся появлением пика при длине вол-

ны 580 нм, при этом происходило изменение цвета раствора с красного до серо-синего, вплоть до бесцветного. Цвет стабилизированного антителами коллоидного раствора золота не изменялся при добавлении в раствор электролита. Разность оптических поглощений растворов при 520 и 580 нм ($A_{520} - A_{580}$) в зависимости от концентрации антител при разных значениях pH коррелировала со стабильностью наночастиц. На рисунке 2 приведена серия кривых зависимости разности оптических поглощений от концентраций антител при различных значениях pH для наночастиц.

На основе графиков, представленных на рисунке 2, можно сделать вывод о том, что стабильность растворов конъюгатов антител с наночастицами мало зависит от значений pH, превышающих 6,0. По результатам проведенного эксперимента определены стабилизирующие концентрации: 40 мкг/мл для кроличьих антител к белку EVA01, 30 мкг — для антител мыши к белку EVA01. При синтезе конъюгатов мы добавляли на 10 % белка больше, чем рассчитано на основе флокуляционных кривых, поскольку в научной литературе имеются сведения о том, что добавление при синтезе конъюгата большего количества адсорбируемых белков повышает чувствительность получаемого иммунореагента [5].

Было сформировано два варианта мультимембранных композитов. В первом варианте в контрольной зоне были сорбированы антитела GAR, в аналитической зоне — IgG мыши к белку EVA01, конъюгат — наночастицы коллоидного золота, меченные IgG кролика против белка EVA01. Во втором варианте — в контрольной зоне были сорбированы антитела GAM Iss, в аналитической зоне — IgG кролика к белку EVA01, конъюгат — наночастицы коллоидного золота, меченные моноклональными антителами мыши к белку EVA01.

Оценку чувствительности двух вариантов тест-полосок на сериях последовательных разведений полупродукта производства экспериментальной вакцины против гепатита E (белок EVA01) от 10 до 0,07 мкг/мл. При снижении концентрации аналита уменьшалась степень окрашивания аналитической полосы. При концентрации белка 0,07 мкг/мл аналитическая полоса окраши-



валась ярче, чем соответствующая зона отрицательного контроля, где тест-полоска была помещена в буфер белка EVA01. Сравнительный анализ исследованных вариантов тест-полосок показал, что второй вариант

(конъюгат наночастиц с IgG мыши против EVA01) является более чувствительным по сравнению с первым вариантом (конъюгат наночастиц с IgG кролика против EVA01) (рисунок 3).

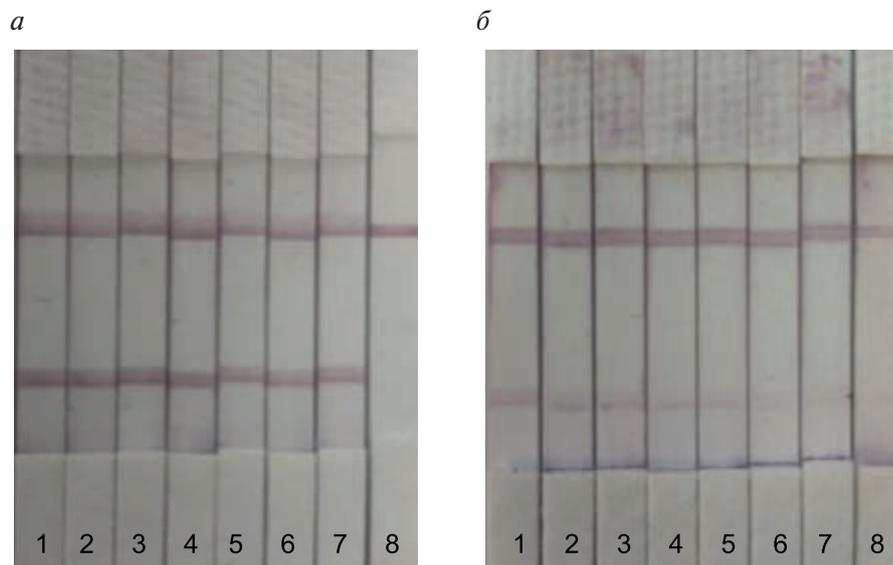


Рисунок 3 — Результаты определения белка EVA01 в полупродукте вакцины против гепатита Е с помощью двух вариантов тест-полосок:

а — в контрольной зоне — GAM Iss, в аналитической зоне — IgG кролика к белку EVA01;
б — в контрольной зоне — GAR, в аналитической зоне — IgG мыши к белку EVA01. Концентрации белка EVA01 в пробах: 1 — 10,00; 2 — 5,00; 3 — 2,50; 4 — 1,25; 5 — 0,63; 6 — 0,31; 7 — 0,15; 8 — 0,00 (мкг/мл)

Важным практическим применением разрабатываемой тест-системы будет ее использование для анализа пищевых продуктов на присутствие маркеров вируса гепатита Е. Поэтому мы исследовали возможность определения антигена вируса в продуктах животноводства в модельном эксперименте на ультрапастеризованном молоке жирностью 3,2 % с применением второго варианта тест-полосок. Пакетированное молоко вскрывалось непосредственно перед экспериментом, заведомо не содержало вирусных частиц, поскольку технология его производства включает этап ультрафильтрации. Молоко частично обезжиривали с помощью центрифугирования при 14 000 об/мин и температуре 4 °С. Готовили двукратные разведения антигена EVA01 в молоке в концентрациях от 25 до 0,19 мкг/мл. Минимальная концентрация белка, при которой происходило окрашивание аналитической зоны, составила 0,19 мкг. В отрицательном контроле (молоко без добавления антигена) окрашивание не проис-

ходило, что указывает на отсутствие влияния матричного эффекта на специфичность реакции (рисунок 4). В проведенном параллельно эксперименте на серии разведений антигена в дистиллированной воде были воспроизведены результаты, полученные на разведениях в молоке, что указывает на отсутствие влияния матричного эффекта на чувствительность реакции.

Проведенные модельные эксперименты позволяют предположить о возможности применения разрабатываемой тест-системы для быстрого определения антигена вируса гепатита Е не только в полупродукте вакцины против гепатита Е, но и в пищевых продуктах. Учитывая водную природу многих вспышек гепатита Е в регионах с различной степенью эндемичности и показанную нами возможность выявления вирусного антигена в воде, разрабатываемую тест-систему можно рассматривать в качестве будущего инструмента проведения эпидемиологических исследований.

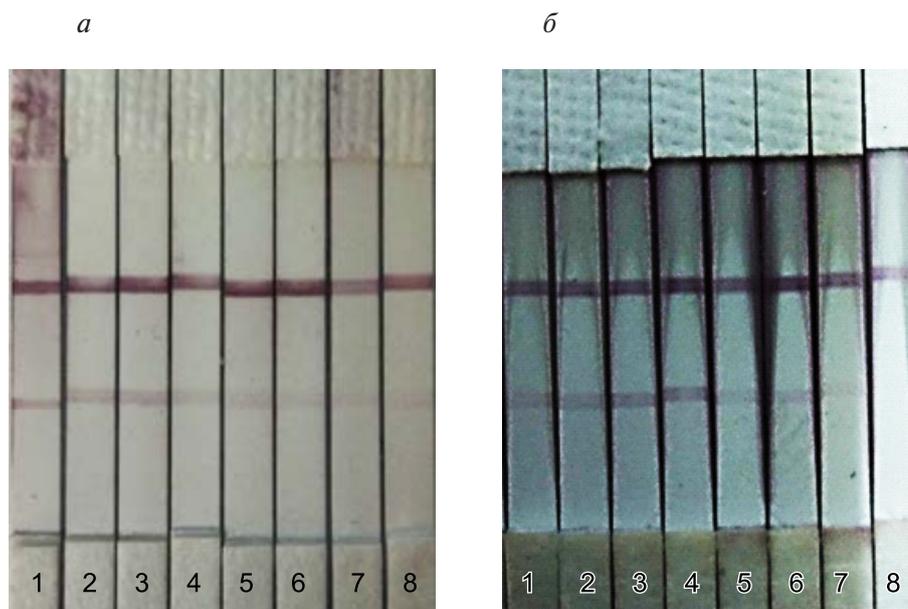


Рисунок 4 — Результаты определения содержания белка EVA01 в образцах разведений в воде (а) и молоке (б), концентрации: 1 — 25,00; 2 — 12,50; 3 — 6,25; 3 — 3,13; 4 — 1,56; 5 — 0,78; 6 — 0,39; 7 — 0,19; 8 — 0,00 (мкг/мл)

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Разработан прототип тест-системы для выявления антигена вируса гепатита Е.

2. Показана возможность ее использования для качественного определения вирусного антигена в полупродукте экспериментальной вакцины против гепатита Е, а также в молоке и воде.

3. Для достижения поставленной цели были получены растворы коллоидного золота с заданным размером частиц, синтезиро-

ваны их конъюгаты с моноклональными и поликлональными специфическими антителами, отработаны оптимальные условия получения мультимембранных композитов, изготовлен прототип тест-системы для выявления антигена вируса гепатита Е.

4. Скорость определения и простота проведения анализа позволяют сделать предположение об его эффективности в качестве средства обнаружения маркеров вируса гепатита Е в вакцинных препаратах, объектах окружающей среды, пищевых продуктах.

Список цитированных источников

1. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 11-й выпуск / под ред. В. И. Покровского, А. А. Тоголяна. — СПб. : ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. — С. 41–42.
2. Frens, G. Controlled nucleation for the regulation of the particle size in monodisperse gold suspensions / G. Frens // Nature Phys. Sci. — 1973. — Vol. 241. — P. 20–22.
3. Получение наноагgregатов коллоидного золота для диагностики гепатита Е методом иммунохроматографического анализа / Л. Н. Нестеренко [и др.] // Актуальная биотехнология. — 2020 — № 3 (34). — С. 281.
4. Влияние состава конъюгатов коллоидного золота с белками на эффективность их использования в иммунохроматографическом анализе / Н. А. Бызова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2013. — № 3 — С. 337–345.
5. Получение компонентов иммунохроматографического теста для выявления возбудителей сапа и мелиоидоза / Г. Н. Федюкина [и др.] // Биотехнология. — 2015. — № 1 — С. 85–92.
6. Вирусный гепатит Е. Современный взгляд на проблему / Е. Ю. Малинникова [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. — 2018. — № 20 (3). — С. 293–299.

Immunochromatographic test for detecting hepatitis E virus antigen

*Nesterenko L. N., Zimarin L. S., Alatortseva G. I., Zhukina M. V.,
Pritvorova L. N., Zverev V. V., Svitich O. A.*

*Federal State Budgetary Scientific Institution I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera,
Moscow, Russian Federation*

A prototype immunochromatographic assay for hepatitis E virus antigen detection has been developed. Solutions of colloidal gold nanoparticles of 40 nm were obtained, conjugates of nanoparticles with monoclonal and polyclonal specific antibodies were synthesized. These immunoreagents were used in the preparation of immunochromatographic test strips. The experimental design of the assay were optimized. Model experiments have shown the possibility of using the test to detect markers of hepatitis E virus in vaccine preparations, water and milk samples.

Keywords: hepatitis E virus antigen, immunochromatographic analysis, gold nanoparticles.

Поступила 20.06.2023

УДК 613.2+663.81:[621.798-189.2: 678.742.2]

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОДЕРЖАНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ УПАКОВКИ, В СОКОВОЙ ПРОДУКЦИИ

*Осипова Т. С.¹, Федоренко Е. В.¹, Бондарук А. М.¹, Чеботкова Д. В.¹,
Лебединская К. С.¹, Сафронова Д. А.², Павловская Л. М.²*

*¹Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*²Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр Национальной
академии наук Беларуси по продовольствию», г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Подобраны методики пробоподготовки и определения содержания в соковой продукции ацетальдегида, гексана, гептана, ацетона, метилового спирта, пропилового спирта, изопропилового спирта, бутилового спирта, изобутилового спирта, этилацетата. Проведена сравнительная оценка содержания указанных летучих органических соединений, ассоциированных с применением комбинированной упаковки, контактным с продукцией, слоем которой является полиэтилен. По результатам оценки установлены закономерности, свидетельствующие об изменении качественного состава и количественного содержания отдельных химических веществ при различных условиях и продолжительности хранения соковой продукции в различных типах упаковки, таких как «тетра-пак» и «пауч».

Ключевые слова: материалы, контактирующие с пищевой продукцией, вещества, мигрирующие из материалов, контактирующих с пищевой продукцией.

Введение. Материалы, контактирующие с пищевыми продуктами, в том числе используемые в оборудовании для пищевой промышленности (МКП), являются одним из потенциальных источников контаминации химическими веществами упакованной

продукции [1]. Поэтому материалы, предназначенные для контакта с пищевой продукцией, строго регламентированы во многих странах мира. Основное требование гигиенической безопасности к ним — отсутствие миграции химических веществ в контактирующие среды, в количествах, вредных для здоровья человека, превышающих предельно допустимые количества миграции [2, 3].

Полиэтиленовая упаковка является одним из самых распространенных и универсальных полимерных материалов. В настоящее время наиболее широко используются комбинированные и многослойные материалы, послойный состав которых обеспечивает требуемый комплекс свойств для длительного хранения различных видов продукции. В пищевой промышленности широко используются комбинированные материалы, в том числе на основе бумаги и картона, из которых изготавливают пакеты (типа «пюр-пак», «тетра-брик», «тетра-пак» и др.) [4, 5].

Наиболее изученными химическими веществами, способными переходить из упаковки в контактирующие с ней среды являются: мономеры, димеры и олигомеры полимеров, антиоксиданты, пластификаторы, красители/клеи, остатки растворителей. Поскольку миграция химических компонентов упаковочных материалов рассматривается на основе массопереноса, то она определяется в мг/кг пищевой продукции. Перенос химических веществ главным образом происходит из-за разницы концентраций изучаемых соединений в пищевой продукции и упаковочных материалах. Небольшой градиент концентрации, как правило, приводит к низкой миграции, в то время как высокий — к переходу значительного количества компонентов контактирующего материала [6].

Поскольку идентифицировать низкомолекулярные вещества в пищевых продуктах очень сложно, либо практически невозможно, обычно исследования проводят с использованием модельных растворов [7]. В настоящее время национальным законодательством предусмотрено проведение оценки миграции химических веществ из упаковки с использованием моделирования условий контакта материала с пищевым продуктом, максимально приближенных к реальным, с некоторой аггравацией. При данном подходе

применяют различные модельные среды, в основном представляющие собой слабые растворы органических кислот, используемые в зависимости от вида планируемой к контакту с упаковкой пищевой продукции [2, 3].

Однако в ряде стран, в частности, входящих в состав Европейского союза (ЕС), исследования миграции предпочтительно проводятся в пищевом продукте, и только если указанное аналитически невозможно, применяются модельные среды, так как тестирование миграции веществ из МКП официальной системой моделирования считается приблизительной. Таким образом, при проведении исследований, результаты испытаний, полученные в пищевой продукции, преобладают над результатами, полученными в модельных средах [8].

Согласно зарубежным данным, миграция химических веществ непосредственно в пищевой продукт может быть значительно выше, чем в модельные среды. Например, обезжиренные продукты или напитки, содержащие дисперсные твердые частицы, не всегда ведут себя как вода или растворы кислот. В частности, значительные различия были обнаружены для 2-изопропилтиоксанта (ИТХ, фотоинициатор в печатных красках): его миграция в дисперсные (мутные) напитки, такие как молоко или апельсиновый сок, была значительно выше, чем миграция в модельные среды. Аналогичным образом переход тримеллитовой кислоты и ее эфиров из эпоксидных/ангидридных покрытий в яблочный соус преобладал над миграцией в соответствующую модельную среду (3%-я уксусная кислота) [9].

Законодательством, действующим на территории Республики Беларусь, испытания пищевой продукции на предмет миграции химических веществ из упаковки не предусмотрены. Это обусловлено как сложностью подбора аналитического метода, так и возможностью «фонового» содержания определяемого химического вещества в продукте, не ассоциированного с применением упаковки.

Соковая продукция, включающая фруктовые пюре, относится к востребованной группе пищевой продукции, имеющей высокие уровни потребления среди различных групп населения, включая чувствительные

контингенты (дети, беременные и кормящие женщины, лица пожилого возраста). С химической точки зрения такая продукция представляет собой активную среду, содержащую разнообразные летучие органические соединения (спирты, эфиры, альдегиды и др.). При этом, как правило, в качестве упаковки для соковой продукции промышленным сектором используются современные, зачастую сложные по составу, многослойные полимерные материалы. Таким образом, потенциальные контаминанты, ассоциированные с применением такой упаковки, могут содержаться и в самой соковой продукции как природные компоненты используемого сырья (ягоды, фрукты) [10, 11].

Учитывая изложенное, количественная оценка содержания отдельных химических веществ упакованной соковой продукции

позволит оценить уровни их контаминации на различных этапах и условиях хранения.

Цель работы — провести сравнительную оценку содержания в соковой продукции (нектар и пюре) химических веществ (ацетальдегида, гексана, гептана, ацетона, метилового спирта, пропилового спирта, изопропилового спирта, бутилового спирта, изобутилового спирта, этилацетата), ассоциированных с использованием комбинированной упаковки, контактным с продукцией, слоем которой является полиэтилен, при различных временных и температурных условиях хранения.

Материалы и методы. Экспериментальные образцы упакованной соковой продукции были предоставлены РУП «Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по продовольствию» (таблица 1).

Таблица 1 — Образцы упакованной пищевой продукции

Номер образца	Образец
1	Нектар яблочно-черносмородиновый (хранение при температуре 20 ± 5 °C). Упаковка: пакеты типа «тетра-пак» (IPI)
2	Нектар яблочно-черносмородиновый (хранение при температуре 4 ± 2 °C). Упаковка: пакеты типа «тетра-пак» (IPI)
3	Пюре из груши, банана и киви гомогенизированное пастеризованное для детского питания для детей раннего возраста (хранение при температуре 20 ± 5 °C). Упаковка: пакеты типа «пауч»
4	Пюре из груши, банана и киви гомогенизированное пастеризованное для детского питания для детей раннего возраста (хранение при температуре 4 ± 2 °C). Упаковка: пакеты типа «пауч»

Во всех образцах слой упаковки, непосредственно контактирующий с пищевой продукцией, представлен полиэтиленом.

При проведении исследований образцов соковой продукции и пюре для детского питания за основу был взят ГОСТ 34174-2017 «Упаковка. Газохроматографическое определение содержания гексана, гептана, ацетальдегида, ацетона, метилацетата, этилацетата, метанола, изопропанола, акрилонитрила, н-пропанола, бутилацетата, изобутанола, н-бутанола, бензола, толуола, этилбензола, м-, о- и п-ксилолов, изопропилбензола, стирола, альфа-метилстирола в водных вытяжках» [12].

Данный метод основан на газохроматографическом анализе равновесной паровой фазы с применением дозатора равновесного пара на двух параллельно соединенных капиллярных колонках и двух пламенно-

ионизационных детекторах. Для этого использовались капиллярная колонка длиной 60 м, внутренним диаметром 0,53 мм, со слоем неподвижной жидкой фазы — карбовакс 20М, зернением 1,0 мкм (ZB-Wax) и колонка длиной 60 м, внутренним диаметром 0,53 мм, со слоем неподвижной жидкой фазы — цианопропил-фенил с массовой долей 6 % и диметилполисилоксан с массовой долей 94 %, зернением 3,0 мкм (DB-624). Газовый хроматограф — TRACE™ 1300 [12].

Подготовка лабораторных проб проводилась согласно ГОСТ 26671-2014 «Продукты переработки фруктов и овощей, консервы мясные и мясорастительные. Подготовка проб для лабораторных анализов» и осуществлялась в несколько этапов:

центрифугирование в течение 15 мин;

фильтрация через мембранный фильтр с размером диаметра пор 0,45 мкм;
 разбавление водой в соотношении 1:5 весовым методом;
 центрифугирование в течение 15 мин;
 фильтрация через мембранный фильтр с размером диаметра пор 0,45 мкм.

В виалу парофазного анализа помещали 10 см³ пробы, которая содержит 1 г безводного серноокислого натрия, герметизировали специальной крышкой и отправляли в термостат. Условия для анализа приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Условия проведения испытаний образцов упакованных фруктовых пюре и соковой продукции

Показатель	Условия проведения испытаний
Работа дозатора равновесного пара	
Время термостатирования виалы с пробой	20 мин при встряхивании (умеренный режим)
Температура термостата виалы с пробой	80 °С
Температура переходной линии	145 °С
Вспомогательный газ	Азот
Избыточное давление в виале	1,0 бар
Температура манифолда	135 °С
Время инъекции	0,5 мин
Объем вводимой дозы равновесного пара	1 см ³ до 3 см ³
Проведение газохроматографического анализа	
Температура пламенно-ионизационного детектора	250 °С
Температура испарителя	250 °С
Газ-носитель	Гелий, постоянное давление 95 кПа, режим без сброса
Работа капиллярных колонок	
Температурный режим	Температура первого изотермического участка — 40 °С, длительность — 7 мин, скорость программирования — 5 мин; температура второго изотермического участка — 110 °С, длительность — 0 мин, скорость программирования — 50 мин; температура третьего изотермического участка — 220 °С; длительность — 2 мин
Расход водорода	30 см ³ /мин
Расход воздуха	300 см ³ /мин
Расход газа-носителя на поддув детектора	30 см ³ /мин
Общее время анализа	25,2 мин

Результат измерения рассчитывался путем вычисления среднеарифметического значения двух параллельных определений \bar{C} по формуле

$$\bar{C} = \frac{C_1 + C_2}{2} \cdot K, \quad (1)$$

где C_1, C_2 — значения массовых концентраций определяемого вещества в двух параллельных пробах одного образца, мг/дм³; K — коэффициент разбавления.

Оценка содержания искомым химических веществ в образцах соковой продукции осуществлялась на протяжении сроков хранения

при комнатной температуре (20 ± 5 °С) и в условиях холодильного оборудования (4 ± 2 °С).

В связи с отсутствием контрольных образцов, упакованных в инертные материалы (стекло), при проведении эксперимента не учитывалось «фоновое» содержание определяемых химических веществ в самом продукте.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследований образцов пищевой продукции в условиях окружающей среды и после холодильного хранения представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Содержание химических веществ в упакованной соковой пищевой продукции, мг/дм³

Образец	Химическое вещество	Температура хранения, °С	
		20 ± 5	4 ± 2
Нектар яблочно-черносмородиновый (после 6 месяцев хранения)		Образец № 1	Образец № 2
	Ацетальдегид	0,76 ± 0,21	1,27 ± 0,34
	Гексан	Н.о.	Н.о.
	Гептан	Н.о.	Н.о.
	Ацетон	0,62 ± 0,17	0,58 ± 0,16
	Метанол	78,82 ± 21,28	68,71 ± 18,55
	Пропанол	Н.о.	Н.о.
	Изопропанол	0,65 ± 0,18	3,1 ± 0,84
	Бутанол	Н.о.	Н.о.
	Изобутанол	Н.о.	Н.о.
Этилацетат	Н.о.	Н.о.	
Пюре из груши, банана и киви (после 8 месяцев хранения)		Образец № 3	Образец № 4
	Ацетальдегид	0,28 ± 0,08	0,53 ± 0,14
	Гексан	Н.о.	Н.о.
	Гептан	Н.о.	Н.о.
	Ацетон	1,27 ± 0,34	1,65 ± 0,45
	Метанол	45,21 ± 12,21	54,89 ± 14,82
	Пропанол	Н.о.	Н.о.
	Изопропанол	Н.о.	0,57 ± 0,15
	Бутанол	1,77 ± 0,48	3,34 ± 0,90
	Изобутанол	3,11 ± 0,84	5,68 ± 1,53
Этилацетат	4,12 ± 1,11	7,28 ± 1,97	

Примечания — 1. «Н.о.» — не обнаружено: меньше нижней границы диапазона измерений; в соответствии с методикой(-ами) нижняя граница диапазона измерений составляет, мг/дм³: ацетальдегид, ацетон, пропанол, изопропанол, бутанол, изобутанол, этилацетат — 0,050, метанол — 0,1, гексан, гептан — 0,010. 2. Результаты измерений представлены с учетом расширенной неопределенности.

В результате проведенных исследований обнаружено наличие:

ацетальдегида, ацетона, метилового и изопропилового спирта в образцах нектара яблочно-черносмородинового, упакованных в пакеты типа «тетра-пак» (PI);

ацетальдегида, ацетона, этилацетата, метилового, изопропилового, бутилового и изобутилового спиртов в образцах пюре из груши, банана и киви, упакованных в пакеты типа «пауч».

Выявлена тенденция свидетельствующая, что количество обнаруженных химических веществ было ниже в образцах, хра-

нение которых осуществлялось в обычных условиях (при комнатной температуре) по сравнению с образцами, хранимыми в условиях холодильника. Следует отметить, что наличие изобутанола и этилацетата обнаруживалось только в образце пюре из груши, банана и киви, что может быть обусловлено их природным содержанием в указанных фруктах [10, 11]. Результаты исследований образцов пищевой продукции после года хранения (по истечении срока годности) при комнатной температуре и в условиях холодильного оборудования представлены в таблице 4.

 Таблица 4 — Содержание химических веществ в упакованной соковой пищевой продукции после года хранения, мг/дм³

Образец	Химическое вещество	Температура хранения 20 ± 5 °С	
		Образец № 1	Образец № 2
Нектар яблочно-черносмородиновый	Ацетальдегид	0,77 ± 0,03	0,45 ± 0,02
	Гексан	Н.о.	Н.о.
	Гептан	Н.о.	Н.о.

Окончание табл. 4

Образец	Химическое вещество	Температура хранения 20 ± 5 °С	
	Ацетон	0,42 ± 0,02	0,30 ± 0,02
	Метанол	27,65 ± 0,21	19,80 ± 0,18
	Пропанол	Н.о.	Н.о.
	Изопропанол	Н.о.	Н.о.
	Бутанол	Н.о.	Н.о.
	Изобутанол	Н.о.	Н.о.
	Этилацетат	Н.о.	Н.о.
Пюре из груши, банана и киви		Образец № 3	Образец № 4
	Ацетальдегид	0,40 ± 0,02	0,35 ± 0,02
	Гексан	0,03 ± 0,002	Н.о.
	Гептан	Н.о.	Н.о.
	Ацетон	1,10 ± 0,06	0,95 ± 0,05
	Метанол	36,00 ± 0,19	29,70 ± 0,27
	Пропанол	Н.о.	Н.о.
	Изопропанол	Н.о.	Н.о.
	Бутанол	1,85 ± 0,10	1,60 ± 0,09
	Изобутанол	3,05 ± 0,16	2,60 ± 0,14
Этилацетат	3,10 ± 0,17	3,70 ± 0,20	

Примечания — 1. «Н.о.» — не обнаружено: меньше нижней границы диапазона измерений; в соответствии с методикой(-ами) нижняя граница диапазона измерений составляет, мг/дм³: ацетальдегид, ацетон, пропанол, изопропанол, бутанол, изобутанол, этилацетат — 0,050, метанол — 0,1, гексан, гептан — 0,010. 2. Результаты измерений представлены с учетом расширенной неопределенности.

В результате проведенных исследований обнаружено наличие:

- ацетальдегида, ацетона и метанола в образцах нектара яблочно-черносмородинового, упакованных в пакеты типа «тетрапак» (PII);

- ацетальдегида, гексана, ацетона, этилацетата, метилового, бутилового и изобутилового спиртов в образцах пюре из груши, банана и киви, упакованных в пакеты типа «пауч». При этом гексан был обнаружен только в образце, хранимом в условиях окружающей среды, а полученное значение было близко к пороговому.

Выявлена тенденция, которая свидетельствует, что количество оцениваемых летучих органических соединений в образцах снижается по мере продолжительности их хранения (рисунки 1 и 2). Указанное может быть обусловлено тем, что пониженная температура хранения способствует замедлению химических процессов, направленных на образование обсуждаемых соединений в сложной матрице комплекса органических соединений, содержащихся в соковой продукции, при контакте с упаковочным материалом.

Наибольшее количество ацетальдегида в образцах обнаруживалось при их хранении

в условиях холодильного оборудования на протяжении 6 и 8 месяцев, что может свидетельствовать об относительной стабильности данного компонента, источником которого могут быть как упаковка, так и входящие в состав фрукты и ягоды (природное содержание) в условиях пониженной температуры.

Количество метанола в образцах снижалось по мере продолжительности их хранения как при комнатной температуре, так и в условиях холодильника (рисунок 3). При этом пониженная температура хранения образцов может способствовать замедлению химических процессов, в том числе направленных на образование метанола.

Следует отметить различие качественного состава обнаруженных веществ в образцах, хранимых в изделиях из комбинированного материала, имеющего одинаковый контактный слой (полиэтилен), что может быть обусловлено различными типами самой упаковки («тетрапак» и «пауч»), имеющей различия в последующих от контактного слоя. При этом можно предположить, что присутствие обсуждаемых веществ может быть ассоциировано не только с упаковкой, но и с составом самих образцов.

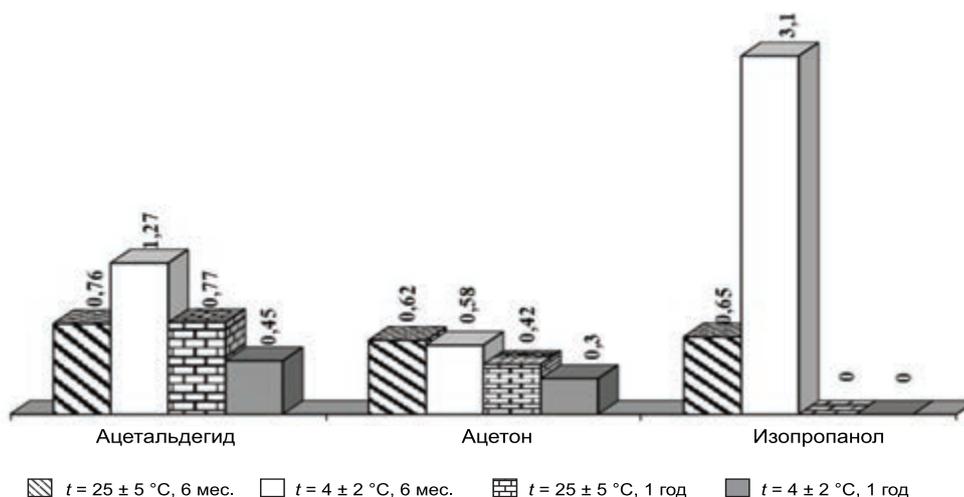


Рисунок 1 — Содержание отдельных химических веществ в образце «Нектар яблочно-черносмородиновый» («тетра-пак»)

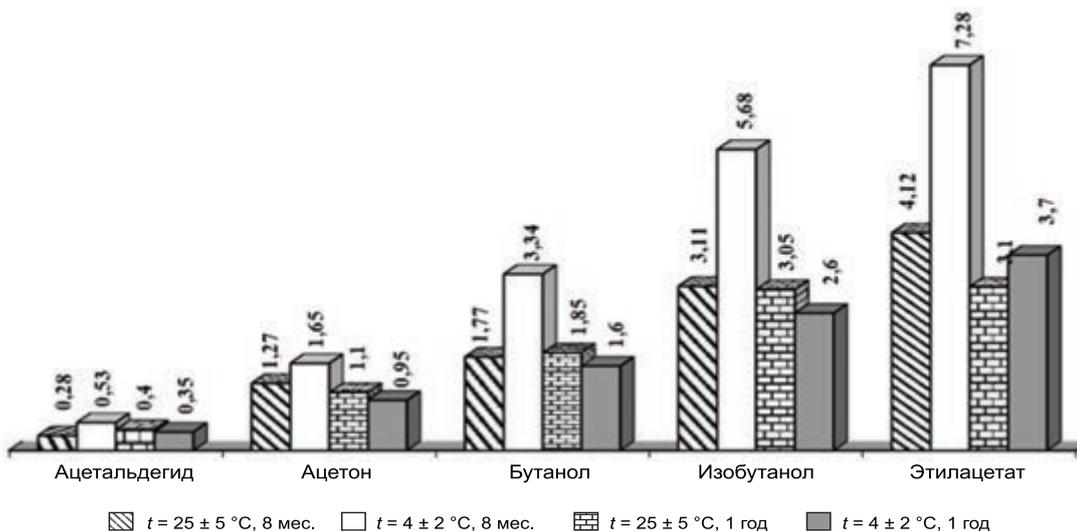


Рисунок 2 — Содержание отдельных химических веществ в образце «Пюре из груши, банана и киви для детского питания» («пауч»)

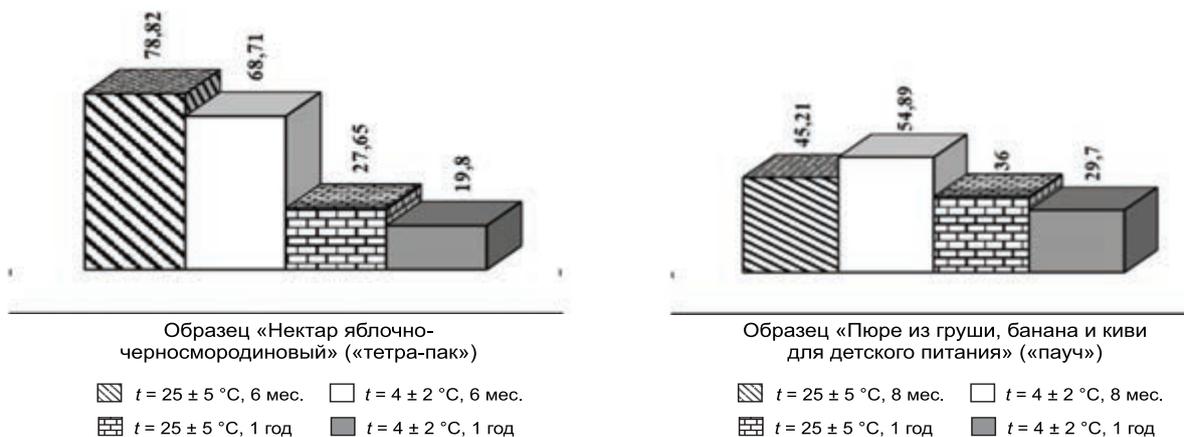


Рисунок 3 — Содержание метанола в образцах соковой продукции

Заключение. Опираясь на полученные в настоящем исследовании экспериментальные данные, не представляется возможным однозначно определить источник обнаруженных химических веществ в исследованной упакованной пищевой продукции. Их наличие может быть обусловлено как природным содержанием летучих органических соединений, в том числе ацетальдегида, метанола, ацетона и других в составе плодов и фруктов, так и миграцией из упаковки.

При этом подобранные методики пробоподготовки и определения миграции отдельных химических веществ из упаковки типа «тетра-пак» и «пауч» позволили провести сравнительную оценку их содержания в образцах соковой продукции при различных условиях и продолжительности хранения. По

результатам исследований можно сделать следующие выводы:

1) разнообразный качественный состав обнаруженных химических веществ в образцах соковой продукции может быть ассоциирован как с материалом упаковки, так и с их природным содержанием во входящих в состав фруктах и ягодах;

2) количество обнаруживаемых аналитическими методами веществ в продукции варьировало в зависимости от продолжительности и температуры хранения образцов;

3) анализ полученных данных позволил выявить тенденцию, свидетельствующую о преимущественном снижении содержания отдельных химических веществ в образцах соковой продукции по мере продолжительности времени их хранения.

Список цитированных источников

1. Бубен, Е. О. Катализаторы в процессах получения биоразлагаемых полимеров / Е. О. Бубен // Лучшая научная статья 2018 : сб. ст. XXII Междунар. науч.-исслед. конкурса, Пенза, 25 дек. 2018 г. / отв. ред. Г. Ю. Гуляев. — Пенза : Наука и Просвещение, 2018. — С. 13–16.
2. Об утверждении санитарных норм и правил «Требования к миграции химических веществ, выделяющихся из материалов, контактирующих с пищевыми продуктами» и гигиенического норматива «Предельно допустимые количества химических веществ, выделяющихся из материалов, контактирующих с пищевыми продуктами» [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь 30 дек. 2014 г. № 119. — Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php?ELEMENT_ID=23942. — Дата доступа: 18.04.2023.
3. О безопасности упаковки : ТР ТС 005/2011 : принят 16.08.2011 : вступ. в силу 01.07.2012 / Евраз. экон. комис. — Минск, 2017. — 32 с.
4. Федотова, О. Б. Исследование изменения структуры полиэтиленового слоя упаковки, контактирующего с пищевым продуктом, при воздействии ультрафиолетового излучения / О. Б. Федотова, Н. С. Пряничникова // Пищевые системы. — 2021. — Т. 4, № 1. — С. 56–61.
5. Багрикова, С. В. Экологическая опасность и пищевая безопасность полиэтиленовой пленки для упаковки / С. В. Багрикова, И. Н. Петрова // Ученые записки Санкт-Петербургского имени В. Б. Бобкова филиала Российской таможенной академии. — 2008. — № 1 (30). — С. 71–78.
6. Федотова, О. Б. Роль миграции в процессах взаимодействия упаковки с продуктом / О. Б. Федотова // Переработка молока. — 2016. — № 12. — С. 14–17.
7. Федотова, О. Б. Безопасность упаковки: новое и хорошо забытое старое / О. Б. Федотова, А. Н. Богатырев // Пищевая промышленность. — 2014. — № 1. — С. 12–14.
8. Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food [Electronic resource]. — Mode of access: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02011R0010-20200923&qid=1607416192315>. — Date of access: 18.04.2023.
9. Grob, K. The future of simulants in compliance testing regarding the migration from food contact materials into food / K. Grob // Food Control. — 2008. — Vol. 19, № 3. — P. 263–268.
10. ТР ТС 029/2012. Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств : технический регламент Таможенного союза / Евраз. эконом. комис. — Минск : Госстандарт ; БелГИСС, 2014. — 272 с.
11. Differentiation of fresh and processed fruit juices using volatile composition / R. Perestrelo [et al.] // Molecules. — 2019. — Vol. 24, № 5. — P. 974.
12. Упаковка. Газохроматографическое определение содержания гексана, гептана, ацетальдегида, ацетона, метилацетата, этилацетата, метанола, изопропанола, акрилонитрила, н-пропанола, бутилацетата, изобутанола, н-бутанола, бензола, толуола, этилбензола, м-, о- и п-ксилолов, изопрропилбензола, стирола, альфа-метилстирола в водных вытяжках : ГОСТ 34174-2017. — Введ. РБ 07.07.2017. — Минск : Евразийский совет по стандартизации, метрологии и сертификации, 2017. — 15 с.

Comparative characterization of the content of selected chemical substances associated with the use of combined packaging in juice products

Osipava T. S.¹, Fedorenko E. V.¹, Bondaruk A. M.¹, Chebotkova D. V.¹, Lebedinskaya K. S.¹, Safronova D. A.², Pavlovskaya L. M.²

¹Scientific Practical Centre of Hygiene, Minsk, Republic of Belarus;

²Scientific and Practical Centre for Foodstuffs of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

The methods of sample preparation and determination of the content of acetaldehyde, hexane, heptane, acetone, methyl alcohol, propyl alcohol, isopropyl alcohol, butyl alcohol, isobutyl alcohol, ethyl acetate in juice products have been selected. A comparative assessment of the content of these volatile organic compounds associated with the use of combined packaging, the contact layer of which is polyethylene with the products, has been carried out. According to the results of the assessment, regularities indicating changes in the composition and content of individual chemical substances under different conditions and duration of storage of juice products in different types of packaging (“tetra-pack” and “pouch”) were found.

Keywords: food contact materials, substances migrating from food contact materials.

Поступила 08.06.2023

УДК 616-01./09:35.088.2]:614.29

УСЛОВИЯ И ХАРАКТЕР ТРУДА ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ КАК ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

Пацко А. И.¹, Пастухова О. Д.¹, Тишкина Ю. Е.²

*¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации»,
д. Юхновка, Республика Беларусь;*

²Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Трудовая деятельность призвана совершенствовать собственный потенциал работника, удовлетворять его потребность в самовыражении, а также помочь достигнуть внутренней гармонии. Трудолюбие в совокупности с целеустремленностью, интеллектуальными и творческими способностями, высокой степенью социальной мобильности, коммуникабельности, открытости и честности способны сформировать успешную, конкурентоспособную личность. Чем качественнее труд, тем выше качество жизни человека.

Болезни системы кровообращения (БСК) и онкологические заболевания являются основными причинами смерти и потери трудоспособности в развитых странах. Большую часть коморбидных пациентов, составляют лица трудоспособного возраста, которые вносят существенный экономический вклад в развитие экономики страны. Целью медико-социальной экспертизы является не только определение инвалидности, но и определение нуждаемости в проведении мероприятий профессиональной и трудовой реабилитации. При проведении осви-

детельствования врачам-экспертам необходимо учесть множество факторов, влияющих на способность к трудовой деятельности пациента: нозологию и характер течения заболевания, а также условия и характер труда, наличие вредных и опасных производственных факторов и исходя из них вынести решение, может ли пациент продолжить труд в прежних условиях или нуждается в ограничении или исключении вредных и (или) опасных производственных факторов, либо утратил годность в основной профессии вследствие медицинских противопоказаний. В особых случаях решается вопрос об исключении труда с целью снижения негативного влияния факторов трудового процесса, условий и характера труда на характер и исход заболевания.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, онкологические заболевания, медико-социальная экспертиза, инвалидность, условия труда.

Введение. Одним из самых важных и показательных качеств человека является трудолюбие, а сам труд считается необходимым условием для полноценного существования и развития современного общества. Деятельность каждого человека, которая связана с трудом, направлена на создание материальных и духовных ценностей. Без этих ценностей общество и человек, в частности, не могут развиваться. Труд имеет большое значение: право на труд закреплено во многих международных правовых документах. Так, право на труд закреплено Всеобщей декларацией прав человека, принятой Организацией Объединенных Наций в 1948 г. Ею провозглашено, что каждый человек имеет право на труд, имеет право свободно выбирать работу, а также имеет право на комфортные и справедливые условия труда [1]. В нашей стране данные права закреплены Конституцией Республики Беларусь. Гражданам Республики Беларусь гарантируется право на труд, как наиболее достойный способ самоутверждения человека, т. е. право на выбор профессии, рода занятий и работы в соответствии с призванием, способностями, образованием, профессиональной подготовкой и с учетом общественных потребностей, а также на здоровые и безопасные условия труда [2]. Другим важным нормативным правовым документом, регулирующим трудовые отношения, является Трудовой кодекс Республики Беларусь 26 июля 1999 г. № 296-3 [3], так как в нем закреплены права и обязанности работника и нанимателя.

По мере развития медицины увеличивалась продолжительность жизни пациентов и в то же время выросло число пациентов, имеющих одновременно несколько заболеваний [4]. Имеющиеся ранее или развившиеся в ходе лечения онкологической патологии БСК и их последствия при определенной

степени выраженности нарушений, приводящих к ограничению жизнедеятельности и социальной недостаточности, являются основанием для определения инвалидности. Также важным фактором, влияющим на определение группы инвалидности, является клинико-трудовой прогноз. Под клинико-трудовым прогнозом понимают прогноз, определяющий возможность трудовой деятельности пациента, основанный на предвидении характера дальнейшего течения и исхода заболевания, в том числе травмы, ранения, увечья, контузии, с учетом закономерностей развития патологического процесса, оценки результатов диагностики, медицинского наблюдения, возможности и эффективности лечения (в том числе оперативного), протезирования, медицинской реабилитации (абилитации), компенсации нарушений функций органов и систем организма пациента лекарственными средствами и (или) техническими средствами социальной реабилитации в сопоставлении с требованиями, предъявляемыми профессией к состоянию здоровья работника, условиями и характером труда пациента, возможностью их негативного влияния на состояние здоровья пациента, наличием противопоказанных факторов в работе [5].

Цель работы — повышение качества медико-социальной экспертизы путем выделения основных факторов, влияющих на определение инвалидности у пациентов с коморбидной патологией, в том числе стойких ограничений жизнедеятельности, индексов коморбидности, факторов трудового процесса, клинико-трудовой прогноз.

Материалы и методы. В ходе ретроспективного исследования проведен анализ медицинских документов 42 трудоспособных пациентов с коморбидной патологией (болезни системы кровообращения и онкологиче-

ческие заболевания). В тематическую выборку включались только пациенты трудоспособного возраста (женщины до 58 лет, мужчины до 63 лет, средний возраст составил $54,6 \pm 6,2$ лет). Всем пациентам проведена профессиональная консультация и комплексная экспертно-реабилитационная диагностика в консультационно-поликлиническом отделении ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», оценена степень корреляции индексов коморбидности и способности «коморбидных» пациентов к трудовой деятельности, проведена комплексная оценка условий труда (факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса) по данным, представленным для цели экспертизы нанимателем.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартного пакета статистического и математического анализа программного приложения Microsoft Excel, а также с использованием приложения Vassarstats.

Применялись следующие методы описательной статистики. Для показателей, характеризующих качественные признаки, учитывалось абсолютное число, относительная величина в процентах ($p, \%$), при расчете погрешности относительной величины использовался 95%-й доверительный интервал (95% ДИ), для определения степени корреляции — коэффициент ранговой корреляции Кендалла.

Результаты и их обсуждение. Всем пациентам, включенным в исследование, был проведен анализ клинко-функционального состояния на основании комплексной оценки состояния здоровья пациента, включающей оценку нарушений функций органов и систем организма, вовлеченных в патологический процесс в соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 9 июня 2021 г. № 77 «О вопросах проведения медико-социальной экспертизы». Нами оценивались условия труда на основании данных, представленных нанимателем: сведения о выполняемой работе, материалы аттестации рабочего места по условиям труда (карта аттестации рабочего места по условиям труда, карта фотографии рабочего времени, протоколы количествен-

ных измерений и расчетов факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса), а также противопоказанные факторы, согласно нормативным правовым актам, регламентирующим санитарно-гигиенические требования к условиям труда работников и проведение обязательных и внеочередных медицинских осмотров работающих [6, 7].

Из числа исследованных пациентов ограничения способности к трудовой деятельности как категории жизнедеятельности и критерия для установления группы инвалидности были выявлены у 40 пациентов (95,2 %, 95% ДИ: 84,2–98,7), что отражено на рисунке 1.

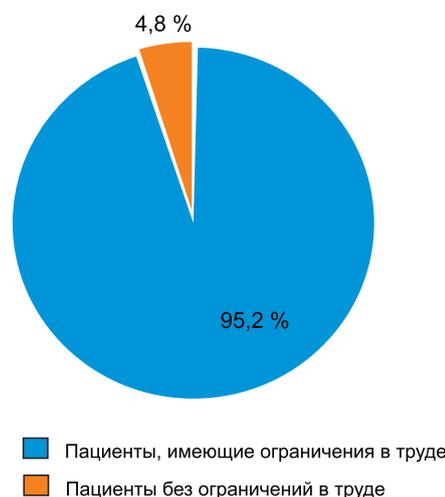


Рисунок 1 — Распределение пациентов, в зависимости от наличия ограничений в труде ($n = 42$)

Способность к трудовой деятельности из числа трудоспособных пациентов, имеющих ограничения в труде, как видно из рисунка 2, была ограничена в легкой степени у 4 пациентов (10,0 %, 95% ДИ: 3,9–23,1), в умеренной — у 16 пациентов (40,0 %, 95% ДИ: 26,4–55,4), в выраженной — у 18 пациентов (45,0 %, 95% ДИ: 30,7–60,2).

У 2 пациентов (5,0 %, 95% ДИ: 1,4–16,5) были определены резко выраженные ограничения способности к трудовой деятельности в связи с противопоказанностью трудовой деятельности вследствие нуждаемости в полном исключении негативного влияния факторов трудового процесса или в случае необходимости длительного лечения и последующей реабилитации.

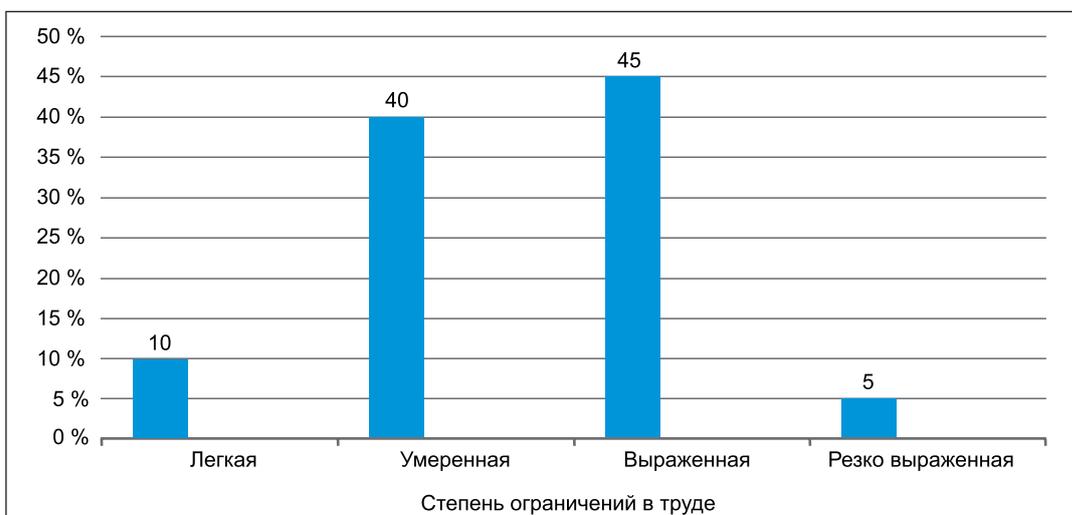


Рисунок 2 — Структура степени ограничений трудовой деятельности ($n = 40$)

В исследовании также оценивалось наличие корреляционных связей между способностью пациентов с коморбидной патологией к трудовой деятельности и общепринятыми индексами коморбидности: Charlson, Kaplan – Feinstein, ICED (таблица 1).

Таблица 1 — Корреляционная зависимость между способностью пациентов с коморбидной патологией к трудовой деятельности и индексами коморбидности (по Кендаллу)

Индекс коморбидности	Степень корреляции(τ)
Charlson	0,27
Kaplan – Feinstein	0,39
ICED	0,33

Как видно из таблицы 1, между всеми индексами и способностью к трудовой дея-

тельности отмечена положительная корреляционная зависимость по Кендаллу (уровень значимости $p < 0,05$). Максимальная корреляционная связь выявлена между способностью к трудовой деятельности и индексом Kaplan – Feinstein (τ 0,39).

Вредные и опасные факторы производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса были выявлены у 25 человек (59,5 %, 95% ДИ: 44,5–72,9), согласно данным об условиях труда, представленных нанимателем. Преобладал фактор трудового процесса: тяжесть труда — физические нагрузки статического и динамического характера (у 15 пациентов — 60,0 %, 95% ДИ: 40,7–76,6), фактор производственной среды: химический (у 5 пациентов — 20,0 %, 95% ДИ: 8,86–39,1), что отражено на рисунке 3.

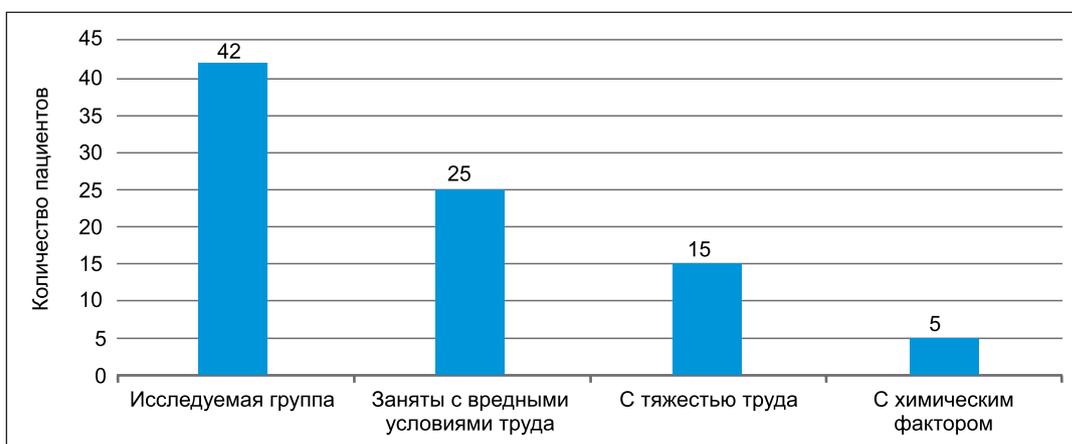


Рисунок 3 — Распределение пациентов в зависимости от вредных условий труда ($n = 42$)

В ходе профессиональной консультации было выявлено, что в оптимизации условий труда нуждались 18 (72 %, 95% ДИ: 52,4–85,7) пациентов, а 7 (28,0 %, 95% ДИ: 14,3–47,6) пациентов нуждались в переводе из вредных и опасных условий (класс вредности 3.1 и выше) в допустимые, безопасные условия труда (класс 2), что отражено на рисунке 4.

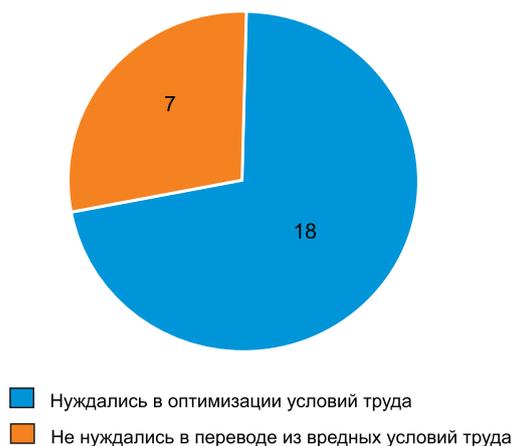


Рисунок 4 — Распределение пациентов в зависимости от вредных условий труда ($n = 25$)

Заключение. Таким образом, в исследовании было выявлено, что у большинства исследованных пациентов, страдающих БСК и онкологическим заболеванием, имелись

ограничения способности к трудовой деятельности у 40 пациентов (95,2 %, 95% ДИ: 84,2–98,7). У исследованных пациентов фактором риска утяжеления характера и течения заболевания являются значительные физические нагрузки статического и динамического характера, обусловленные подъемом, удержанием и перемещением груза вручную, поддержанием неудобной и (или) фиксированной, вынужденной рабочей позы, наклонами корпуса (более 30° от вертикали), работа в неблагоприятных микроклиматических условиях, а также работа с химическими веществами, обладающими канцерогенным действием. Клинико-трудовой прогноз являлся ведущим фактором установления инвалидности: в 5 случаях (11,9 %, 95% ДИ: 5,25–24,9; в 2 случаях (4,8 %, 95% ДИ: 1,3–15,8) пациенты были признаны нетрудоспособными и в 3 случаях (7,1 %, 95% ДИ: 2,5–19,0) пациенты имели класс условий труда 3.2 (вредный 2-й степени) и нуждались в выводе из данных условий труда. Также в исследовании выявлена корреляционная связь по Кендаллу (уровень значимости $p < 0,05$) между индексами коморбидности (Charlson, Kaplan – Feinstein, ICED) и способностью к трудовой деятельности. Максимальная корреляционная связь выявлена между способностью к трудовой деятельности и индексом Kaplan – Feinstein ($\tau = 0,39$).

Список цитированных источников

1. Евдокимова, К. В. Ценность труда на современном этапе / К. В. Евдокимова, Н. В. Моджина // Молодой ученый. — 2014. — № 11 (70). — С. 314–316.
2. Конституция Республики Беларусь 1994 года (с изменениями и дополнениями, принятыми на республиканских референдумах 24 ноября 1996 г., 17 октября 2004 г., 27 февраля 2022 г.) [Электронный ресурс] // ЭТАЛОН. Законодательство Республики Беларусь / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. — Режим доступа: https://etalonline.by/document/?regnum=v19402875&q_id=8949373. — Дата доступа: 05.04.2023.
3. Трудовой кодекс Республики Беларусь от 26 июля 1999 г. [Электронный ресурс]. — 1999. — № 1296-3. — Режим доступа: <http://pravo.by/document/guid=3961&p0=НК9900296/> — Дата доступа: 05.04.2023.
4. Iezzoni, L. Risk Adjustment for Measuring Health Care Outcomes. — Ann Arbor, MI : Health Administration Press, 1994.
5. О вопросах проведения медико-социальной экспертизы [Электронный ресурс] : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.06.2021 №77 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. — Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22136972&p1=1>. — Дата доступа: 05.04.2023.
6. СанПиН «Гигиеническая классификация условий труда» [Электронный ресурс] : утв. постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.12.2012 № 211 «Об утверждении Санитарных норм и правил «Гигиеническая классификация условий труда» и признании утратившим силу постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20 декабря 2007 г. № 176 (с учетом изм. 02.07.2015 г. № 89). — Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/text_tnpa/000355_865052_PostMZ_N211_Sanpin.pdf. — Дата доступа: 05.04.2023.

7. О проведении обязательных и внеочередных медицинских осмотров работающих : инструкция, утв. постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29.07.2019 № 74. — Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21934675&p1=1>. — Дата доступа: 05.04.2023.

Conditions and character of work of patients with comorbid pathology as factors influencing the results of medical and social examination

Patsko A. I.¹, Pastukhova O. D.¹, Thishkina Y. E.²

*National Science and Practice Center of Medical Assessment and Rehabilitation,
Yukhnovka village, Republic of Belarus;*

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Labor activity is designed to improve the employee's own potential, satisfy his need for self-expression, and also help achieve his inner harmony. Diligence combined with determination, intellectual and creative abilities, a high degree of social mobility, communication skills, openness and honesty can form a successful, competitive personality. The higher the quality of work, the higher the quality of human life. Diseases of the circulatory system and cancer are the main causes of death and disability in developed countries. Most of the comorbid patients are people of working age who make a significant economic contribution to the development of the country's economy. The purpose of the medical and social examination is not only to determine disability, but also to determine the need for professional and labor rehabilitation.

Keywords: cardiovascular diseases, oncological diseases, medical assessment, disability, labor conditions.

Поступила 26.06.2023

УДК 614.7:[546.48/.49+546.81]

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ОЦЕНКИ УРОВНЕЙ РИСКА ЗДОРОВЬЮ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ МЕТАЛЛОВ И ИХ СОЕДИНЕНИЙ

Пшегрода А. Е., Соловьев В. В., Соколов С. М.

*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В статье рассматривается вопрос практического применения метода оценки уровней риска здоровью при комплексном воздействии металлов и их соединений в виде апробации методических подходов, описанных в инструкции по применению, разработанной специалистами Научно-практического центра гигиены в рамках выполнения задания «Научно обосновать критерии установления уровней приемлемого риска здоровью при комплексном воздействии металлов и их соединений» подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы.

Ключевые слова: металлы и их соединения, пути поступления, комплексное воздействие, свинец и его соединения, риск хронического действия, суммарный риск, гигиеническая оценка.

Введение. В настоящее время вопрос оценки и профилактики комплексного воздействия факторов окружающей среды на организм человека и определения приемлемости соответствующего риска для здоровья достаточно актуален, в том числе ввиду роста антропогенного влияния на среду обитания. Тяжелые металлы поступают в окружающую среду в основном в результате деятельности промышленных объектов со стоками, дымом, пылью, обладают токсическим действием на организм человека, в том числе кумулятивным. Выделяют приоритетную группу токсичных металлов, в которой наиболее выраженным действием обладают ртуть, свинец и кадмий. Распространенность металлов в окружающей среде — почве, воде, атмосферном воздухе — создает множественность путей возможного поступления в организм, в то же время токсичность и способность накапливаться в организме определяет возможность реализации спектра патологических эффектов. Учитывая, что для острых эффектов необходимо поступление металлов в значительных дозах, что является относительно редким явлением, больший приоритет имеют эффекты хронические, кумулятивного характера. Длительное поступление металлов и их соединений в организм даже в небольших количествах несет в себе риски развития патологических эффектов. Возможность дать гигиеническую оценку прогнозируемым рискам позволяет выработать обоснованные механизмы управления рисками и минимизации возможности проявления стохастических патологических эффектов. Одним из металлов, обладающих способностью накапливаться в человеческом организме, является свинец, а также его соединения. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила свинец и его соединения в перечень 10 химических веществ, вызывающих основную обеспокоенность с точки зрения здоровья населения и требующих от государств — членов действий по защите трудящихся, детей и женщин детородного возраста. Свинец является природным токсичным металлом, который встречается в земной коре. В качестве органов-мишеней при хронической интоксикации свинцом и его соединениями в организме выступают печень, почки, мозг, свинец способен аккумулироваться в костной ткани. Его широкое при-

менение привело к масштабному загрязнению окружающей среды, попаданию свинца в организм человека и к существенным проблемам общественного здравоохранения во многих районах мира. Важными источниками загрязнения окружающей среды данным металлом являются добыча, выплавка свинца, его использование в промышленном производстве, переработка вторсырья, а также применение свинца в составе широкого ассортимента продукции: электробатареях для транспорта, пигментах, красках, припое, витражах, посуде из свинцового хрусталя, боеприпасах, керамической глазури, ювелирных изделиях. По оценке ВОЗ не существует безопасного уровня поступления свинца в организм, при котором, согласно имеющимся данным, не возникает вредных последствий [1]. Свинец обладает также канцерогенным потенциалом, при ингаляционном поступлении по данным Международного агентства по изучению рака (МАИР) и Агентства охраны окружающей среды США (U.S.EPA), относится к вероятным канцерогенам для человека (группы A2 и B2 соответственно) [2]. Принимая во внимание токсикологические характеристики при поступлении в организм человека из разных сред, на раннем этапе апробации метода свинец и его соединения были нами приоритетно выделены для проведения исследований.

Цель работы — на основании имеющихся фактических данных исследований проб атмосферного воздуха, воды, почвы, пищевых продуктов определить и дать гигиеническую оценку уровням риска здоровью при комплексном воздействии металлов и их соединений при сочетании различных путей поступления в организм для апробации применения методических подходов, описанных в инструкции по применению «Метод оценки уровней риска здоровью при комплексном воздействии металлов и их соединений» (далее — инструкция по применению) [3].

Материалы и методы. Исследования проводились специалистами лаборатории технологий анализа рисков здоровью республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» в рамках выполнения задания 01.05 «Научно обосновать критерии установления уровней приемлемого риска здоровью при комплексном

воздействии металлов и их соединений» под-программы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы.

Для проведения апробации метода оценки уровней риска здоровью при комплексном воздействии металлов и их соединений были использованы данные лабораторных исследований проб пищевых продуктов, воды, атмосферного воздуха, почвы, отобранных на различных территориях в 2020 г. Для определения фактической величины алиментарной экспозиции приоритетных металлов и их соединений исследовались следующие условные группы пищевой продукции: крупы, макароны, бобовые; хлебобулочные изделия; молочные продукты и яйца; мясо и мясные продукты; рыба и рыбные продукты; овощи, включая зелень и картофель; фрукты и ягоды; масложировая продукция; кондитерские изделия; сухофрукты, орехи, семена. Всего в расчет были приняты результаты исследований 123 образцов продуктов питания. Параметры потребления пищевых продуктов как моделируемый фактор экспозиции были приняты, основываясь на данных [4]. Для определения фактических содержаний приоритетных металлов и их соединений в питьевой воде в расчет приняты пробы воды из различных районов как централизованных, так и нецентрализованных систем водоснабжения. Для определения фактических содержаний приоритетных металлов и их соединений в почве были проанализированы результаты исследований образцов, отобранных из различных регионов. Расчеты по данным поступления из атмосферного воздуха также были приняты по фактическим усредненным результатам полученных исследований в различных регионах.

Произведены расчеты потенциальных рисков длительного (хронического) воздействия при ингаляционном, пероральном, трансдермальном путях поступления свинца, а также суммарного риска хронического действия при комплексном поступлении с использованием формул и согласно методике, изложенной в инструкции по применению [3], дана гигиеническая оценка полученным уровням риска.

Результаты и их обсуждение. Алгоритм оценки уровней риска здоровью при ком-

плексном воздействии свинца и его соединений представлен ниже.

1. *Расчет длительного (хронического) риска при поступлении свинца и его соединений с продуктами питания.* При анализе результатов проведенных лабораторных исследований установлено, что содержание свинца в продуктах питания в концентрациях выше нижней границы диапазона измерений (0,016 мг/кг) отмечено в 10,6 % проб, превышений нормативов в исследованном массиве проб не выявлялось. Наибольшая концентрация отмечена в пробах молока стуженного (0,298 мг/кг) и сушеных морских водорослей (0,463 мг/кг).

Содержание свинца в образцах, превышающее нижнюю границу диапазона измерений, выявлено в пробах следующих продуктов: изюм, курага, крупа пшено шлифованное, рис, пирожное, виноград, конфеты, масло сливочное, бедро куриное, пирожное, грибы сушеные.

Для расчета потребления перечисленных выше пищевых продуктов в течение года, опираясь на данные [5], принято в количестве: рис — 7,0 кг; крупа прочая — 7,0 кг; виноград свежий — 3,0 кг; виноград сушеный — 0,2 кг; куриные окорочка — 6,0 кг; молочные консервы — 1,0 кг; маргарин и другие жиры — 1,0 кг; грибы сушеные — 0,1 кг.

Среднесуточная доза поступления (ADD) рассчитывается согласно формуле

$$ADD = D_{r_{\text{гac}}} / (BW \cdot AT), \quad (1)$$

где ADD — среднесуточная доза в течение периода осреднения экспозиции (величина поступления), мг/кг массы тела в сутки; $D_{r_{\text{гac}}}$ — величина потенциальной дозы контаминанта, связанной с рационом в целом, мг/сут; BW — масса тела человека, кг (70); AT — период осреднения экспозиции (продолжительность жизни), лет (70).

Среднесуточная доза поступления по результатам расчетов составила $8,42E-05$ мг/кг \times сут.

Потенциальный риск неспецифических токсических эффектов, связанный с потреблением свинца и его соединений, рассчитан по формуле

$$\text{Risk}_{\text{хр.пр.п}} = 1 - \exp((\ln(0,84) \times (ADD/(R_{\text{fd}} \cdot K_3))^b), \quad (2)$$

где $\text{Risk}_{\text{хр.пр.п}}$ — потенциальный риск неспецифических токсических эффектов для здоровья человека,

связанный с потреблением загрязненных пищевых продуктов; ADD — среднесуточная доза, поступающая с рационом, усредненная с учетом массы тела, мг/кг массы тела в день; Rfd — референтная доза; K_3 — коэффициент запаса; b — коэффициент, учитывающий класс опасности и кумулятивные свойства контаминанта;

$$\text{Risk}_{\text{хр.пр.п}} = 4,19\text{E-}05.$$

При данной величине $\text{Risk}_{\text{хр.пр.п}}$ риск оценивается как «приемлемый».

2. *Расчет длительного (хронического) риска при поступлении свинца и его соединений с атмосферным воздухом.* При анализе результатов загрязнения атмосферного воздуха установлено, что максимальная концентрация свинца и его соединений в массиве исследованных проб составила 0,20 мкг/м³.

Учитывая, что загрязняющее вещество свинец и его соединения относится к 1-му классу опасности, предельно допустимая концентрации составляет 1,0 мкг/м³, расчет длительного (хронического) риска при поступлении в организм человека свинца и его соединений с атмосферным воздухом проводится согласно формуле

$$\text{Risk}_{\text{хр.атм.в}} = 1 - \exp((1/\pi(0,84)) \cdot (C/\text{ПДК}_{\text{с.с}})^b / K_3), \quad (3)$$

где $\text{Risk}_{\text{хр.атм.в}}$ — вероятность развития неспецифических токсических эффектов при хроническом ингаляционном воздействии металлов и их соединений; C — среднесуточная концентрация металлов и их соединений, мкг/м³; $\text{ПДК}_{\text{с.с}}$ — среднесуточная предельно допустимая концентрация металлов и их соединений, мкг/м³ (ПДК); K_3 — коэффициент запаса (значения меняются в зависимости от класса опасности металлов и их соединений), для веществ 1-го класса — 7,5; b — значения коэффициента устанавливаются в зависимости от класса опасности металлов и их соединений, для веществ 1-го класса — 2,35;

$$\text{Risk}_{\text{хр.атм.в}} = 1 - \exp((1/\pi(0,84)) \cdot (0,20/0,3)^{2,35} / 7,5);$$

$$\text{Risk}_{\text{хр.атм.в}} = 1,04\text{E-}03.$$

При данной величине $\text{Risk}_{\text{хр.атм.в}}$ риск оценивается как «приемлемый».

3. *Расчет длительного (хронического) риска при поступлении свинца и его соединений с питьевой водой.* При анализе результатов исследований питьевой воды установлено, что превышений гигиенического норматива не выявлено, удельный вес проб с содержанием свинца в концентрациях выше нижней

границы диапазона измерений (0,003 мг/дм³) составил 2,8 %, максимальное содержание свинца и его соединений в массиве исследованных проб составило 0,008 мг/дм³. ПДК свинца в воде составляет 0,03 мг/дм³, свинец относится к веществам 2-го класса опасности. Расчет потенциального риска длительного (хронического) воздействия при поступлении свинца и его соединений в организм человека с питьевой водой пероральным путем ($\text{Risk}_{\text{хр.пв}}$) проводим по формуле

$$\text{Risk}_{\text{хр.пв}} = 1 - \exp((1/\pi(0,84)) / (\text{ПДК} \cdot K_3) \cdot C), \quad (4)$$

где C — концентрация металлов и их соединений в питьевой воде, мг/л; ПДК — предельно допустимая концентрация металлов и их соединений в воде, мг/л; K_3 — коэффициент запаса (10);

$$\text{Risk}_{\text{хр.пв}} = 1 - \exp((\ln(0,84) / (0,03 \times 10)) \cdot 0,008),$$

$$\text{Risk}_{\text{хр.пв}} = 4,64\text{E-}03.$$

При данной величине $\text{Risk}_{\text{хр.пв}}$ риск оценивается как «приемлемый».

4. *Расчет длительного (хронического) риска при поступлении свинца и его соединений с почвой.* При анализе результатов загрязнения почвы установлено, что среднее содержание свинца и его соединений в массиве исследованных проб составило 10,01 мг/кг. Расчет длительного (хронического) риска при поступлении в организм человека свинца и его соединений с почвой ингаляционным путем проводится согласно формуле

$$\text{Risk}_{\text{хр.почв.инг}} = 1 - \exp((\ln(0,84) \times (LADD / (Rfd \cdot K_3))^b), \quad (5)$$

где $\text{Risk}_{\text{хр.почв.инг}}$ — потенциальный длительный (хронический) риск для здоровья человека при поступлении в организм свинца и его соединений с почвой ингаляционным путем; LADD — среднесуточная доза в течение жизни, мг/кг·сут; Rfd — референтная доза; K_3 — коэффициент запаса (значения меняются в зависимости от класса опасности металлов и их соединений) для 1-го класса — 7,5; b — значения коэффициента устанавливаются в зависимости от класса опасности металлов и их соединений для 1-го класса — 2,35;

$$\text{Risk}_{\text{хр.почв.инг}} = 1 - \exp((\ln(0,84) \times (1,34 \cdot \text{E-}08 / (0,0003 \cdot 7,5))^{2,35}),$$

$$\text{Risk}_{\text{хр.почв.инг}} = 1,39\text{E-}12.$$

При данной величине $\text{Risk}_{\text{хр.почв.инг}}$ риск оценивается как «приемлемый».

Расчет длительного (хронического) риска при поступлении в организм человека свинца и его соединений с почвой пероральным путем проводится согласно формуле

$$\text{Risk}_{\text{хр.почв.пер}} = 1 - \exp((\ln(0,84) / (\text{ADD}/(\text{Rfd} \cdot \text{K}_3))^b), \quad (6)$$

где $\text{Risk}_{\text{хр.почв.пер}}$ — потенциальный длительный (хронический) риск для здоровья человека при поступлении в организм человека металла и его соединений с почвой ингаляционным путем; ADD — среднесуточная доза, мг/кг массы тела в день; Rfd — референтная доза; K_3 — коэффициент запаса; b — коэффициент, учитывающий класс опасности и кумулятивные свойства контаминанта;

$$\text{Risk}_{\text{хр.почв.пер}} = 1 - \exp((\ln(0,84) / (4,07\text{E}-07 / (0,0035 \cdot 100)))^1),$$

$$\text{Risk}_{\text{хр.почв.пер}} = 2,03\text{E}-07.$$

При данной величине $\text{Risk}_{\text{хр.почв.пер}}$ риск оценивается как «приемлемый».

Длительный (хронический) риск при поступлении в организм человека свинца и его соединений с почвой накожным (трансдермальным) путем проводили согласно формуле

$$\text{Risk}_{\text{хр.почв.тр}} = 1 - \exp((\ln(0,84) \times (\text{LADD} / (\text{Rfd} \cdot \text{K}_3))^b), \quad (7)$$

где $\text{Risk}_{\text{хр.почв.тр}}$ — потенциальный длительный (хронический) риск для здоровья человека при поступлении в организм человека металлов и их соединений с почвой накожным (трансдермальным) путем; LADD — среднесуточная доза в течение жизни, мг/кг·сут; Rfd — референтная доза; K_3 — коэффициент запаса; b — коэффициент, учитывающий класс опасности и кумулятивные свойства контаминанта;

$$\text{Risk}_{\text{хр.почв.тр}} = 1 - \exp((\ln(0,84) \times (1,69\text{E}-09 / (0,0035 \cdot 100)))^1),$$

$$\text{Risk}_{\text{хр.почв.тр}} = 8,42\text{E}-10.$$

При данной величине $\text{Risk}_{\text{хр.почв.тр}}$ риск оценивается как «приемлемый».

Суммарный риск длительного (хронического) воздействия при поступлении с почвой свинца и его соединений рассчитан по формуле

$$\text{Risk}_{\text{хр.пч}} = \text{Risk}_{\text{хр.почв.инг}} + \text{Risk}_{\text{хр.почв.пер}} + \text{Risk}_{\text{хр.почв.тр}}, \quad (8)$$

где $\text{Risk}_{\text{хр.пч}}$ — суммарный риск длительного (хронического) воздействия при поступлении в организм

человека металлов и их соединений с почвой; $\text{Risk}_{\text{хр.почв.инг}}$, $\text{Risk}_{\text{хр.почв.пер}}$, $\text{Risk}_{\text{хр.почв.тр}}$ — потенциальные длительные (хронические) риски для здоровья человека при поступлении в организм человека металла и его соединений с почвой ингаляционным, пероральным, накожным (трансдермальным) путями;

$$\text{Risk}_{\text{хр.пч}} = 1.39\text{E}-12 + 2.03\text{E}-07 + 8,42\text{E}-10,$$

$$\text{Risk}_{\text{хр.пч}} = 2,03\text{E}-07.$$

При данной величине $\text{Risk}_{\text{хр.пч}}$ риск оценивается как «приемлемый».

Расчет суммарного риска длительного (хронического) воздействия свинца и его соединений при комплексном поступлении проведен по формуле

$$\text{Risk}_{\text{хр}} = \text{Risk}_{\text{хр.пр.п}} + \text{Risk}_{\text{хр.п.в}} + \text{Risk}_{\text{хр.атм.в}} + \text{Risk}_{\text{хр.пч}}, \quad (9)$$

где $\text{Risk}_{\text{хр}}$ — суммарный риск длительного (хронического) воздействия при комплексном поступлении металлов и их соединений; $\text{Risk}_{\text{хр.пр.п}}$, $\text{Risk}_{\text{хр.п.в}}$, $\text{Risk}_{\text{хр.атм.в}}$, $\text{Risk}_{\text{хр.пч}}$ — риски длительного (хронического) воздействия при поступлении металлов и их соединений с продуктами питания, питьевой водой, атмосферным воздухом, почвой соответственно;

$$\text{Risk}_{\text{хр}} = 4,9\text{E}-05 + 4,64\text{E}-03 + 1,04\text{E}-03 + 2,03\text{E}-07,$$

$$\text{Risk}_{\text{хр}} = 5,72\text{E}-03,$$

что соответствует приемлемому уровню риска.

Таким образом, на основании произведенных расчетов суммарного риска длительного (хронического) воздействия при комплексном поступлении свинца в организм полученный результат оценен с гигиенических позиций как «приемлемый». Данная степень риска характеризуется как минимальная, при таком уровне, как правило, отсутствуют неблагоприятные медико-экологические тенденции в состоянии здоровья экспонируемых популяций.

Заключение. Метод оценки уровней риска здоровью при комплексном воздействии металлов и их соединений позволяет на основании данных лабораторных исследований содержания металлов и их соединений в образцах различных сред рассчитать и оценить суммарный потенциальный риск воздействия при поступлении контаминанта в организм разными путями — алиментарным, с почвой, атмосферным воздухом,

водой. Исходя из опыта проведенных исследований, апробацию следует продолжить с расширением изучаемого спектра металлов и их соединений, а также для расчетов с последующей гигиенической оценкой риска рефлекторного (острого) действия и канцерогенного риска. Также на примере определения рисков здоровью при комплексном поступлении свинца как металла выраженного промышленного генеза следует более детально изучить потенциальную модель использования анализируемого метода оценки уровней риска при проекти-

ровании санитарнозащитных зон промышленных объектов. Возможность прогнозировать степени канцерогенного и неканцерогенных рисков здоровью, в том числе хронического (длительного) действия, с гигиенической оценкой для потенциально экспонируемой популяции позволяет внести дополнительные обоснования необходимости разработки профилактических мероприятий при функционировании и проектировании объектов, оказывающих влияние на здоровье человека и окружающую среду.

Список цитированных источников

1. Lead poisoning. World Health Organization Newsroom [Electronic resource]. — Mode of access: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lead-poisoning-and-health>. — Date of access: 10.04.2023.
2. Agents Classified by the IARC Monographs. Volumes 1-123. International Agency for Research on Cancer [Electronic resource]. — Mode of access: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/09/ClassificationsAlphaOrder.pdf>. — Date of access: 10.04.2023.
3. Метод оценки уровней риска здоровью при комплексном воздействии металлов и их соединений : инструкция по применению, рег. № 041-0622: утв. Гл. гос. санитар, врачом Республики Беларусь 10.06.2022. — Минск : Научно-практический центр гигиены, 2022. — 29 с.
4. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду : руководство Р 2.1.10.1920-04. — М. : Федеральный центр государственного эпиднадзора Минздрава России, 2004. — С. 78–80.

Application of the method for assessing the health risk levels under the combined effect of metals and their compounds on the body

Pshegroda A. E., Soloviov V. V., Sokolov S. M.

Scientific Practical Center of Hygiene, Minsk, Republic of Belarus

The article presents a discussion of the practical application of the health risk assessing method in case of complex effects of metals and their compounds by implementation of the methodological approaches described in the instructions for use developed by the specialists of the Scientific Practical Center of Hygiene within the framework of project “To scientifically substantiate the criteria for establishing the levels of acceptable health risk in case of complex effects of metals and their compounds” of the subprogram “Safety of the human environment”.

Keywords: metals and their compounds, routes of entry, complex exposure, lead and its compounds, chronic risk, total risk, hygienic assessment.

Поступила 12.07.2023

УДК 613.6:622.012:661.682

ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА И СОДЕРЖАНИЯ АЭРОЗОЛЯ ДЕЗИНТЕГРАЦИИ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ ПРЕДПРИЯТИЯ ПО ПЕРЕРАБОТКЕ ГОРНЫХ ПОРОД

Семёнов И. П.¹, Павлович Т. П.¹, Макеев В. В.², Рыбина Т. М.³, Малевич Н. О.⁴

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение образования «Белорусский государственный университет транспорта», г. Гомель, Республика Беларусь;

³Республиканское унитарное предприятие «Республиканский центр охраны труда Министерства труда и социальной защиты Республики Беларусь», г. Минск, Республика Беларусь;

⁴Республиканское унитарное производственное предприятие «Гранит», г. Микашевичи, Республика Беларусь

Реферат. При обработке горной породы в воздух рабочей зоны в силу несовершенства технологического процесса поступает аэрозоль дезинтеграции, состав которого определяется составом горной породы, а концентрация в воздухе рабочей зоны — используемым оборудованием. Основными компонентами щебня являются полевые шпаты (53,7 % по массе), кварц (37,7 %), слюда (6,8 %). При процессах дробления породы в воздух рабочей зоны поступает кремния диоксид кристаллический (при содержании в пыли от 10 до 70 %), медиальное значение его фактической концентрации в воздухе рабочей зоны в цехе дробления превышает ПДК среднесменную в 7,31 раза. Выявлена сильная прямая статистически значимая корреляционная связь между концентрацией диоксида кремния и концентрациями частиц РМ 10 и РМ 2,5 в целом в цехе ($\rho = 0,82$, $p < 0,001$) и средней силы прямая статистически значимая корреляционная связь между концентрацией диоксида кремния и концентрацией РМ 10 и РМ 2,5 в точке измерений 1 ($\rho = 0,58$, $p = 0,004$). Установлена сильная прямая статистически значимая корреляционная связь между среднесменными концентрациями РМ 10 ($r_{\text{гб}} = 0,92$, $p < 0,01$) и РМ 2,5 ($r_{\text{гб}} = 0,95$, $p < 0,01$) и запыленностью воздуха рабочей зоны. Таким образом, вклад концентраций РМ 10 и РМ 2,5 в концентрацию диоксида кремния в воздухе рабочей зоны в дробильном цехе является значимым.

Ключевые слова: щебень, диоксид кремния, воздух рабочей зоны.

Введение. В Республике Беларусь на протяжении ряда лет профессиональные заболевания, связанные с воздействием промышленных аэрозолей, занимают одно из лидирующих мест в структуре профессиональной патологии. Важным прогностическим компонентом при расчете респираторного профессионального риска и обосновании эффективной системы медицинской профилактики является состав и содержание промышленного аэрозоля в воздухе рабочей зоны. Аэрозоли, содержащие твердые частицы, образующиеся при измельчении горных пород, с учетом их состава и метрических характеристик способны приводить при длительном вдыхании к

развитию хронического диффузного пневмонита с исходом в диффузный фиброз легких.

Республиканское унитарное производственное предприятие «Гранит» (Республика Беларусь) выпускает щебень различных фракций и ориентировано на обеспечение строительной отрасли высокопрочным материалом — щебнем из плотных горных пород. Объем выпускаемой продукции составляет более 150 тыс. тонн гранитного щебня в год. Предприятие является типичным по организации технологического процесса и использованию производственного оборудования для данного вида производства по переработке горной породы.

На рабочих местах одним из ведущих (наряду с производственным шумом) вредным производственным фактором является промышленный аэрозоль, содержащий кристаллический диоксида кремния (содержание SiO_2 в пыли составляет от 10 до 70 %). Данный аэрозоль относится к типу аэрозолей с преимущественно фиброгенным действием.

Степень фиброгенности аэрозоля и/или способности воздействовать негативно на легочную ткань зависит в большой степени от содержания в аэрозоле кремния. В аэрозоле кремний может присутствовать в свободном состоянии в виде диоксида кремния (SiO_2) и в связанном — в виде силикатов (солей кремниевых кислот).

Для свободного диоксида кремния характерен полиморфизм — способность существовать в виде различных кристаллов. Полиморфные (кристаллические) формы диоксида кремния наиболее распространены в природе (кварц, тридимит, опал, халцедон, кварцин и др.). Механическое измельчение различных кристаллических форм диоксида кремния приводит к образованию его аэрозоля дезинтеграции. Кристаллический диоксид кремния очень тверд, нерастворим в воде и плавится при температуре около 161°C , превращаясь в бесцветную жидкость, после охлаждения которой получается прозрачная стекловидная масса — аморфный диоксид кремния (кварцевое стекло). Аморфный диоксид кремния распространен в горных породах гораздо меньше. В производственных условиях аэрозоль конденсации аморфного диоксида кремния образуется чаще в результате возгонки веществ, а аэрозоль дезинтеграции аморфного диоксида кремния — при механическом разрушении кварцевого стекла.

Различают аэрозоли с выраженными и умеренно фиброгенными свойствами (к таковым относят аэрозоль с содержанием частиц диоксида кремния более десяти процентов, $\text{SiO}_2 > 10\%$) и слабофиброгенными свойствами (содержание диоксида кремния менее десяти процентов, $\text{SiO}_2 < 10\%$).

Для аэрозолей преимущественно фиброгенного действия разработан гигиенический норматив для воздуха рабочей зоны — предельно допустимая концентрация (ПДК). Величина ПДК учитывает основные факторы фиброгенности и свойства аэрозоля,

определяющие его биологическое действие в производственных условиях:

- химический состав аэрозоля (присутствие помимо соединения кремния других химических элементов или соединений);
- вид соединений кремния (диоксиды или силикаты);
- содержание (интервальное) свободного диоксида кремния в общей массе аэрозоля;
- вид свободного диоксида кремния (кристаллический или аморфный);
- механизм образования аэрозоля (аэрозоль дезинтеграции или конденсации);
- происхождение аэрозоля (пыли растительного и животного происхождения);
- морфологию пылевых частиц (для силикатсодержащих соединений учитывается содержание асбестовых волокон);
- содержание респираторных волокон в волокнистых аэрозолях;
- способность вызывать острые и хронические интоксикации;
- способность оказывать канцерогенное и аллергенное действие.

Цель работы — определение при производстве щебня особенностей состава и концентрации аэрозоля дезинтеграции в воздухе рабочей зоны.

Материалы и методы. При характеристике технологического процесса использован метод санитарного описания. Санитарно-химические исследования содержания диоксида кремния проводили в соответствии с требованиями межгосударственных стандартов [1, 2]. Гигиеническую оценку полученных результатов проводили в соответствии с утвержденными гигиеническими нормативами [3]. Исследования содержания частиц в воздухе рабочей зоны проведены с использованием пылемера «АТМАС» (ООО «НТМ-Защита», Российская Федерация). Принцип действия основан на использовании пьезоэлектрического эффекта. Частицы пыли в поле коронного разряда, создаваемого высоковольтным электродом, осаждаются на поверхности датчика пыли (кварцевый пьезоэлемент), который изменяет частоту колебаний пропорционально массе осевшей пыли. Измерения проводились с применением фильтра-разбавителя на двух режимах измерения с применением импактора и сменных насадок с калиброванными отверстиями для

измерения концентрации частиц РМ 10 (частицы не более 10 мкм) и РМ 2,5 (частицы не более 2,5 мкм). Одновременно измерялись температура и атмосферное давление для последующего приведения полученных концентраций к нормальным условиям. Для получения стабильных данных в соответствии с инструкцией по эксплуатации пылемера через каждые два отбора проводилась чистка датчика пыли. Измерение фактических концентраций производились в течение 8-часовой рабочей смены на рабочем месте дробильщика в дробильном цехе предприятия при характерных технологических условиях и работе системы вентиляции.

Для статистического анализа использованы медиальные значения среднесменных фактических концентраций диоксида кремния (при содержании в пыли от 10 до 70 %), РМ 10 и РМ 2,5 с определением интервала между 25 и 75 перцентилиями (Ме (25–75 %), мг/м³); оценка достоверности различий анализируемых концентраций проводилась по критерию Манна – Уитни (*U*) и критерию Вилкоксона (*T*); связь между изучаемыми концентрациями оценивалась по коэффициенту корреляции Спирмена (ρ) и рангово-бисерному коэффициенту корреляции (*trb*); уровень подтверждения гипотезы соответствовал $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В состав дробильно-сортировочного завода предприятия «Гранит» входят пять цехов по переработке горной массы и производству щебня, один цех погрузки и два вспомогательных участка. Добытую открытым способом в карьере горную массу размером 0–1200 мм доставляют в цеха и перерабатывают на щековых дробилках С-200 (Финляндия), СМД-117, ЩДП 15×21 (Российская Федерация).

Горная масса размером фракции до 300 мм конвейерным транспортом подается в дробильные цеха и дробильно-сортировочные цеха (ДСЦ) на дробилки среднего дробления КСД-2200 (Российская

Федерация), НР-500 (Франция), дробится на размер горной массы до 90 мм и подается конвейерным транспортом в корпус третичного дробления. Принятая горная масса перерабатывается на конусных дробилках НР-300, НР-00 (Франция), КМД-2200 (Российская Федерация) размером до 70 мм и подается в корпус сортировки, где проходит грохочение на различные фракции. Складирование готовой продукции осуществляется в штабельные склады. Отгрузка готовой продукции производится в железнодорожный, автомобильный и водный транспорт.

Недостаточная герметизация технологических установок по дроблению, транспортировке, грохочению (сортировке), погрузке-разгрузке обуславливает загрязнение воздуха рабочей зоны аэрозолем дезинтеграции. Его состав определяется минералогическим составом породы, которая относится к плутоническим магматическим породам типа гранодиоритов.

В состав породы для производства щебня входят следующие минералы:

- полевые шпаты в виде минералов группы плагиоклазов (альбита $\text{Na}[\text{AlSi}_3\text{O}_8]$), олигоклаза (10–30) $\text{Na}[\text{Al}_3\text{O}_8]$ · (90–70) $\text{Ca}[\text{Al}_2\text{Si}_3\text{O}_8]$, анортита $\text{Ca}[\text{Al}_2\text{Si}_3\text{O}_8]$, лабрадора $\text{Na}_{0,5}\text{Ca}_{0,5}[\text{Al}_{1,5}\text{Si}_{2,5}\text{O}_8]$, группы ортоклазов (ортоклаз $\text{K}[\text{AlSi}_3\text{O}_8]$), группы микроклина ($\text{K}[\text{AlSi}_3\text{O}_8]$);

- кварц (SiO_2);
- слюда (представлена в основном биотитом $\text{K}(\text{Fe}, \text{Mg})_3[\text{OH}]_2[(\text{Al}, \text{Fe})\text{Si}_3\text{O}_{10}]$).

В качестве примесей могут присутствовать:

- минералы группы пироксенов (в основном диопсид $\text{CaMg}[\text{Si}_2\text{O}_8]$);
- минералы группы амфиболов (роговая обманка) $(\text{Ca}, \text{Na})_3\text{Mg}_5(\text{Si}, \text{Al})_8\text{O}_{22}(\text{OH})$;
- карбонаты кальция и магнезия (CaCO_3 , MgCO_3).

Основной удельный вес (по массе) в минералогическом составе щебня принадлежит полевым шпатам и кварцу (таблица 1).

Таблица 1 — Минералогический состав щебня

Минералы	Содержание, процент по массе
Основные компоненты	
Полевые шпаты	53,7
Кварц	37,7
Слюда	6,8

Окончание табл. 1

Минералы	Содержание, процент по массе
Примеси	
Пироксен	0,6
Амфиболы	0,6
Карбонат кальция	0,6
Карбонат магния	0,4

Во всех трех основных компонентах щебня в том или ином виде присутствует кремний: полевые шпаты являются породообразующей группой минералов и относятся к классу силикатов, кварц является полиморфной модификацией диоксида кремния, а слюда относится к алюмосиликатам. Химический состав аэрозоля дезинтеграции, образующего в ходе технологических операций дробления и сортировки щебня, является одним из факторов, определяющих выраженность фиброгенного действия. Содержание (в процентах от общей массы аэрозоля) диоксида кремния на рабочих местах дробильно-сортировочного завода по результатам проведенных санитарно-химических исследований воздуха рабочей зоны составляет: в цехе дробления (2-й корпус дробления) — 55,55 % (содержание связанного SiO_2 (кварца) в общей массе данного аэрозоля 31,48 %), в цехе сортировки — 54,21 % (содержание связанного SiO_2 (кварца) в общей массе данного аэрозоля незначительно выше — 35,41 %).

Таким образом, данный промышленный аэрозоль дезинтеграции при гигиенической оценке условий труда рабочих идентифицировался как кремния диоксид кристаллический при содержании в пыли от 10 до 70 % (гранит, шамот, слюда-сырец, углеродная пыль и др.). В соответствии с действующими в Республике Беларусь гигиеническими нормативами [3], данный аэрозоль относится к веществам умеренно опасным (3-й класс опасности), обладающим фиброгенным действием, для которого установлены макси-

мально разовая и среднесменная ПДК (соответственно ПДК мр = 6 мг/м³ и ПДК сс = 2 мг/м³).

Дисперсность аэрозоля дезинтеграции, образующегося на рабочих местах, определяется в первую очередь физическими свойствами породы и особенностями технологического процесса. Исходные горные породы являются высокопрочным материалом, устойчивым против всех видов распадов. Прочность щебня по дробимости характеризуется маркой 1400, по истираемости — И-1, морозостойкости — 300. На предприятии выпускается гранитный щебень различных фракций в широком размерном диапазоне — от 5 до 70 мм. В ходе дробильно-сортировочных операций на технологическом оборудовании достигается необходимая степень измельчения щебня, при этом в воздух рабочей зоны в силу несовершенства технологического оборудования поступает определенная масса аэрозоля дезинтеграции с различной степенью дисперсности частиц.

Были проведены исследования содержания диоксида кремния в воздухе рабочей зоны в дробильном цехе предприятия с характерным технологическим оборудованием и циклом. В ходе исследований установлено, что медиальное значение среднесменной концентрации кремния диоксида кристаллического (при содержании в пыли от 10 до 70 %) в воздухе рабочей зоны дробильного цеха превышает установленный гигиенический норматив (ПДК среднесменную) в 7,31 раза (таблица 2).

Таблица 2 — Гигиеническая оценка среднесменной концентрации кремния диоксида кристаллического (при содержании в пыли от 10 до 70 %) в воздухе рабочей зоны

Цех	Me (25–75 %), мг/м ³	ПДК среднесменная, мг/м ³	Превышение ПДК среднесменной, раз
Дробильный	14,61 (10,92–35,03)	2,0	7,31

Однако не вся масса аэрозоля, содержащего разноразмерные твердые частицы аэрозоля дезинтеграции, поступающий в воздух рабочей зоны, может проникать в организм человека в процессе дыхания. Массовая концентрация РМ 2,5 в ряде случаев может являться ключевым параметром для оценки качества воздуха и его угрозы для здоровья человека. Это связано с наибольшей глубиной проникновения в дыхательные пути и обуславливает развитие следующих возможных биологических эффектов: возбуждение легочных рецепторов (учащение дыхания, сердечная аритмия), разрушение клеток легочного эпителия, развитие воспалительного ответа, увеличение свертываемости крови, дестабилизацию атеросклеротических бляшек, утолщение стенок сосудов [6–9]. Кроме того, РМ 2,5

имеют скорость оседания приблизительно 0,2 мм/с, что в 15 раз ниже, чем для РМ 10, это позволяет им достаточно долго находиться во взвешенном состоянии в воздухе рабочей зоны в высоких концентрациях и проникнуть в дыхательные пути. В связи с чем нами был проведен анализ содержания РМ 2,5 и более крупных РМ 10 в воздухе рабочей зоны на рабочих местах предприятия.

Медиальное значение среднесменной концентрации в воздухе рабочей зоны дробильного цеха РМ 10 и РМ 2,5 в точке измерений 1 статистически значимо ниже, чем в точке измерений 2 (таблица 3). Обращает внимание, что в точке 2 не выявлено статистически значимых различий в значениях среднесменных концентраций частиц изучаемого размера.

Таблица 3 — Концентрации РМ 10 и РМ 2,5 в воздухе рабочей зоны дробильного цеха, мг/м³

Размер частиц	Точка 1 Ме (25–75 %), min–max	Точка 2 Ме (25–75 %), min–max	Статистическая значимость различий
РМ 10	0,59 (0,47–0,90), 0,39–1,83	8,67 (6,28–10,03), 4,46–16,08	$U = 0,0$ $Z = 4,4$ $p < 0,001$
РМ 2,5	0,46 (0,34–0,65), 0,10–1,27	8,76 (6,85–13,37), 5,71–16,38	$U = 0,0$ $Z = 4,3$ $p < 0,001$
Статистическая значимость различий	$T = 40,0$ $Z = 2,8$ $p = 0,005$	$T = 40,0$ $Z = 2,8$ $p = 0,575$	–

Выявлена сильная прямая статистически значимая корреляционная связь между концентрацией диоксида кремния и концентрациями РМ 10 и РМ 2,5 в целом в цехе ($\rho = 0,82$, $p < 0,001$) и средней силы прямая

статистически значимая корреляционная связь между концентрацией диоксида кремния и концентрацией РМ 10 и РМ 2,5 в точке измерений 1 ($\rho = 0,58$, $p = 0,004$) (таблица 4).

Таблица 4 — Значения коэффициента корреляции и его значимость между концентрацией диоксида кремния и концентрацией РМ 10 и РМ 2,5 в воздухе рабочей зоны дробильного цеха (корпус № 3)

Показатель	Коэффициент корреляция Спирмена (ρ)	Уровень значимости (p)
Дробильный цех (в целом)	$\rho = 0,82$	$p < 0,001$
Точка измерения 1	$\rho = 0,58$	$p = 0,004$
Точка измерения 2	$\rho = 0,69$	$p > 0,05$

Среднесменные концентрации частиц изучаемого размера играют существенную

роль в формировании запыленности воздуха рабочей зоны в цехе дробления в це-

лом. Так, выявлена сильная прямая статистически значимая корреляционная связь между среднесменными концентрациями РМ 10 ($r_{rb} = 0,92$, $p < 0,01$) и РМ 2,5 ($r_{rb} = 0,95$, $p < 0,01$) и запыленностью воз-

духа рабочей зоны. Таким образом, вклад концентраций РМ 10 и РМ 2,5 в концентрацию диоксида кремния в воздухе рабочей зоны в цехе является значимым (таблица 5).

Таблица 5 — Значения рангово-бисерного коэффициента корреляции при оценке вклада РМ 10 и РМ 2,5 в запыленность воздуха рабочей зоны в целом по цеху дробления

Размер частиц	Коэффициент корреляции (r_{rb})	Уровень значимости (p)
РМ 10 (суммарно в двух точках измерений)	$r_{rb} = 0,92$	$p < 0,01$
РМ 2,5 (суммарно в двух точках измерений)	$r_{rb} = 0,95$	$p < 0,01$
РМ 10 (точка 1)	$r_{rb} = 0,99$	$p < 0,01$
РМ 2,5 (точка 1)	$r_{rb} = 0,99$	$p < 0,01$
РМ 10 (точка 2)	$r_{rb} = 0,68$	$p < 0,01$
РМ 2,5 (точка 2)	$r_{rb} = 0,52$	$p > 0,05$

Исходя из изложенного выше можно определить основные ожидаемые патологические воздействия на органы и системы работников, занятых в цехах с превышением ПДК по данному составу аэрозоля: пылевые заболевания верхних дыхательных путей, хронический пылевой бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмоко-ниозы.

Оценку риска развития профзаболеваний в результате воздействия аэрозолей проводят на основе измерений массовой концентрации частиц пыли, содержащихся в воздухе рабочей зоны [4–5]. При количественной оценке профессионального риска стандартными расчетами вероятного повреждающего действия на организм работников с

учетом измеренных концентраций в воздухе рабочей зоны работники могут быть отнесены в группу высокого риска, что подтверждено данными аттестации рабочих мест на предприятии.

В общей сложности в категорию рабочих мест с вредными условиями труда отнесено 57 % рабочих мест, на которых занято 63,7 % работников от общей численности на предприятии, а в структурных подразделениях ДСЦ-1, цехе дробления, цехе сортировки расчетный суммарный коэффициент ($K_{сум}$) составил более 3,2, что позволяет отнести данные рабочие места в группу повышенного риска (таблица 6). Ведущими производственными факторами при этом являются промышленный аэрозоль и шум.

Таблица 6 — Показатели суммарного коэффициента по условиям труда

Цех	Количество рабочих мест	Количество работников	$K_{сум}$
ДСЦ-1	112	429	3,830357
ДСЦ-2	97	247	2,546392
Цех дробления	160	619	3,86875
Цех сортировки	141	507	3,595745
Карьер	323	729	2,256966
АТП	495	1532	3,094949

Заключение. Таким образом, проведенные исследования показали, что медиальное значение среднесменной концентрации диоксида кремния (при содержании в пыли от 10 до 70 %) в воздухе рабочей зоны цеха дробления дробильно-сортировочного завода

Республиканского унитарного производственного предприятия «Гранит» (корпус № 3) составляет 14,61 (10,9–35,03) мг/м³, что превышает установленную среднесменную ПДК (2 мг/м³) в 7,31 раза. В целом в дробильном цехе выявлена сильная прямая статистиче-

ски значимая корреляционная связь между среднесменной концентрацией диоксида кремния и среднесменными концентрациями РМ 10 и РМ 2,5 ($\rho = 0,82$, $p < 0,001$). Вклад в формирование среднесменной концентрации диоксида кремния в воздухе рабочей зоны в дробильном цехе среднесменных концентраций частиц изучаемого размера является значимым — установлена сильная прямая статистически значимая

корреляционная связь для РМ 10 ($r_{rb} = 0,92$, $p < 0,01$) и РМ 2,5 ($r_{rb} = 0,95$, $p < 0,01$). При оценке персонализированного профессионального риска для здоровья работников дробильного цеха, обусловленного воздействием образующегося аэрозоля дезинтеграции, наряду с фактическими его концентрациями следует также учитывать метрические размеры частиц аэрозоля и их биологическое действие.

Список цитированных источников

1. Цементы и материалы цементного производства. Методы химического анализа : ГОСТ 5382-2019. — Введ. 01.06.2020. — Минск : Белорус. гос. ин-т стандартизации и сертификации, 2020. — 69 с.
2. Сырье глинистое. Методы испытаний : ГОСТ 21216-2014. — Введ. 01.07.2015. — Минск : Белорус. гос. ин-т стандартизации и сертификации, 2015. — 39 с.
3. Об утверждении гигиенических нормативов : постановление Совета Министров Респ. Беларусь от 25 января 2021 г. № 37 [Электронный ресурс] // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. — Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22100037&p1=1&p5=0>. — Дата доступа: 14.06.2023.
4. Состояние проблемы и перспективы использования методологии по оценке профессиональных рисков / Р. Д. Клебанов [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; редкол.: В. П. Филонов (гл. ред.), В. Ю. Зинновкина (отв. ред.). — Минск, 2009. — Вып. 14. — С. 336–343.
5. Критерии оценки и показатели производственно обусловленной заболеваемости для комплексного анализа влияния условий труда на состояние здоровья работников, оценки профессионального риска : инструкция по применению, 24 нояб. 2009 г., № 062-1109 / Респ. науч.-практ. центр гигиены ; сост. Р. Д. Клебанов [и др.] // Гигиена труда : сб. норматив. док. — Минск, 2010. — Вып. 2(6). — С. 136–170.
6. Health effects of particulate matter // World Health Organization. — 2013. — 20 p.
7. Cardiovascular Disease and Air Pollution: A report by the Committee on the Medical Effects of Air Pollutants // Department of Health UK. — 2006. — 215 p.
8. Cell cycle alterations induced by urban PM 2.5 in bronchial epithelial cells: characterization of the process and possible mechanisms involved / E. Longhin [et al.] // Particle and Fibre Toxicology. — 2013. — 19 p.
9. Fine Particulate air Pollution and the Progression of Carotid Intima-Medial Thickness / Sara D. Adar [et al.] // Plos. Medicine. — 2013. — № 10 (4). DOI:10.1371/journal.pmed.1001430.

Features of the composition and content of the disintegration aerosol in the air of the working area of the enterprise rock processing

Siamionau I. P.¹, Pavlovich T. P.¹, Makeyev V. V.², Rybina T. M.³, Malevich N. O.⁴

¹*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

²*Belarusian State University of Transport, Gomel, Republic of Belarus;*

³*Republican Center for Labor Protection Ministry of Labor and Social Protection the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus;*

⁴*Republican Unitary Production Interprise "Granit", Mikashevichi, Republic of Belarus*

During the processing of rock, disintegration aerosol enters the air of the working zone due to the imperfection of the technological process, the composition of which is determined by the

composition of the rock, and the concentration in the air of the working zone is determined by the features of the organization of the technological process and the equipment used. The main components of crushed stone are feldspars (53.7 % by weight), quartz (37.7 %), mica (6.8 %). During rock crushing processes, crystalline silicon dioxide enters the working air (with a content in dust from 10 to 70 %), the medial value of its actual concentration in the air of the working area in the crushing shop exceeds the average shift MPC by 7.31 times. A strong direct statistically significant correlation was found between the concentration of silicon dioxide and the concentrations of PM 10 and PM 2.5 in the whole shop ($\rho = 0.82$, $p < 0.001$) and a moderate direct correlation between the concentration of silicon dioxide and the concentration of PM 10 and PM 2.5 at measurement point 1 ($\rho = 0.58$, $p = 0.004$). A strong direct statistically significant correlation was established between the average shift concentrations of PM 10 ($r_{rb} = 0.92$, $p < 0.01$) and PM 2.5 ($r_{rb} = 0.95$, $p < 0.01$) and the dust content of the air in the working area, thus, the contribution of PM 10 and PM 2.5 concentrations to the concentration of silicon dioxide in the air of the working area in the crushing plant is significant.

Keywords: rubble, silicon dioxide, working area air.

Поступила 14.07.2023

УДК 614.88:374.7

АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМИРОВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ О ПЕРВОЙ ПОМОЩИ

Станишевский А. Л.¹, Сокольчик В. Н.¹, Тимошук А. Л.²

¹Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение образования «Государственный институт повышения квалификации и переподготовки кадров в области газоснабжения «ГАЗ-ИНСТИТУТ», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Популяризация первой помощи в средствах массовой информации способствует существенному увеличению частоты и качества ее оказания. Для повышения мотивации населения требуется широкое информирование о важности оказания первой помощи, разъяснение проблем правоприменения в ситуации оказания первой помощи, популяризация возможностей обучения теоретическим и практическим навыкам оказания первой помощи широких слоев населения.

В статье приведен анализ данных анонимного анкетирования по вопросам знаний и навыков оказания первой помощи, на основании которого рассматриваются основные источники информирования населения о первой помощи, предложены приоритетные способы повышения информированности населения по рассматриваемым вопросам.

Ключевые слова: информированность, источник информации, первая помощь, обучение, опрос.

Введение. Первая помощь — комплекс мероприятий, реализуемых до оказания медицинской помощи пострадавшему при несчастных случаях, травмах, отравлениях, других состояниях и заболеваниях, представляющих угрозу для жизни и (или) здоровья

человека, которые осуществляются в целях прекращения воздействия на организм пострадавшего повреждающего фактора внешней среды, оказания ему помощи в зависимости от характера и вида травмы и обеспечения максимально благоприятных условий

транспортировки (эвакуации) пострадавшего с места происшествия в организацию здравоохранения.

Основной причиной гибели людей в возрасте от 15 до 45 лет являются травмы и увечья, при этом 20 из 100 погибших в результате несчастных случаев в мирное время могли быть спасены, если бы первая помощь (ПП) им была оказана своевременно. Основную группу риска смертельного исхода, получения травмы и инвалидности в результате происшествий составляют дети и молодежь.

Для лиц, серьезно пострадавших вследствие несчастных случаев, травм, существенное значение имеет фактор времени. Исследования, проведенные С. М. Журавлевым, показали, что на догоспитальном этапе 31,9 % пострадавших погибли от травм, при которых оказание ПП способствовало бы поддержанию жизненных функций и позволило бы дожить до прибытия бригады скорой медицинской помощи (СМП) [1]. И если при травмах счет времени идет на минуты, то при внегоспитальной остановке сердца, признанной серьезной проблемой общественного здоровья во всем мире [2], оказание ПП должно начинаться незамедлительно.

Способность очевидца происшествия незамедлительно и правильно оказать ПП пострадавшему является ключевым фактором, увеличивающим шансы на благоприятный исход при различных жизнеугрожающих состояниях. Несмотря на то, что важность оказания ПП для спасения жизни пострадавших подтверждена научными и практическими исследованиями, а интенсификация участия очевидцев в оказании ПП активно пропагандируется в мире, реальные показатели частоты оказания ПП во многих странах остаются крайне низкими [2, 3].

Результаты многих социологических исследований, проведенных как в нашей стране, так и за рубежом, демонстрируют неготовность населения к оказанию ПП, что главным образом обусловлено дефицитом знаний и навыков оказания помощи, а также боязнью причинить вред пострадавшему и опасениями о возможной юридической ответственности. К сожалению, большинство представителей общества вообще не считает своей задачей оказание ПП [4].

По мнению авторов, популяризация ПП с помощью различных средств массовой ин-

формации (СМИ) может способствовать существенному увеличению частоты и качества ее оказания. Для повышения мотивации населения наряду с созданием эффективной унифицированной системы обучения ПП, оптимизацией механизмов нормативно-правового регулирования оказания ПП и обучения оказанию ПП, требуется широкое информирование населения о важности оказания ПП, правовых и практических вопросах оказания ПП, а также существующих возможностях обучения теории и практическим навыкам ПП.

Цель работы — на основании анализа основных источников информирования населения о первой помощи определить приоритетные мероприятия по повышению информированности населения в данной сфере.

Материалы и методы. В январе—апреле 2023 г. в ходе выборочного социологического исследования проведено анонимное анкетирование слушателей УО «Государственный институт повышения квалификации и переподготовки кадров в области газоснабжения «ГАЗ-ИНСТИТУТ», с использованием специально разработанной анкеты «Информированность о первой помощи».

Исследование проводилось на базе головного подразделения ГИПК «ГАЗ-ИНСТИТУТ» в г. Минске. Целевая группа — работники топливно-энергетического комплекса г. Минска. Участие респондентов в анкетировании было анонимным и добровольным. В анализ включены анкеты, корректно заполненные 310 респондентами.

Анкета включала 16 вопросов, разделенных на три блока. Первый блок содержал шесть вопросов, касающихся обучения респондентов правилам оказания первой помощи. Второй блок состоял из трех вопросов, характеризующих основные источники информации о правилах оказания первой помощи. Третий блок, включавший семь вопросов, был посвящен социально-демографической характеристике респондентов.

Статистический анализ включал описательную статистику, оценку взаимосвязей между качественными переменными в таблицах сопряженности с применением критерия хи-квадрат Пирсона и сравнение трех и более выборок с помощью однофакторно-

го дисперсионного анализа и критерия Краскела – Уоллиса (H). Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение Microsoft Excel 2021 (Microsoft, США) и IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corporation, США).

Результаты и их обсуждение. В исследовании приняли участие 310 респондентов, в том числе 267 мужчин (86,1 %) и 43 женщины (13,9 %).

Среди респондентов были представлены все возрастные группы взрослого населения: от 18 до 24 лет — 23 (7,4 %), от 25 до 29 лет — 31 (10,0 %), от 30 до 39 лет — 96 (31,0 %), от

40 до 49 лет — 72 (23,2 %), от 50 до 59 лет — 58 (18,7 %), от 60 до 69 лет — 28 (9,0 %), от 70 лет и старше — 2 (0,6 %).

По уровню полученного образования респонденты были представлены: 11 (3,5 %) с общим средним образованием (ОСО), 21 (6,8 %) — с профессионально-техническим образованием (ПТО), 88 (28,4 %) — со средним специальным образованием (ССО), 188 (60,6 %) — с высшим образованием (ВО) и 2 (0,6 %) — с научно-ориентированным образованием.

Второй блок был посвящен проблеме информированности респондентов о правилах оказания ПП и определению источников такой информированности (рисунок 1).

7 Назовите источники, из которых Вы получаете информацию о первой помощи

1	<input type="checkbox"/>	Республиканское (местное) телевидение
2	<input type="checkbox"/>	Республиканское (местное) радио / FM-каналы
3	<input type="checkbox"/>	Республиканские газеты и журналы
4	<input type="checkbox"/>	Ближайшее социальное окружение (коллеги, друзья, семья и др.)
5	<input type="checkbox"/>	Общеобразовательные форумы в интернете
6	<input type="checkbox"/>	Научно-популярные сайты (порталы) о первой помощи
7	<input type="checkbox"/>	Социальные сети
8	<input type="checkbox"/>	Учебные пособия (книги, методические рекомендации и др.) «Первая помощь»
9	<input type="checkbox"/>	Средства наглядной агитации (информационные стенды, билборды и др.)
10	<input type="checkbox"/>	Другое (указать): _____

8 Ваше мнение: что, кроме обучающих курсов по оказанию первой помощи, может стать основным источником информации о правилах оказания первой помощи?

1	<input type="checkbox"/>	Публикация в СМИ нормативно-правовых актов Министерства здравоохранения
2	<input type="checkbox"/>	Единое иллюстрированное учебное пособие «Первая помощь»
3	<input type="checkbox"/>	Справочные пособия, учебники по основам безопасности жизнедеятельности (ОБЖ)
4	<input type="checkbox"/>	Национальный сайт «Первая помощь»
5	<input type="checkbox"/>	Печатные материалы в СМИ
6	<input type="checkbox"/>	Средства наглядной агитации (информационные стенды, билборды и др.)
7	<input type="checkbox"/>	Раздаточный материал (памятки, листовки и др.)
8	<input type="checkbox"/>	Интерактивные программы «Первая помощь» для смартфонов, «умных часов»
9	<input type="checkbox"/>	Другое (указать): _____

9 Укажите, пожалуйста, что, по Вашему мнению, будет способствовать повышению информированности населения Республики Беларусь о правилах оказания первой помощи _____

Рисунок 1 — Анкета «Информированность о первой помощи» («Характеристика основных источников информации о правилах оказания первой помощи»)

Отвечая на седьмой вопрос анкеты об источниках получения информации о первой помощи, респонденты отметили:

• средства наглядной агитации — 145 (46,8 %);

• социальные сети — 89 (28,7 %);
 • учебные пособия по первой помощи — 88 (28,4 %);
 • ближайшее социальное окружение — 69 (22,3 %).

Процентное распределение ответов респондентов на вопрос об источниках информации о ПП представлено на рисунке 2.

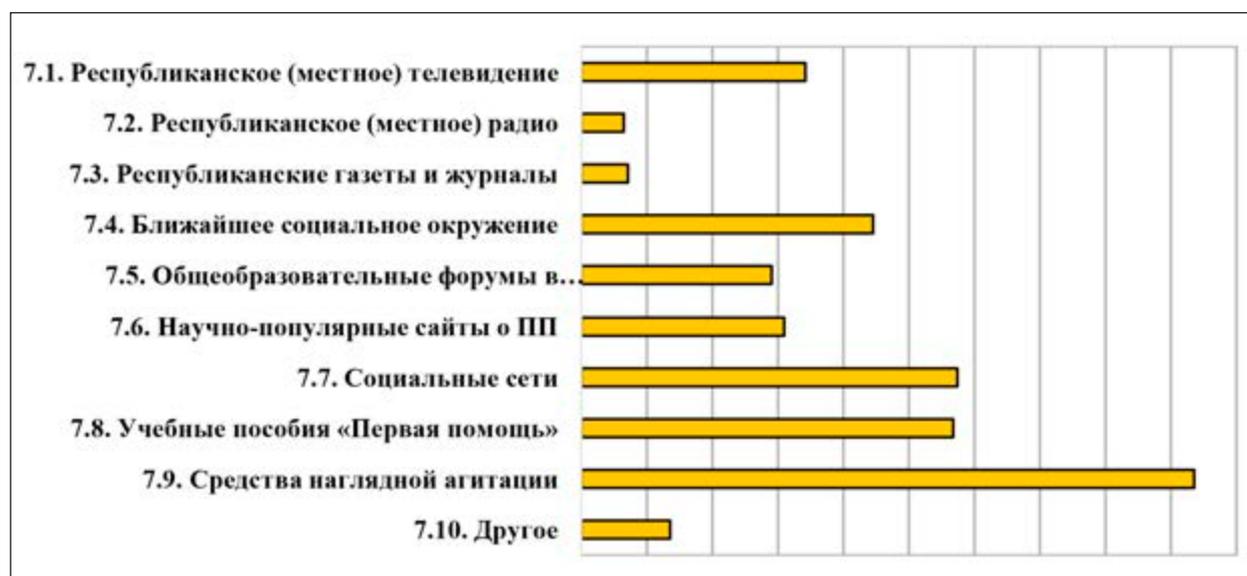


Рисунок 2 — Процентное распределение ответов на вопрос об основных источниках информации о правилах оказания первой помощи

Ответ 7.10 «Другое» выбрал 21 (6,8 %) респондент, 13 (61,9 %) из которых заполнили только эту строку при ответе на вопрос, 8 (38,1 %) — совместно с другими вариантами ответов. При ответе «другое» респонденты отметили: курсы повышения квалификации — 10 (47,6 %), обучение на

рабочем месте — 6 (28,5 %), информации не получаю — 3 (14,3 %), лекции врачей — 1 (4,8 %), ютуб-канал — 1 (4,8 %).

Анализ распределения ответов на седьмой вопрос анкеты по половой принадлежности представлен в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение ответов на седьмой вопрос анкеты «Назовите источники, из которых Вы получаете информацию о первой помощи» (по половой принадлежности)

Основные источники информации	Пол		Всего, n (%)	χ^2	p
	Мужской	Женский			
	n (%)				
1. Республиканское (местное) телевидение	47 (17,6)	6 (14,0)	53 (17,1)	0,138	0,666
2. Республиканское (местное) радио / FM-каналы	10 (3,7)	0 (0,0)	10 (3,2)	0,681	0,368
3. Республиканские газеты и журналы	9 (3,4)	2 (4,7)	11 (3,5)	0,001	0,654
4. Ближайшее социальное окружение (коллеги, друзья, семья и др.)	61 (22,8)	8 (18,6)	69 (22,3)	0,179	0,693
5. Общеобразовательные форумы в интернете	38 (14,2)	7 (16,3)	45 (14,5)	0,014	0,815
6. Научно-популярные сайты (порталы) о первой помощи	38 (14,2)	10 (23,3)	48 (15,5)	2,304	0,129
7. Социальные сети	68 (25,5)	21 (48,8)	89 (28,7)	9,882	0,002

Окончание табл. 1

Основные источники информации	Пол		Всего, n (%)	χ^2	p
	Мужской	Женский			
	n (%)				
8. Учебные пособия (книги, методички и др.) «Первая помощь»	75 (28,1)	13 (30,2)	88 (28,4)	0,084	0,772
9. Средства наглядной агитации (информационные стенды, билборды и др.)	123 (46,1)	22 (51,2)	145 (46,8)	0,386	0,534
10. Другое	18 (6,7)	3 (7,0)	21 (6,8)	0,000	1,000

Примечание — Для сравнения показателей в малых выборках (ответы № 1, 2, 3, 4, 5, 10) использовались критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность Йейтса и точный критерий Фишера.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что в большинстве ответов респондентов $p > 0,05$, т. е. выбранные по критерию «пол» респонденты имеют одинаковые источники получения информации о ПП. Статистически значимая разница между группами ($p = 0,002$)

присутствует только в ответе 7 «Социальные сети», что характеризует женщин как более активных пользователей социальных сетей.

Анализ распределения ответов на седьмой вопрос анкеты по возрасту представлен в таблице 2.

Таблица 2 — Распределение ответов на седьмой вопрос анкеты «Назовите источники, из которых Вы получаете информацию о первой помощи» (по возрасту)

Основные источники информации	Возраст, лет						Всего ($n = 310$)	H	p
	18–24 ($n = 23$)	25–29 ($n = 31$)	30–39 ($n = 96$)	40–49 ($n = 72$)	50–59 ($n = 58$)	60–69 ($n = 30$)			
	n (%)								
1. Республиканское (местное) телевидение	3 (13,0)	1 (3,2)	14 (14,6)	17 (23,6)	11 (19,0)	7 (23,3)	53 (17,1)	7,999	0,156
2. Республиканское (местное) радио	1 (4,3)	1 (3,2)	4 (4,2)	3 (4,2)	1 (1,7)	0 (0,0)	10 (3,2)	1,982	0,854
3. Республиканские газеты и журналы	1 (4,3)	0 (0,0)	4 (4,2)	2 (2,8)	3 (5,2)	1 (3,3)	11 (3,5)	1,861	0,870
4. Ближайшее социальное окружение	8 (34,8)	8 (25,8)	23 (24,0)	15 (20,8)	9 (15,5)	6 (20,0)	69 (22,3)	4,153	0,530
5. Общеобразовательные форумы в интернете	3 (13,0)	7 (22,6)	19 (19,8)	11 (15,3)	4 (6,9)	1 (3,3)	45 (14,5)	9,558	0,087
6. Научно-популярные сайты (порталы) о ПП	2 (8,7)	4 (12,9)	18 (18,8)	16 (22,2)	2 (3,4)	6 (20,0)	48 (15,5)	11,100	0,049
7. Социальные сети	12 (52,2)	13 (41,9)	33 (34,4)	16 (22,2)	13 (22,4)	2 (6,7)	89 (28,7)	20,003	0,001
8. Учебные пособия «Первая помощь»	7 (30,4)	9 (29,0)	30 (31,3)	20 (27,8)	14 (24,1)	8 (26,7)	88 (28,4)	1,010	0,963
9. Средства наглядной агитации	9 (39,1)	15 (48,4)	47 (49,0)	32 (44,4)	30 (51,7)	12 (40,0)	145 (46,8)	2,030	0,847
10. Другое	1 (4,3)	1 (3,2)	9 (9,4)	5 (6,9)	4 (6,9)	1 (3,3)	21 (6,8)	2,420	0,791

Примечание — В группу «от 60 до 69 лет» включены 28 респондентов в возрасте от 60 до 69 лет и 2 респондента в возрасте от 70 лет и старше.

При анализе распределения ответов респондентов об основных источниках информации о ПП в зависимости от возраста, максимальная статистически значимая разница между группами ($p = 0,001$) присутствовала только в ответе 7 «Социальные сети», что было ожидаемо, так как респонденты до 40 лет, являются более активными пользователем социальных сетей.

Анализ распределения ответов на седьмой вопрос анкеты об источниках получения информации о первой помощи в зависимости от уровня образования респондентов представлен в таблице 3.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что статистически значимая разница в источниках получения информации о ПП между группами, различающимися по уровню полученного образования, отсутствовала.

При ответе на восьмой вопрос анкеты «Ваше мнение: что, кроме обучающих курсов по оказанию первой помощи, может стать основным источником информации о правилах оказания первой помощи?», большинство респондентов предпочло следующие ответы:

- средства наглядной агитации — 129 (41,6 %);
- интерактивные программы «Первая помощь» для смартфонов, «умных часов» — 126 (40,6 %);
- единое иллюстрированное учебное пособие «Первая помощь» — 98 (31,6 %);
- раздаточный материал (памятки, листовки и др.) — 82 (26,5 %).

На рисунке 3 представлено процентное распределение ответов по рассматриваемому вопросу.

Таблица 3 — Распределение ответов на седьмой вопрос анкеты «Назовите источники, из которых Вы получаете информацию о первой помощи» (по уровню полученного образования)

Основные источники информации	Образование				Всего $n = 310$	H	p
	ОСО	ПТО	ССО	ВО			
	$n = 11$	$n = 21$	$n = 88$	$n = 190$			
n (%)							
1. Республиканское (местное) телевидение	3 (27,3)	5 (23,8)	20 (22,7)	25 (13,2)	53 (17,1)	5,502	0,139
2. Республиканское (местное) радио	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (6,8)	4 (2,1)	10 (3,2)	5,451	0,142
3. Республиканские газеты и журналы	1 (9,1)	1 (4,8)	3 (3,4)	6 (3,2)	11 (3,5)	1,164	0,762
4. Ближайшее социальное окружение	1 (9,1)	3 (14,3)	19 (21,6)	46 (24,2)	69 (22,3)	2,307	0,511
5. Общеобразовательные форумы в интернете	0 (0,0)	1 (4,8)	13 (14,8)	31 (16,3)	45 (14,5)	3,966	0,265
6. Научно-популярные сайты (порталы) о ПП	0 (0,0)	1 (4,8)	13 (14,8)	34 (17,9)	48 (15,5)	4,723	0,193
7. Социальные сети	1 (9,1)	2 (9,5)	28 (31,8)	58 (30,5)	89 (28,7)	6,546	0,088
8. Учебные пособия «Первая помощь»	1 (9,1)	5 (23,8)	21 (23,9)	61 (32,1)	88 (28,4)	4,395	0,222
9. Средства наглядной агитации	4 (36,4)	8 (38,1)	39 (44,3)	94 (49,5)	145 (46,8)	1,878	0,598
10. Другое	1 (9,1)	0 (0,0)	3 (3,4)	17 (8,9)	21 (6,8)	4,603	0,203

Примечание — В группу «ВО» включены 188 респондентов с высшим образованием и 2 респондента с научно-ориентированным образованием.



Рисунок 3 — Процентное распределение ответов на восьмой вопрос анкеты «Ваше мнение: что, кроме обучающих курсов по оказанию первой помощи, может стать основным источником информации о правилах оказания первой помощи?» (8.1. — Публикация в средствах массовой информации нормативных правовых актов Министерства Здравоохранения Республики Беларусь.)

Ответ 8.9 «Другое» выбрали 10 (3,2 %) респондентов, 8 (80,0 %) из которых заполнили только эту строку при ответе на вопрос, 2 (20,0 %) — совместно с другими вариантами ответов.

Собственные варианты ответов включали: «не знаю» — 3 (30,0 %), «интернет-обучение» — 3 (30,0 %), «публичные меро-

приятия» — 1 (10,0 %), «полноценное практическое обучение на курсах вождения» — 1 (10,0 %), «реклама в соцсетях» — 1 (10,0 %), «размещение информации на последней странице школьных тетрадей» — 1 (10,0 %).

Анализ распределения ответов на восьмой вопрос анкеты по половой принадлежности представлен в таблице 4.

Таблица 4 — Распределение ответов на восьмой вопрос анкеты «Ваше мнение: что, кроме обучающих курсов по оказанию первой помощи, может стать основным источником информации о правилах оказания первой помощи?» (по половой принадлежности)

Основные источники информации	Пол		Всего, n (%)	χ^2	p
	Мужчины	Женщины			
	n (%)				
1. Публикация в СМИ НПА МЗ	43 (16,1)	2 (4,7)	45 (14,5)	3,047	0,060
2. Единое учебное пособие «ПП»	79 (29,6)	19 (44,2)	98 (31,6)	3,651	0,056
3. Справочные пособия, учебники ОБЖ	44 (16,5)	2 (4,7)	46 (14,8)	3,218	0,061
4. Национальный сайт «Первая помощь»	45 (16,9)	11 (25,6)	56 (18,1)	1,906	0,167
5. Печатные материалы в СМИ	31 (11,6)	3 (7,0)	34 (11,0)	0,409	0,597
6. Средства наглядной агитации	109 (40,8)	20 (46,5)	129 (41,6)	0,493	0,483
7. Раздаточный материал	68 (25,5)	14 (32,6)	82 (26,5)	0,957	0,328
8. Интерактивные программы «ПП»	105 (39,3)	21 (48,8)	126 (40,6)	1,389	0,239
9. Другое	9 (3,4)	1 (2,3)	10 (3,2)	0,010	1,000

Примечание — Для сравнения показателей в малых выборках (ответы № 1, 3, 5, 9) использовались критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность Йейтса и точный критерий Фишера.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что выбранные по крите-

рию «пол» респонденты имеют одинаковые мнение о том, что, кроме обучающих курсов

по оказанию ПП, может стать основным источником информации о правилах оказания ПП.

Анализ распределения ответов на восьмой вопрос анкеты по возрасту представлен в таблице 5.

Таблица 5 — Распределение ответов на восьмой вопрос анкеты «Ваше мнение: что, кроме обучающих курсов по оказанию первой помощи, может стать основным источником информации о правилах оказания первой помощи?» (по возрасту)

Основные источники информации	Возраст (лет), n (%)						Всего, n = 310	H	p
	18–24	25–29	30–39	40–49	50–59	60–69			
	n = 23	n = 31	n = 96	n = 72	n = 58	n = 30			
n (%)									
1. Публикация в СМИ НПА МЗ	2 (8,7)	5 (16,1)	18 (18,8)	14 (19,4)	3 (5,2)	3 (10,0)	45 (14,5)	8,037	0,154
2. Единое учебное пособие «Первая помощь»	11 (47,8)	11 (35,5)	29 (30,2)	20 (27,8)	15 (25,9)	12 (40,0)	98 (31,6)	5,435	0,365
3. Справочные пособия, учебники ОБЖ	8 (34,8)	2 (6,5)	13 (13,5)	10 (13,9)	9 (15,5)	4 (13,3)	46 (14,8)	9,190	0,102
4. Национальный сайт «Первая помощь»	4 (17,4)	8 (25,8)	14 (14,6)	13 (18,1)	13 (22,4)	4 (13,3)	56 (18,1)	3,233	0,664
5. Печатные материалы в СМИ	0 (0,0)	2 (6,5)	8 (8,3)	10 (13,9)	10 (17,2)	4 (13,3)	34 (11,0)	7,278	0,201
6. Средства наглядной агитации	7 (30,4)	13 (41,9)	42 (43,8)	30 (41,7)	27 (46,6)	10 (33,3)	129 (41,6)	2,784	0,736
7. Раздаточный материал (памятки, листовки)	6 (26,1)	7 (22,6)	23 (24,0)	21 (29,2)	19 (32,8)	6 (20,0)	82 (26,5)	2,784	0,733
8. Интерактивные программы «Первая помощь»	10 (43,5)	17 (54,8)	48 (50,0)	31 (43,1)	14 (24,1)	6 (20,0)	126 (40,6)	18,114	0,003
9. Другое	1 (4,3)	0 (0,0)	5 (5,2)	2 (2,8)	1 (1,7)	1 (3,3)	10 (3,2)	2,792	0,732

Примечание — В группу «от 60 до 69 лет» включены 28 респондентов в возрасте от 60 до 69 лет, и 2 респондента в возрасте от 70 лет и старше.

При анализе распределения ответов респондентов, в зависимости от возраста, статистически значимая разница между группами ($p = 0,003$) присутствовала только в ответе 8 «Интерактивные программы «Первая помощь» для смартфонов, «умных часов», что было ожидаемым, так как респонденты

в возрасте до 50 лет являются наиболее активным пользователем современных электронных устройств.

Анализ распределения ответов респондентов на восьмой вопрос анкеты в зависимости от уровня полученного ими образования представлен в таблице 6.

Таблица 6 — Распределение ответов на восьмой вопрос анкеты «Ваше мнение: что, кроме обучающих курсов по оказанию первой помощи, может стать основным источником информации о правилах оказания первой помощи?» (по уровню полученного образования)

Основные источники информации	Образование, n (%)				Всего, n = 310	H	p
	ОСО	ПТО	ССО	ВО			
	n = 11	n = 21	n = 88	n = 190			
n (%)							
1. Публикация в СМИ НПА МЗ	4 (36,4)	1 (4,8)	16 (18,2)	24 (12,6)	45 (14,5)	7,314	0,063
2. Единое учебное пособие «Первая помощь»	1 (9,1)	5 (23,8)	30 (34,1)	62 (32,6)	98 (31,6)	3,502	0,320

Окончание табл. 6

Основные источники информации	Образование, n (%)				Всего, n = 310	H	p
	ОСО	ПТО	ССО	ВО			
	n = 11	n = 21	n = 88	n = 190			
n (%)							
3. Справочные пособия, учебники ОБЖ	0 (0,0)	5 (23,8)	19 (21,6)	22 (11,6)	46 (14,8)	8,001	0,046
4. Национальный сайт «Первая помощь»	1 (9,1)	4 (19,0)	14 (15,9)	37 (19,5)	56 (18,1)	1,140	0,768
5. Печатные материалы в СМИ	0 (0,0)	2 (9,5)	5 (5,7)	27 (14,2)	34 (11,0)	5,945	0,114
6. Средства наглядной агитации	5 (45,5)	4 (19,0)	26 (29,5)	94 (49,5)	129 (41,6)	14,527	0,002
7. Раздаточный материал (памятки, листовки)	0 (0,0)	5 (23,8)	17 (19,3)	60 (31,6)	82 (26,5)	8,872	0,031
8. Интерактивные программы «Первая помощь»	2 (18,2)	2 (9,5)	27 (30,7)	95 (50,0)	126 (40,6)	21,176	0,000
9. Другое	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,3)	8 (4,2)	10 (3,2)	1,907	0,592

Примечание — В группу «ВО» включены 188 респондентов с высшим образованием и 2 респондента с научно-ориентированным образованием.

Статистически значимая разница между группами по уровню полученного образования присутствовала в нескольких вариантах ответа. В варианте ответа 3 ($p = 0,046$), значимость справочных пособий и учебников по ОБЖ для развития навыков ПП отметили респонденты с профессионально-техническим и средним специальным образованием.

Средства наглядной агитации как основной источник информации о правилах оказания ПП ($p = 0,002$) предпочитают респонденты с общим средним и высшим образованием. Раздаточный материал ($p = 0,031$) не отметили респонденты с общим средним образованием, а использование интерактивных программ «Первая помощь» для смартфонов, «умных часов» ($p = 0,000$) в большинстве обозначили респонденты с высшим образованием.

На девятый вопрос анкеты «Укажите, пожалуйста, что, по Вашему мнению, будет способствовать повышению информированности населения Республики Беларусь о правилах оказания первой помощи» дали ответ 129 респондентов. Ответы респондентов включали один или несколько вариантов (всего — 157).

Все ответы можно условно разделить на 6 категорий:

1. Доступность качественной информации о ПП в сети Интернет и соцсетях, соз-

дание национального сайта «Первая помощь» — 55 (35,0 %).

2. Введение обязательного практического обучения по месту учебы и работы. Общедоступность курсов по первой помощи — 40 (25,5 %).

3. Активная социальная реклама о важности обучения первой помощи на телевидении, по радио, в печатных изданиях — 33 (21,0 %).

4. Широкое применение средств наглядной агитации (вплоть до размещения информации на последней странице школьных тетрадей и иллюстраций на одноразовой посуде, не режущих глаз) — 15 (9,5 %).

5. Другое (перформансы, публичные мероприятия, проведение специальных выставок, фестивалей, государственная СМС-рассылка) — 7 (4,5 %).

6. Не знаю, не задумывался — 7 (4,5 %).

Заключение. На основании полученных данных анкетирования можно сделать следующие выводы:

1. Для респондентов опрошенной целевой группы основными источниками получения информации о первой помощи являются: средства наглядной агитации (46,8 %), социальные сети (28,7 %), учебные пособия по первой помощи (28,4 %) и ближайшее социальное окружение (22,3 %).

2. По мнению респондентов не только обучающие курсы по оказанию ПП могут стать основным источником информации о правилах оказания ПП, но также весьма значимы средства наглядной агитации (41,6 %), интерактивные программы «Первая помощь» для смартфонов, «умных часов» (40,6 %), единое иллюстрированное учебное пособие «Первая помощь» (31,6 %) и раздаточный материал (памятки, листовки и др.) — (26,5 %).

3. Повышению информированности населения Республики Беларусь о правилах оказания первой помощи будет способствовать доступность качественной информации о первой помощи в сети Интернет и соцсетях, создание национального сайта «Первая помощь» (35,0 %), введение обязательного практического обучения по месту учебы и работы и общедоступность курсов по первой помощи (25,5 %), активная социальная реклама о важности обучения первой помощи на телевидении, по радио, в печатных изда-

ниях 21,0 %), широкое применение средств наглядной агитации (9,5 %).

4. Помимо оптимизации существующей системы обучения ПП, развития механизмов нормативно-правового регулирования оказания ПП и совершенствования системы обучения оказанию ПП, повышению мотивации населения способствует широкое информирование населения о важности оказания ПП, правовых и практических аспектах оказания ПП, существующих возможностях обучения теоретическим основам и практическим навыкам ПП.

5. Приоритетным направлением повышения информированности населения в сфере оказания первой помощи может стать разработка единого национального учебно-методического комплекса «Первая помощь», включающего в себя разноуровневые образовательные программы, учебные пособия, видеоматериалы и средства наглядной агитации.

Список цитированных источников

1. Журавлев, С. В. Первая помощь как фактор снижения смертности пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях / С. В. Журавлев // Скорая мед. помощь. — 2018. — Т. 19, № 2. — С. 34–39.
2. Биркун, А. А. Внегоспитальная остановка сердца: масштаб проблемы и пути ее минимизации в России / А. А. Биркун, Л. И. Дежурный // Соврем. проблемы здравоохранения и мед. статистики. — 2021. — № 1. — С. 407–424.
3. Биркун, А. А. Новости как средство популяризации первой помощи: контент-анализ новостных сообщений о случаях остановки сердца у детей в школах и детских садах России / А. А. Биркун, С. А. Самарин, А. А. Тупотилова // Неотлож. мед. помощь. Журн. им. Н. В. Склифосовского. — 2022. — Т. 11, № 4. — С. 668–675.
4. Станишевский, А. Л. Готовность населения к оказанию первой помощи. Обзор литературы / А. Л. Станишевский // От истоков к достижениям XXI века : сб. науч. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посв. 90-летию БелМАПО, Минск, 7–8 окт. 2021 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. мед. акад. последипломн. образования; редкол.: А. Н. Чуканов [и др.]. — Минск : БелМАПО, 2021. — С. 621–627.

Analysis of the main sources of information of the population about first aid

Stanishevsky A. L.¹, Sokolchik V. N.¹, Timoshuk A. L.²

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus;

²State Institute for Advanced Studies and Retraining in the Field of Gas Supply «GAZ-INSTITUT», Minsk, Republic of Belarus

Popularization of first aid in the media contributes to its availability and quality. To increase the motivation, it is necessary to widely inform the population about the importance of first aid, explain the problems of law enforcement in a first aid situation, and popularize opportunities for teaching theoretical and practical first aid skills to the general population.

The article presents an analysis of data from an anonymous survey on the knowledge and skills of first aid, on the basis of which the main sources of information the population about first aid are considered, and priority ways to increase public awareness on the issues under consideration are proposed.

Keywords: awareness, information source, first aid, training, survey.

Поступила 26.06.2023

УДК 616-002.5:579.873.21:577.21(476)

ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕНИЯ КЛАСТЕРА BEIJING B0/W148 *M. TUBERCULOSIS* НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ЗА ДЕСЯТИЛЕТНИЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ (2012–2021 гг.)

Суркова Л. К., Слизень В. В., Иванова А. Л.

Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр туберкулезологии и фтизиатрии»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проведено исследование 474 клинических изолятов *M. tuberculosis* (МБТ), полученных из образцов мокроты пациентов с активным туберкулезом, постоянных жителей Республики Беларусь в период с 2012 по 2021 г.

Принадлежность штаммов *M. tuberculosis* к генетическому семейству Beijing кластерам B0/W148 и 94-32 определяли на основе характерных специфических молекулярных маркеров с помощью мультиплексной ПЦР-РВ и стандартной ПЦР с праймерами NS1, RV2665R, W139F2.

Установлено, что циркулирующая на территории Республики Беларусь популяция *M. tuberculosis* относится к различным генетическим семействам с доминированием штаммов генетического семейства Beijing, на долю которого приходилось от 64,93 % (2012–2013 гг.) до 67,08 % (2020–2021 гг.).

В структуре семейства Beijing *M. tuberculosis* всех клинических изолятов доля штаммов кластера B0/W148 Beijing возросла с 56,0 % в 2012–2013 гг. до 67,59 % в 2016–2018 гг. и осталась неизменной на прежнем уровне в период пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.) — 67,59 %.

Ключевые слова: *M. tuberculosis*, генетическое семейство Beijing, кластер B0/W148, динамика распространения.

Введение. В последние годы в Республике Беларусь на фоне снижения заболеваемости туберкулезом населения и смертности от него продолжает сохранять актуальность проблема множественно и широко лекарственно устойчивого туберкулеза (МЛУ/ШЛУ). По данным статистической отчетности за 2022 г. МЛУ-ТБ среди впервые выявленных пациентов составлял 35,5 %, среди ранее леченных пациентов — 60,0 %, при этом было зарегистрировано 572 и 181 случаев МЛУ-ТБ среди впервые выявленных и ранее леченных пациентов соответственно. В

Беларуси доля ШЛУ-ТБ в 2022 г. в структуре лекарственно-устойчивого ТБ среди впервые выявленных пациентов составляла 10,8 % (2019 — 17,1 %), среди ранее леченных — 26,5 % (в 2019 — 49,8 %), при этом за последнее время произошло перераспределение структуры устойчивости МБТ в сторону увеличения доли пре-ШЛУ МБТ с устойчивостью к фторхинолонам (2019 — 9,4 %, 2022 — 18,4 % (впервые выявленные пациенты), 2019 — 13,5 %, 2022 — 33,7 % (ранее леченные)), что диктует необходимость выявления генотипов и подтипов *M. tuberculosis*

с МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ, получающих эпидемическое распространение.

Многочисленные исследования, проведенные за последнее время, показали, что в структуре популяции МБТ в России преобладают штаммы генетического семейства Beijing (от 50 до 80 %), для которых доказана высокая степень ассоциации с множественной лекарственной устойчивостью [1, 2]. Проведенный в 2018–2019 гг. в Республике Беларусь скрининг МБТ генотипа Beijing свидетельствует о доминировании этого генотипа среди изолятов МБТ: на его долю приходилось $61,7 \pm 7,1$ % изолятов МБТ, выделяемых от пациентов с впервые выявленным ТБ. Циркуляция данного генотипа зарегистрирована в Минской, Могилевской, Гомельской, Гродненской областях ($51,85 \pm 9,62$, $66,27 \pm 10,38$, $85,71 \pm 15,93$, $55 \pm 23,28$ % изолятов соответственно) с преобладанием в Могилевской и Гомельской областях ($p < 0,05$) [3]. Микобактерии генотипа Beijing неоднородны, и среди них выделяют древние и современные линии. К современной линии относятся активно распространяющиеся в странах постсоветского пространства подтипы генотипа Beijing: B0/W148 и 94–32 (среднеазиатский/российский клон) [1, 2]. Наиболее распространенный кластер B0/W148 считается наиболее «успешным» клоном генотипа Beijing с территориально-ассоциированным характером распределения [1, 3].

Изучение частоты и динамики распространения кластера B0/W148 генетического семейства Beijing *M. tuberculosis* в Беларуси является актуальным для выявления региональных клинико-эпидемиологических особенностей туберкулеза, вызываемого им, и разработки программ контроля и снижения заболеваемости туберкулезом.

Цель работы — изучить динамику распространения кластера B0/W148 генетического семейства Beijing *M. tuberculosis* на территории Республики Беларусь за десятилетний период наблюдения (2012–2021 гг.).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов генотипирования клинических изолятов *M. tuberculosis*, полученных из образцов мокроты 474 пациентов с активным туберкулезом (мужчин — 349 (73,62 %), женщин — 125 (26,37 %), постоянных жителей Республики Беларусь за

три сравнимых периода 2012–2013 гг. ($n = 77$ штаммов *M. tuberculosis*), 2016–2018 гг. ($n = 236$ штаммов *M. tuberculosis*) и 2020–2021 гг. ($n = 161$ штамм *M. tuberculosis*).

Пациенты проходили лечение в клинике РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии в разные годы в период с 2012 по 2021 г. Возраст пациентов составил от 16 до 85 лет.

С впервые выявленным туберкулезом было 246 пациентов, с рецидивами — 86, после первого неэффективного лечения — 22, после повторного неэффективного лечения — 49, после перерыва — 10, переведено из других категорий — 6, отрыв от лечения — 2, прибывших — 2, неудача в лечении — 2 пациента. Ко-инфекция ВИЧ выявлена у 37 пациентов с туберкулезом.

Клинические формы туберкулеза органов дыхания были представлены преимущественно инфильтративным туберкулезом — 72,1 % (342/474). Фиброзно-кавернозный туберкулез был у 7,59 % (36/474), диссеминированный — у 8,86 % (42/474), очаговый туберкулез и туберкулома — у 6,1 % (29/474), казеозная пневмония — у 1,8 % (9/474), внелегочные формы туберкулеза — у 3,37 % (16/474) пациентов.

Идентификацию и выделение чистых культур *M. tuberculosis* проводили в Республиканской референс-лаборатории согласно руководству по лабораторной диагностике туберкулеза.

Выделение ДНК. ДНК микобактерий экстрагировали путем нагревания суспензии МБТ при 98 °С — 20 мин в 5%-м Chelex-100 и 1xTAE буфере с последующим центрифугированием 13 000 g — 20 мин.

Определение МБТ генотипа Beijing и подтипа B0/W148. С помощью ранее описанного метода мультиплексной ПЦР в реальном времени с парными гидролизными зондами [3] идентифицировали МБТ генотипа Beijing. Для выявления МБТ, принадлежащих к генотипу Beijing подтипу B0/W148, использовали экспресс-метод мультиплексный ПЦР в реальном времени, идентифицирующий этот подтип по мутации gca95gcg в гене *var12a* (*Rv1720c*) [4].

Определение лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* проводили с помощью метода абсолютных концентраций на питательной среде Левенштейна — Йенсена и в автоматизированной системе Bactec

MGIT960 (Vecton Dickinson, США) и молекулярно-генетическими методами (тест Xpert MTB/Rif, Cepheid) и методом гибридизации с линейными зондами (тест-система GenoType MTBDRplus, GenoType MTBsl, Hain LifeScience, Германия).

В исследуемой выборке изолятов выявлены штаммы МЛУ — 105, пре-ШЛУ — 144, ШЛУ — 154, монорезистентные — 3, полирезистентные — 4, лекарственно-чувствительные штаммы — 64.

Для изучения динамики распространения кластера B0/W148 генетического семейства Beijing *M. tuberculosis* выделены 4 группы: I группу составили пациенты, из клинических изолятов которых выделены *M. tuberculosis* кластера B0/W148 — 208 пациентов; II группа включала 89 пациентов с выделением других клонов Beijing; III группу составили 18 пациентов с выделением клона Beijing 94–32; IV группа включала 159 пациентов с выделением дру-

гих генотипов, не относящихся к семейству Beijing. При анализе материалов использовали данные Республиканского регистра «Туберкулез».

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Excel, Statistica 10.0. Для сравнения достоверности полученных данных использовали критерии χ^2 Пирсона, метод доверительных интервалов. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При изучении динамики распространения *M. tuberculosis* кластера B0/W148 генетического семейства Beijing за 10-летний период наблюдения (2012–2021 гг.) установлено, что на территории Беларуси в исследуемых популяциях постоянно доминировали представители генетического семейства Beijing, на долю которых приходилось 66,45 % (315/474) всех изолятов *M. tuberculosis* (таблица).

Таблица — Распространение *M. tuberculosis* генетического семейства Beijing и его кластера B0/W148 в Республике Беларусь за десятилетний период наблюдения (2012–2021 гг.)

Параметр	Штамм <i>M. tuberculosis</i>	Генотип Beijing		В том числе						Генотип Не-Beijing	
				Кластер B0/W148		Кластер 94–32		Другие подтипы			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2012–2013 гг.	77	50	64,93	28	56,0	—	—	22	44,0	27	35,06
2016–2018 гг.	236	157	66,52	107	68,15	18	11,46	32	20,38	79	33,47
2020–2021 гг.	161	108	67,08	73	67,59	—	—	35	32,40	53	32,91
Всего	474	315	66,45	208	66,03	18	5,71	89	28,25	159	33,54
χ^2, p_{1-2}	—	$\chi^2 = 0,066, p = 0,798$		$\chi^2 = 2,469, p = 0,117$		—		$\chi^2 = 10,971, p < 0,001$		$\chi^2 = 1,992, p = 0,159$	
χ^2, p_{1-3}	—	$\chi^2 = 0,107, p = 0,744$		$\chi^2 = 1,992, p = 0,159$		—		$\chi^2 = 1,992, p = 0,159$		$\chi^2 = 0,107, p = 0,744$	
χ^2, p_{2-3}	—	$\chi^2 = 0,013, p = 0,909$		$\chi^2 = 0,009, p = 0,924$		—		$\chi^2 = 4,898, p = 0,027$		$\chi^2 = 0,013, p = 0,909$	

Доля генетического семейства Beijing за 10-летний период наблюдения имела тенденцию к росту с 64,93 % в 2012–2013 гг. до 67,08 % в 2020–2021 гг. ($p > 0,05$). Частота встречаемости других генотипов (не-Beijing) за сравниваемые периоды практически характеризовалась незначительной динамикой в сторону снижения и составила 33,54 % (159/474), что значительно выше встречаемости редких генотипов в отдельных регионах России и Европы.

Доля кластера B0/W148 в структуре генетического семейства Beijing составила 66,03 % (95% ДИ: 60,8–71,3). В 2012–2013 гг. удельный вес штаммов кластера B0/W148 среди штаммов генетического семейства Beijing составил 56,0 % (95% ДИ: 42,2–69,8), в период с 2016 по 2018 г. наметилась тенденция к увеличению удельного веса встречаемости B0/W148 до 68,15 % (95% ДИ: 60,9–75,4). Доля другого клона семейства Beijing кластера 94–32 составила только

5,71 %, что ниже встречаемости этого кластера в России [2].

В 2020–2021 гг. в годы пандемии доля кластера B0/W148 в структуре генотипа Beijing оставалась практически на прежнем уровне 67,59 %. На другие генотипы (не-Beijing) приходилось 32,91 % выделенных штаммов *M. tuberculosis*.

Популяция штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующая на территории Беларуси, характеризовалась гетерогенностью, значительную долю всех клинических изолятов составляют штаммы генетического семейства Beijing, удельный вес кластера B0/W148 являлся до-

минирующим и имел тенденцию к росту со стабилизацией в период пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.).

Кроме кластера B0/W148 генетического семейства Beijing, в этиологической структуре туберкулеза играют определенную роль другие клоны семейства Beijing и другие генотипы, не относящиеся к Beijing.

Установлено, что во всех областях и в г. Минске доминируют в клинических изолятах штаммы кластера B0/W148 генетического семейства Beijing, давая значительные колебания от 36,23 % в Минской до 65,85 % в Гродненской области (рисунок 1).

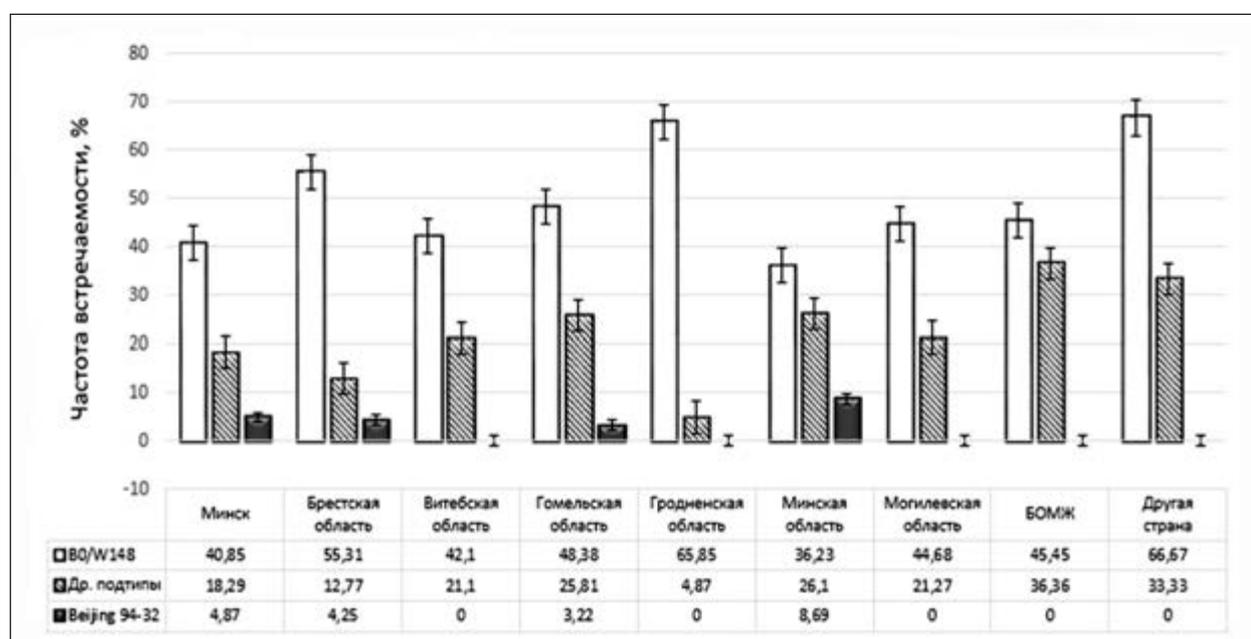


Рисунок 1 — Частота встречаемости кластера B0/W148 генотипа Beijing *M. tuberculosis* в разных регионах Республики Беларусь за период 2012–2021 гг.* (* Нет сведений $n = 23$ пациента.)

Удельный вес выделения кластера B0/W148 Beijing из клинических образцов пациентов жителей г. Минска составил 40,85 % (95% ДИ: 33,3–48,4), что значительно выше, чем в областях, за исключением Брестской и Гродненской областей, где отмечается высокий удельный вес выделенных B0/W148 генетического семейства Beijing (соответственно 55,31 и 65,85 %).

Зарегистрирован высокий удельный вес выделения кластера B0/W148 Beijing среди лиц без определенного места жительства по сравнению с выделением генотипа не-Beijing у данной категории лиц (45,45 и 18,18 % соответственно). Кластер Beijing 94–32 выде-

лся в единичных случаях в Брестской, Гомельской областях, чаще в г. Минске и Минской области.

На территории всех областей и г. Минска циркулируют другие генетические варианты *M. tuberculosis*, не относящиеся к семейству Beijing, доля которых в общей популяции *M. tuberculosis* отличалась значительной вариабельностью от максимальных значений в Витебской области (36,84 %) до минимальных в Брестской области (27,66 %).

На рисунке 2 представлена частота встречаемости генотипа не-Beijing *M. tuberculosis* в разных регионах Беларуси за период 2012–2021 гг.

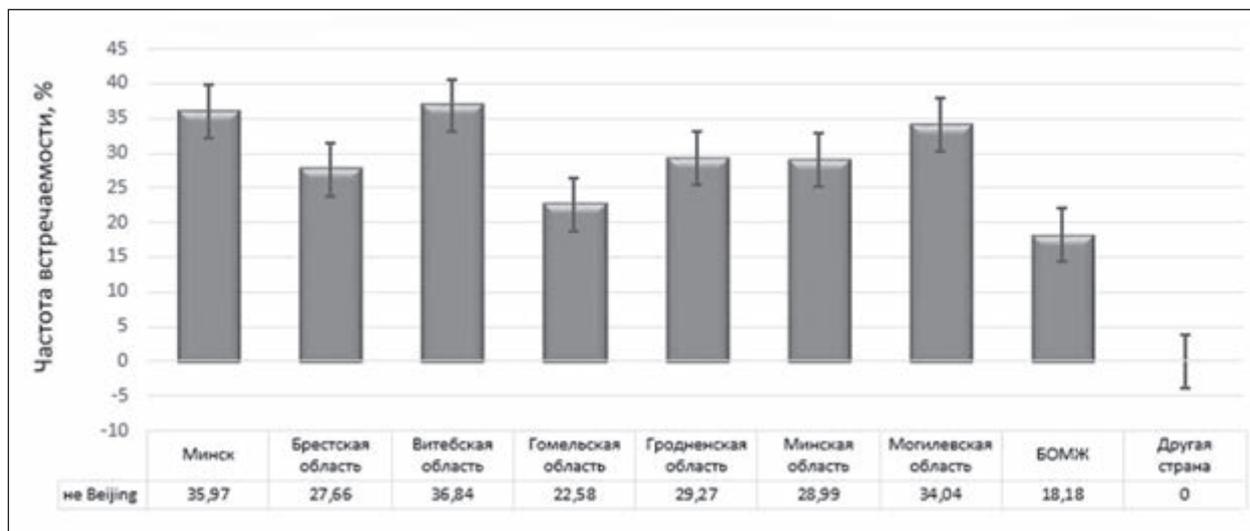


Рисунок 2 — Частота встречаемости генотипа не-Beijing *M. tuberculosis* в разных регионах Республики Беларусь за период 2012–2021 гг.* (* Нет сведений $n = 16$ пациентов.)

Структура популяции *M. tuberculosis* в Беларуси имеет свои особенности. В нашем исследовании выявлено генетическое разнообразие штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих на территории страны с доминированием в популяции *M. tuberculosis* генотипа Beijing. Произошли определенные сдвиги в частоте встречаемого генотипа Beijing в период наблюдения с 2012 по 2021 г., которая возросла с 64,93 % в 2012 г. до 67,08 % в 2021 г. Наблюдается значительное распространение генотипа Beijing в г. Минске и во всех регионах страны.

Известно, что штаммы генотипа Beijing *M. tuberculosis* ассоциированы с лекарственной устойчивостью, утяжелением течения туберкулеза и активацией эпидемического процесса [2, 4].

Установлена генетическая неоднородность генотипа Beijing. Выявлено две современные сублинии Beijing (B0/W148 и кластер 94–32). Удельный вес кластера B0/W148 в структуре генотипа Beijing *M. tuberculosis* составил в среднем 66,03 %, причем наблюдается тенденция к росту его встречаемости с 2012 г. и стабилизация в последние годы.

Кластер B0/W148 характеризуется высоким уровнем патогенности, вирулентности, высокой трансмиссивностью и быстротой формирования лекарственной устойчивости к противотуберкулезным лекарственным средствам [1, 2, 5, 6].

В настоящее время отсутствуют достоверные сведения о происхождении клона B0/W148, по существующей гипотезе предполагают, что данный вариант возник в Сибири.

Что касается кластера 94–32 генотипа Beijing, то небольшой размер выборки не позволяет сделать вывод в отношении его клинико-эпидемиологического значения и требует дальнейшего наблюдения. Высокий уровень распространенности генотипа Beijing его клона B0/W148 в Республике Беларусь согласуется с данными встречаемости этих генетических вариантов в различных регионах России (Сибирь, Северо-Запад России, Урал, Дальний Восток) [2] и свидетельствует о глобальном распространении этих генетических вариантов как на территории России, так и бывших Союзных республик.

На долю туберкулеза, вызванного генотипами *M. tuberculosis*, не относящихся к Beijing, приходится 33,34 %. Это объединенная группа редких генотипов, клиническая и эпидемиологическая значимость их требует дальнейшего изучения. Неблагоприятная эпидемическая ситуация по туберкулезу с МЛУ в Беларуси связана в определенной степени с доминированием эпидемического клона B0/W148 генотипа Beijing в генетической структуре популяции *M. tuberculosis*.

Полученные в последнее время данные свидетельствуют, что штаммы кластера B0/W148 семейства Beijing демонстрируют

различный спектр вирулентности. Недавно были обнаружены два кластера МЛУ древней сублинии Beijing, из которых кластер 14717-15 характеризуется крайне высокой летальностью по сравнению с B0/W148 и генотипами не-Beijing [7].

Углубленное изучение генетической структуры *M. tuberculosis*, постоянный мониторинг за существующими и вновь появившимися генетическими вариантами, ассоциированными с лекарственной устойчивостью, являются важными для проведения персонализированного лечения туберкулеза не только с учетом лекарственной устойчивости, но и с вирулентностью *M. tuberculosis*.

Заключение. Кластер B0/W148 семейства Beijing *M. tuberculosis* широко распространен на территории Республики Бела-

рус, доля штаммов которого в структуре генетического семейства Beijing имеет тенденцию к неуклонному росту и составляет 66,03 %. В Беларуси является актуальным детекция различных генотипов *M. tuberculosis* с оценкой встречаемости и динамики распространения генетических вариантов *M. tuberculosis* в различных регионах с целью прогнозирования распространения МЛУ/ШЛУ-ТБ на различных территориях и определения их клинико-эпидемиологической значимости.

Полученные данные свидетельствуют об особенностях распространения и резервуаре туберкулезной инфекции в Беларуси за счет циркуляции среди популяции *M. tuberculosis* клона B0/W148, играющего ключевую роль в развитии МЛУ-ТБ.

Список цитированных источников

1. Evolutionary history and global spread of the Mycobacterium tuberculosis Beijing lineage / M. Merker [et al.] // Nat Genet. — 2015. — Vol. 47 (3). — P. 242–249. DOI: 10.1038/ng.3195.
2. Prevalence of the epidemic variants of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype across Russian regions / I. Mokrousov [et al.] // European Respiratory J. — 2021. — Vol. 58. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA1723.
3. Распространенность эпидемического генотипа Beijing и его подтипа B0/W148 *Mycobacterium tuberculosis* на территории Республики Беларусь / В. В. Слипень [и др.] // Здравоохранение. — 2019. — № 9. — С. 62–70.
4. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза, вызываемого *Mycobacterium tuberculosis* подтипа B0/W148 генетического семейства Beijing / В. В. Слипень [и др.] // БГМУ — в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. — Минск, 2022. — Вып. 12. — Т. 1. — С. 318–324.
5. Исходы заболевания туберкулезом в зависимости от генотипа *Mycobacterium tuberculosis* / О. А. Пасечник [и др.] // Инфекция и иммунитет — 2019. — Т. 9, № 3–4. — С. 531–538.
6. Вирулентность Mycobacterium tuberculosis генотипа Beijing в условиях in vivo / Ю. А. Беспярых [и др.] // Инфекция и иммунитет — 2019. — Т. 9, № 1. — С. 173–182.
7. Impact of pathobiological diversity of Mycobacterium tuberculosis on clinical features and lethal outcome of tuberculosis / I. Mokrousov [et al.] // BMC Microbiology. — 2022. — Vol. 22 (1). DOI: 10.1186/s12866-022-02461-w.

Dynamics of distribution of the beijing b0/w148 M.Tuberculosis cluster on the territory of the republic of belarus over a 10-year observation period (2012–2021)

Surkova L. K., Slizen V. V., Ivanova A. L.

*Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis,
Minsk, Republic of Belarus*

A study was made of 474 clinical isolates of MBT obtained from sputum samples of patients with active tuberculosis, permanent residents of the Republic of Belarus in the period from 2012 to 2021.

M. tuberculosis strains belonging to the Beijing genetic family of clusters B0/W148 and 94–32 were determined based on characteristic specific molecular markers using multiplex RT-PCR and standard PCR with primers NS1, RV2665R, W139F2.

It has been established that the population of *M. tuberculosis* circulating on the territory of the republic belongs to various genetic families with the dominance of strains of the Beijing genetic family, which accounted for from 64.93 % (2012–2013) to 67.08 % (2020–2021).).

In the structure of the Beijing *M. tuberculosis* family of all clinical isolates, the proportion of B0/W148 Beijing cluster strains increased from 56.0 % in 2012–2013 to 56.0 %. up to 67.59 % in 2016–2018 and remained unchanged at the same level during the COVID-19 pandemic (2020–2021) — 67.59 %.

Keywords: *M. tuberculosis*, Beijing genetic family, B0/W148 cluster, distribution dynamics.

Поступила 02.06.2023

УДК [613.3:616.6]+614.777

СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО НА ТЕРРИТОРИЯХ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ОБЩЕЙ МИНЕРАЛИЗАЦИИ И ОБЩЕЙ ЖЕСТКОСТИ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ

Суровец Т. З.

*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В статье представлены результаты сравнения показателей заболеваемости взрослого населения, проживающего на территориях с различным уровнем общей минерализации и общей жесткости питьевой воды, подаваемой централизованными системами питьевого водоснабжения. Сравнение показателей заболеваемости проводили на территории с низкими (Ганцевичский и Каменецкий районы Брестской области), высокими (Чашникский и Шарковщинский районах Витебской области) и средними (Мядельский район Минской области) уровнями минерализации и жесткости питьевой воды. Установлены статистически значимые отличия для общей заболеваемости болезнями системы кровообращения, мочеполовой систем, в том числе болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, стенокардией, ишемической болезнью сердца, мочекаменной болезнью, на территориях с высокими и низкими уровнями общей минерализации и жесткости питьевой воды ($p < 0,01$).

Ключевые слова: заболеваемость, питьевая вода, общая минерализация, общая жесткость.

Введение. Питьевая вода является одним из важнейших факторов среды обитания, ее качество во многом определяет уровень санитарно-эпидемиологического благополучия территории. При этом результаты научных исследований свидетельствуют, что питьевая вода должна быть не только безопасной, но и физиологически полноценной, с определенным соотношением в ней макро- и микроэлементов [1].

Гигиеническая значимость общей минерализации питьевой воды в большей степени зависит от состава и количественного соотношения в ней отдельных элементов, среди которых необходимо, прежде всего, отметить ионы кальция и магния [2–4]. Измененный минеральный состав воды оказывает негативное влияние на механизмы гомеостаза, обмен веществ и воды в организме, что связано с вымыванием внутри- и

внутриклеточных ионов из биологических жидкостей, их отрицательным балансом. Опубликованные данные свидетельствуют о влиянии употребления питьевой воды с избыточным или недостаточным содержанием ионов кальция и магния на развитие заболеваний со стороны сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем и обмена веществ, однако зачастую они разносторонние [5, 6].

Ввиду того, что в Республике Беларусь встречаются территории с различным минеральным составом питьевых вод [7], изучение заболеваемости населения в регионах с высокими и низкими уровнями общей минерализации и жесткости питьевой воды как контролируемого показателя эффективности мероприятий по управлению рисками здоровью представлялось весьма актуальным.

Цель работы — сравнить показатели заболеваемости взрослого населения, проживающего на территориях с различным уровнем общей минерализации и общей жесткости питьевой воды.

Материалы и методы. Исследования выполнялись в рамках задания 02.01 «Разработать и внедрить гигиенические требования к устройствам водоочистки и водоподготовки с учетом их влияния на минеральный состав воды» ОНТП «Здоровье и среда обитания». Для изучения заболеваемости на пилотных территориях проведена выкопировка данных заболеваемости с 2010 по 2019 г. взрослого населения Брестской области (УЗ «Ганцевичская центральная районная больница», УЗ «Каменецкая центральная районная больница»), Витебской области (УЗ «Шарковщинская центральная районная больница», УЗ «Новолукомльская центральная районная больница») и Минской области (УЗ «Мядельская центральная районная больница») из формы 1-заболеваемость статистической отчетности Министерства здравоохранения Республики Беларусь по числу всех случаев заболеваний, в том числе установленным впервые в жизни, зарегистрированных у лиц в возрасте 18 лет и старше и у лиц старше трудоспособного возраста. Учитывались все случаи заболеваний по МКБ-10 (A00-T98), некоторые инфекционные и паразитарные болезни (A00-B99), новообразования (C00-D98), болезни эндокринной системы,

расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E89), болезни системы кровообращения (I00-I99), болезни органов пищеварения (K00-K92), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99), болезни мочеполовой системы (N00-N99). Дополнительно проведена выкопировка по отдельным классам заболеваний внутри классов.

Расчет показателя общей заболеваемости проводился как отношение числа всех заболеваний, выявленных в данном году, к среднегодовой численности населения, умноженное на 100 000. Для расчета использовали данные о среднегодовой численности населения из ежегодных статистических сборников Национального статистического комитета Республики Беларусь.

Обработка данных проводилась общепринятыми методами с использованием статистических программ MS Excel, STATISTICA 13 (лицензия № AXA811I525627ARCN2ACD-M). Нормальность распределения признаков в изучаемых группах определяли с помощью критериев Колмогорова – Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро – Уилка. Анализ статистической значимости межгрупповых различий количественных признаков проводили с помощью *U*-критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Ранее нами по результатам изучения и гигиенической оценки состава питьевых вод, подаваемых населению Республики Беларусь, были выбраны базовые точки на пилотных территориях для проведения дальнейших эпидемиологических исследований в Брестской области (Ганцевичский и Каменецкий районы для изучения влияния вод низкой степени минерализации и жесткости), Витебской области (Чашникский и Шарковщинский районы для изучения влияния вод высокого уровня минерализации и жесткости) и Минской области (Мядельский район для сравнения) [7].

Проводили сравнение показателей заболеваемости в Ганцевичском и Каменецком районах Брестской области (территорий с низкими уровнями минерализации и жесткости питьевой воды), Чашникском и Шарковщинском районах Витебской области

(территорий с высокими уровнями минерализации и жесткости питьевой воды) и Мядельского района Минской области (территории со средним уровнем минерализации и жесткости питьевой воды).

Сравниваемые районы сопоставимы по площади территории, численности и плотности населения, для них характерно равномерное распределение числа лиц трудоспособного и старше трудоспособного возраста (как наиболее представительной группы в проявлении хронических заболеваний в общей структуре численности населения).

Проведенный анализ показал, что значения уровней общей минерализации и жесткости питьевой воды выше на территориях Чашникского и Шарковщинского районов Витебской области, ниже на территориях Ганцевичского и Каменецкого районов Брестской области по сравнению с Мядельским районом Минской области ($p < 0,001$). Статистически значимо отличаются между собой значения уровней общей минерализации и жесткости питьевой воды и на территориях с высокими и низкими уровнями изучаемых показателей ($p < 0,001$) (таблица 1).

Таблица 1 — Результаты сравнения уровней общей минерализации и жесткости питьевой воды на изучаемых территориях

Уровень	Район	Общая минерализация			Общая жесткость		
		<i>U</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
Высокий, средний	Шарковщинский, Мядельский	2546,0	-5,59	<0,001	38,0	-11,89	<0,001
Высокий, средний	Чашникский, Мядельский	1194,5	-14,47	<0,001	9187,5	-6,74	<0,001
Низкий, средний	Каменецкий, Мядельский	7470,5	-0,89	0,371	4810,5	-5,46	<0,001
Низкий, средний	Ганцевичский, Мядельский	2230,5	-7,22	<0,001	498,5	-11,23	<0,001
Низкий, высокий	Каменецкий, Шарковщинский	3101,0	-5,76	<0,001	507,5	-11,36	<0,001
Низкий, высокий	Каменецкий, Чашникский	4439,5	-12,89	<0,001	7601,0	-10,19	<0,001
Низкий, высокий	Ганцевичский, Шарковщинский	1114,0	-8,14	<0,001	0,0	-11,44	<0,001
Низкий, высокий	Ганцевичский, Чашникский	1725,0	-12,55	<0,001	475,5	-13,93	<0,001

Поскольку в доступной научной литературе наиболее часто встречаются данные о влиянии употребления питьевой воды с избыточным или недостаточным содержанием ионов кальция и магния на развитие заболеваний со стороны сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем (как основные органы-мишени), дополнительно проведено сравнение по отдельным классам заболеваний внутри данных классов. Результаты сравнения показателей общей заболеваемости представлены в таблице 2.

Результаты проведенного анализа показывают, что заболеваемость стенокардией, болезнями мочеполовой системы, костно-

мышечной системы и соединительной ткани, артрозами, мочекаменной болезнью на территориях с высокими уровнями минерализации и жесткости питьевой воды (Чашникский и Шарковщинский районы) ($p < 0,001$), болезнями системы кровообращения, болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, ишемической болезнью сердца, болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани на территориях с низкими уровнями минерализации и жесткости питьевой воды (Ганцевичский и Каменецкий районы) ($p < 0,05$), отличаются от аналогичных показателей заболеваемости на территории Мядельского района Минской области.

При сравнении показателей заболеваемости на территориях с низкими и высокими уровнями изучаемых компонентов в питьевой воде установлено наибольшее число статистически значимых отличий для болезней

системы кровообращения, мочеполовой системы, в том числе болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, стенокардией, ишемической болезнью сердца, мочекаменной болезнью ($p < 0,01$).

Таблица 2 — Результаты сравнения показателей общей заболеваемости на изучаемых территориях

Класс болезней	Уровень											
	Высокий, средний						Низкий, средний					
	Шарковщинский, Мядельский			Чашникский, Мядель			Каменецкий, Мядельский			Ганцевичский, Мядельский		
	U	Z	p	U	Z	p	U	Z	p	U	Z	p
A00-T98	0,0	3,74	0,000	0,0	3,74	0,000	0,0	-3,74	0,000	35,0	-1,10	0,273
A00-B99	26,0	-1,78	0,076	18,0	2,38	0,017	33,0	-1,25	0,212	13,0	2,76	0,006
C00-D48	0,0	3,74	0,000	0,0	3,74	0,000	0,0	-3,74	0,000	6,0	-3,29	0,001
E00-E89	1,0	3,67	0,000	27,0	-1,70	0,089	0,0	-3,74	0,000	27,0	-1,70	0,089
I00-I99	29,0	1,55	0,121	26,0	1,78	0,076	13,0	-2,76	0,006	22,0	2,08	0,038
I10-I13	30,0	-1,47	0,140	30,0	-1,47	0,140	0,0	-3,74	0,000	42,0	-0,57	0,571
I20-I25	30,0	1,47	0,140	30,0	1,47	0,140	0,0	3,74	0,000	11,0	2,91	0,004
I20	0,0	-3,74	0,000	0,0	-3,74	0,000	24,0	1,93	0,054	30,0	-1,47	0,140
K00-K92	33,0	-1,25	0,212	0,0	3,74	0,000	0,0	-3,74	0,000	34,0	-1,17	0,241
M00-M99	0,0	3,74	0,000	0,0	3,74	0,000	0,0	-3,74	0,000	2,0	-3,59	0,000
M15-M19	28,0	-1,63	0,104	1,0	3,67	0,000	6,0	-3,29	0,001	50,0	0,04	0,970
N00-N99	1,0	3,67	0,000	0,0	3,74	0,000	42,0	-0,57	0,571	26,0	1,78	0,076
N20-N23	35,0	1,10	0,273	5,0	3,36	0,001	48,0	-0,11	0,910	30,0	-1,47	0,140

Уровень												
Низкий, высокий												
Каменецкий, Шарковщинский			Каменецкий, Чашникский			Ганцевичский, Шарковщинский			Ганцевичский, Чашникский			
U	Z	p	U	Z	p	U	Z	p	U	Z	p	
0,0	-3,74	0,000	0,0	-3,74	0,000	17,0	2,46	0,014	33,0	1,25	0,212	
8,0	-3,14	0,002	50,0	0,04	0,970	25,0	1,85	0,064	1,0	3,67	0,000	
0,0	3,74	0,000	0,0	3,74	0,000	0,0	3,74	0,000	0,0	3,74	0,000	
18,0	-2,38	0,017	0,0	-3,74	0,000	3,0	3,52	0,000	9,0	-3,06	0,002	
28,0	-1,63	0,104	27,0	-1,70	0,089	13,0	2,76	0,006	12,0	2,83	0,005	
0,0	-3,74	0,000	0,0	-3,74	0,000	31,0	-1,40	0,162	12,0	-2,83	0,005	
0,0	3,74	0,000	0,0	3,74	0,000	0,0	3,74	0,000	0,0	3,74	0,000	
11,0	-2,91	0,004	0,0	-3,74	0,000	12,0	-2,83	0,005	3,0	-3,52	0,000	
0,0	-3,74	0,000	25,0	-1,85	0,064	28,0	-1,63	0,104	34,0	1,17	0,241	
13,0	-2,76	0,006	24,0	1,93	0,054	41,0	0,64	0,521	13,0	2,76	0,006	
0,0	-3,74	0,000	27,0	1,70	0,089	23,0	-2,00	0,045	0,0	3,74	0,000	
41,0	0,64	0,521	8,0	3,14	0,002	0,0	3,74	0,000	0,0	3,74	0,000	
25,0	1,85	0,064	1,0	3,67	0,000	45,0	-0,34	0,734	13,0	2,76	0,006	

Примечание — A00-T98 — все классы болезней; A00-B99 — некоторые инфекционные и паразитарные болезни; C00-D48 — новообразования; E00-E89 — болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ; I00-I99 — болезни системы кровообращения; I10-I13 — болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением; I20-I25 — ишемическая болезнь сердца; I20 — стенокардия; K00-K92 — болезни органов пищеварения; M00-M99 — болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани; M15-M19 — артрозы; N00-N99 — болезни мочеполовой системы; N20-N23 — мочекаменная болезнь.

Заключение. Результаты исследований свидетельствуют, что уровни общей минерализации и жесткости питьевой воды, подаваемой населению Ганцевичского и Каменецкого районов Брестской области, ниже, а населению Чашникского и Шарковщинского районов Витебской области выше, по сравнению с аналогичными показателями Мядельского района Минской области (территории со средними значениями изучаемых

показателей) ($p < 0,001$). Отличия для общей заболеваемости болезнями системы кровообращения, мочеполовой систем, в том числе болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, стенокардией, ишемической болезнью сердца, мочекаменной болезнью, на территориях с высокими и низкими уровнями общей минерализации и жесткости питьевой воды статистически значимы ($p < 0,01$).

Список цитированных источников

1. Nutrients in drinking-water. — Geneva : WHO. — 2005. — 210 p.
2. Оценка питьевых вод, потребляемых населением Республики Беларусь, по макро- и микроэлементному составу / Е. В. Дроздова [и др.] // Медицина труда и экология человека. — 2017. — № 1. — С. 44–49.
3. Некоторые аспекты биологического влияния дистиллированной воды / Ю. А. Рахманин [и др.] // Гигиена и санитария. — 1989. — № 3. — С. 92–93.
4. Calcium and Magnesium in Drinking-water: Public health significance. — Geneva : WHO, 2009. — 194 p.
5. Влияние питьевой воды с различным уровнем минерализации на показатели крови и мочи крыс при долгосрочной экспозиции / Е. В. Дроздова [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.), Г. Е. Косяченко (зам. гл. ред.) [и др.]. — Минск : Изд. Центр БГУ, 2021. — Вып. 31. — С. 14–22.
6. Экспериментальные исследования *in vivo* по изучению влияния на здоровье питьевой воды с различным уровнем общей минерализации и минеральным составом / Т. З. Суровец [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.), Г. Е. Косяченко (зам. гл. ред.) [и др.]. — Минск : Изд. Центр БГУ, 2022. — Вып. 32. — С. 49–58.
7. Суровец, Т. З. К вопросу о минеральном составе питьевых вод в Республике Беларусь / Т. З. Суровец // Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Борец Валентины Максимовны, Гродно, 20–21 апр. 2017 г. / отв. ред. В. А. Снежицкий. — Гродно : ГрГМУ, 2017. — С. 531–532.

Comparison of incidence in the adults living in territories with different level of total mineralization and total drinking water hardness

Suravets T. Z.

Scientific practical centre of hygiene, Minsk, Republic of Belarus

The article presents the results of comparing the incidence rates of the adult population living in areas with different levels of total mineralization and total hardness of drinking water supplied by centralized drinking water supply systems. Comparison of morbidity rates was carried out in territories with low (Gantsevichi and Kamenets districts of the Brest region), high (Chashnik and Sharkovshchina districts of the Vitebsk region) and medium (Myadel district of the Minsk region) levels of mineralization and hardness of drinking water. Statistically significant differences were established for the overall incidence of diseases of the circulatory system, genitourinary systems, including diseases characterized by high blood pressure, angina pectoris, coronary heart disease, urolithiasis, in areas with high and low levels of general mineralization and hardness of drinking water ($p < 0,01$).

Keywords: morbidity, drinking water, general mineralization, general hardness.

Поступила 13.07.2023

УДК 614.31:579.678

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРЕНОСА И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ, СВЯЗАННЫЕ С КОНТАМИНАЦИЕЙ ПОВЕРХНОСТЕЙ, КОНТАКТИРУЮЩИХ С ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИЕЙ

Федоренко Е. В.¹, Коломиец Н. Д.², Дудчик Н. В.¹, Марченко Н. М.¹,
Науменко С. А.¹, Адамович А. В.¹

¹ Республиканское унитарное предприятие
«Республиканский научно-практический центр гигиены»,
г. Минск, Республика Беларусь

² Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Поверхности, контактирующие с пищевыми продуктами при их контаминации возбудителями пищевых инфекций и интоксикаций бактериальной и вирусной природы, являются важным фактором передачи при острых кишечных инфекциях. Гетерогенность абиотических, связанных со средой технологического окружения и пищевыми продуктами, а также биотических, характерных для микроорганизмов, факторов обуславливают необходимость экспериментального моделирования бактериального переноса с контаминированных поверхностей на пищевые продукты для более полной характеристики микробиологических опасностей, ассоциированных с указанным фактором. Получены экспериментальные данные о переносе единичных клеток патогенных микроорганизмов с контаминированных фомитов на пищевой продукт. Обоснован и предложен алгоритм расчета индекса переноса, предназначенный для количественной оценки реконтаминации. Указанный показатель увеличивался по мере повышения уровня контаминации поверхности, составлял от 16 для перчаток до 57,5 % для поверхности из нержавеющей стали площадью 500 см². Его значения свидетельствуют об различной степени переноса патогенных микроорганизмов (*Salmonella spp.* и *Listeria monocytogenes*) в зависимости от вида поверхности.

Ключевые слова: микробиологические риски, безопасность пищи, экспериментальная модель бактериального переноса, поверхности, контактирующие с пищевой продукцией, индекс переноса.

Введение. Поверхности, контактирующие с пищевой продукцией при их контаминации возбудителями пищевых инфекций и интоксикаций бактериальной и вирусной природы (далее — фомиты), являются важным путем передачи при острых кишечных инфекциях, актуальность которых остается высокой [1].

Перекрестная контаминация в условиях пищевых производств реализуется через перенос бактерий или вирусов с загрязненного продукта на неконтаминированный. Однако видится целесообразным выделить *реконтаминацию*, при которой, во-первых, основным источником загрязнения выступают различ-

ные фомиты, во-вторых, она реализуется в отношении готовых к употреблению пищевых продуктов, которые уже подверглись деконтаминации (мойке или термической обработке). Вторичное загрязнение поверхностей в условиях пищевых производств в свою очередь связано с несоблюдением санитарно-эпидемиологических требований и/или нарушением работниками правил личной гигиены [2].

Сочетание внутренних факторов — таксономической принадлежности микроорганизма, его свойств, в том числе способности формировать биопленки, качественные и количественные характеристики бактериаль-

ных кластеров, наличие экзополисахаридов и внеклеточных структур, а также внешних параметров — влажности, «топографии» поверхности, наличия нутриентов в среде технологического окружения, времени и площади, прикладываемого при контакте давления, обуславливает гетерогенное взаимодействие «донорской» и «реципиентной» поверхностей и формирует условия, при которых происходит адгезия бактерий к фомитам и их перенос на готовые пищевые продукты [3]. Изучение закономерностей бактериального переноса является одним из элементов идентификации микробиологических опасностей, поскольку позволяет спрогнозировать уровень бактериальной контаминации готовых к употреблению пищевых продуктов в зависимости от условий среды технологического окружения.

Результаты микробиологического мониторинга, а также эпидемиологические исследования подтверждают приоритетность пищевого пути передачи сальмонеллеза. Листерия в Республике Беларусь последние годы практически не регистрируется, однако, учитывая тяжесть указанного заболевания, настороженность в отношении этой инфекции остается высокой. Ранее национальными исследованиями установлены качественные и количественные характеристики контаминации поверхностей, контактирующих с пищевой продукцией в условиях ее производства. Идентификация указанного фактора микробиологического риска свидетельствует о широкой распространенности санитарно-показательных микроорганизмов, выделяемых с поверхностей фомитов — доля бактерий группы кишечной палочки и энтерококков составляет 81,9 %, а бактериальных патогенов (сальмонелл и патогенных листерий) — 2,4 %. Указанные данные в целом коррелировали с частотой обнаружения указанных групп микроорганизмов в пищевых продуктах, которая составила 77,2 и 9,1 %, соответственно. На основании изучения частоты выявления патогенов в реальных условиях производства пищевой продукции нами были обоснованы санитарно-эпидемиологические требования к допустимому уровню контаминации поверхностей, контактирующих с продукцией высокого риска — готовыми к употреблению пищевыми продуктами [1, 4].

При этом моделирование и изучение закономерностей бактериального переноса с контаминированных поверхностей на пищевые продукты для более полной характеристики микробиологических опасностей, ассоциированных с указанным фактором, требуют дальнейшего теоретического и экспериментального развития.

Цель работы — обосновать параметры и провести экспериментальное моделирование бактериального переноса с контаминированных поверхностей на пищевые продукты на примере патогенных микроорганизмов.

Материалы и методы. Для моделирования использовались тест-штаммы: *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, *Listeria monocytogenes* ATCC 13932, полученные из американской коллекции Microbiologics, а также изоляты *Salmonella sp.* 5/3 и *Listeria monocytogenes* 4/a из коллекции лаборатории микробиологии Научно-практического центра гигиены, выделенные из объектов технологического окружения пищевых производств в 2002—2015 гг., суточные культуры которых ресуспендировали до плотности $3 \cdot 10^8$ КОЕ/см³ в физиологическом растворе с последующим получением серии разведений с концентрациями $1 \cdot 10^1$ КОЕ/см³ (модель А), $5 \cdot 10^1$ КОЕ/см³ (модель Б) и $1 \cdot 10^2$ КОЕ/см³ (модель В).

Объектами исследования являлись поверхности, контактирующие с пищевыми продуктами (фомиты), пищевые продукты (пробы сыра сычужного). Для моделирования микробной контаминации поверхностей были использованы предварительно простерилизованные релевантными методами поддоны, емкости, кухонный инвентарь для нарезки и порционирования (ножи, ложки, лопатки, далее — инвентарь) из нержавеющей стали, а также латексные перчатки. На основании установленных требований к микробиологической чистоте поверхностей [4], контактирующих с пищевыми продуктами, фомиты с плоскими поверхностями подбиралась исходя из площади поверхности 500 см², использовалось 5 предметов (инвентарь) со сложной «топографией» и перчатки. Указанные объекты являются наиболее распространенными в условиях пищевых производств и объектов общественного питания.

Для моделирования бактериального переноса использовались навески сыра по 125 г. Выбор пищевого продукта был обусловлен относительной однородностью его среза, высокой жирностью, а также средними значениями влажности (около 50 %) и, соответственно, способностью к адгезии микроорганизмов. Параллельно пять проб продукции весом по 25 г исследовались на наличие патогенных микроорганизмов (сальмонелл и *Listeria monocytogenes*) с использованием стандартизованных методик (ISO 6579 — 1:2017 «Продукты пищевые. Метод выявления бактерий рода *Salmonella*», ISO 11290 — 1 и 2: 2017 «Продукты пищевые. Методы выявления бактерий *Listeria monocytogenes*»).

Контаминация поверхностей (в трех повторностях) осуществлялась в асептических условиях в ламинарном боксе путем максимально равномерного распределения 1 см³ подготовленной суспензии различных концентраций каждого микроорганизма на горизонтальной поверхности с помещением на нее инвентаря и перчаток. Модельные фомиты выдерживали до полного высыхания в ламинарном боксе, но не более 2 ч, затем проводили оценку смоделированного уровня микробной контаминации — в соответствии со стандартизованными методиками [5] с горизонтальных поверхностей площадью 500 см² стерильными тампонами на аппликаторе, смоченными в пробирке с 3 см³ стерильного 0,1%-го раствора пептонной воды, отбирали смывы. Затем тампоны возвращали в пробирку с раствором для смачивания и асептически срезали аппликатор. Смывы с инвентаря и перчаток осуществляли методом максимально возможного погружения и орошения 10 см³ стерильного 0,1%-го раствора пептонной воды с последующим их сбором в стерильную пробирку.

Смывную жидкость в течение 30 с перемешивали с использованием встряхивателя Vortex, инокулят фильтровали с использованием метода мембранной фильтрации. Фильтры инкубировали на поверхности селективных сред — висмут-сульфит агара (для сальмонелл) и агар *Listeria* по Оттавиани — Агости (для листерий). Посевы термостатировали при (37 ± 1) °С в течение 24 ± 2 ч в аэробных условиях. Для подтверждения родовой и видовой принадлеж-

ности выделенных культур проводили ряд тестов согласно стандартизованным методам.

Воспроизведены три модели бактериального переноса:

- 1) горизонтальная поверхность — продукт;
- 2) предметы с неоднородной «топографией» (инвентарь для нарезки и порционирования) — продукт;
- 3) перчатки — продукт.

Контакт асептически отобранной в количестве 125 г навески пищевой продукции с контаминированной горизонтальной поверхностью площадью 500 см² проводили путем многократной аппликации проб. С использованием контаминированного инвентаря для нарезки и порционирования навески максимально измельчались и перемешивались на стерильных поверхностях. Асептически измельченные пробы распределялись по контаминированным перчаткам. Время контакта составляло 1 мин. Указанные условия по ведущим параметрам соответствовали последним этапам обработки готовых к употреблению пищевых продуктов (порционирование, нарезка и т. д.).

Далее навески продукта после контакта с каждым из фомитов собирались и делились на 5 проб по 25 г каждая, две из которых исследовались на наличие патогенных микроорганизмов с использованием стандартизованных методик. В оставшихся трех пробах сальмонеллы и листерии исследовались количественно.

Для подсчета патогенных бактерий к навеске добавлялись 100 см³ 0,1%-й раствор пептонной воды, проба гомогенизировалась. Надосадочная жидкость асептически отбиралась и фильтровалась через мембранные фильтры, которые затем помещались на поверхность селективной среды — висмут-сульфит агара (для сальмонелл) и агар *Listeria* по Оттавиани — Агости (для листерий) с последующей инкубацией при (37 ± 1) °С в течение 24 ± 2 ч в аэробных условиях и идентификацией выделенных культур с использованием релевантных стандартизованных тестов.

Результаты выражали в колониеобразующих единицах (КОЕ) на объект (500 см² поверхности, 5 предметов суммарно или перчатки) в виде $M \pm \sigma$, где M — средняя ариф-

метическая результатов подсчет микроорганизмов в трех повторностях, σ — стандартное отклонение. Для предварительной оценки различий уровней контаминации пищевой продукции исследуемыми штаммами после контакта с различными фомитами использовался непараметрический H -критерий Краскала — Уоллеса, критический уровень зна-

чимости которого при $p \leq 0,05$ оставлял 5,6 при $n = 9$ (n — количество наблюдений в выборках).

Результаты и их обсуждение. Количественная характеристика суспензий штаммов микроорганизмов, использованных для моделирования контаминации фомитов, представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Количество клеток микроорганизмов в суспензиях, использованных для моделирования контаминации фомитов

Тест-штамм	Титр клеток lg КОЕ/см ³		
	Модель		
	А	Б	В
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	1,08	1,78	2,00
<i>Salmonella sp. 5/3</i>	1,20	1,85	2,08
<i>Listeria monocytogenes</i> ATCC 13932	1,00	1,73	1,95
<i>Listeria monocytogenes 4/a</i>	1,04	1,70	2,08

Результаты оценки уровней контаминации фомитов после нанесения на них суспензий патогенных микроорганизмов приведены в таблице 2.

Полученные данные свидетельствуют о некотором снижении уровней контаминации фомитов по сравнению с исходной суспензией, что может быть обусловлено их непол-

ным переносом в смывную жидкость при отборе проб с поверхностей.

В первичных образцах пищевой продукции (до моделирования их контакта с контаминированными поверхностями, отрицательный контроль) сальмонеллы и патогенные листерии в исследуемых образцах (по 25 г) не обнаружены.

Таблица 2 — Уровни начальной контаминации фомитов ($M \pm \sigma$, КОЕ/фомит)

Тест-штамм	Модель переноса		
	А	Б	В
Поверхность, $S = 500 \text{ см}^2$			
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	7,3 ± 2,5	41,7 ± 20,1	78,0 ± 18,3
<i>Salmonella sp. 5/3</i>	9,7 ± 2,1	54,0 ± 26,6	95,0 ± 20,7
<i>Listeria monocytogenes</i> ATCC 13932	6,7 ± 1,5	42,7 ± 21,2	83,7 ± 23,2
<i>Listeria monocytogenes 4/a</i>	8,0 ± 2,6	45,3 ± 22,2	94,7 ± 23,2
Инвентарь (5 предметов суммарно)			
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	10,3 ± 1,5	54,7 ± 27,1	81,0 ± 16,5
<i>Salmonella sp. 5/3</i>	11,7 ± 2,1	67,3 ± 33,3	101,7 ± 19,4
<i>Listeria monocytogenes</i> ATCC 13932	8,7 ± 2,5	50,3 ± 24,7	85,3 ± 22,5
<i>Listeria monocytogenes 4/a</i>	10,0 ± 2,0	42,0 ± 20,4	111,0 ± 26,5
Перчатки			
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	6,7 ± 2,1	39,7 ± 19,2	52,7 ± 13,8
<i>Salmonella sp. 5/3</i>	9,7 ± 1,5	49,0 ± 24,3	90,3 ± 10,8
<i>Listeria monocytogenes</i> ATCC 13932	7,0 ± 2,0	40,7 ± 19,8	72,7 ± 21,1
<i>Listeria monocytogenes 4/a</i>	7,3 ± 2,1	30,3 ± 14,5	87,0 ± 8,7

После моделирования бактериального переноса с контаминированных поверхностей во всех образцах пищевой продукции,

исследованных с использованием стандартизованных качественных методик, микроорганизмы рода *Salmonellae spp.* и *Listeria mono-*

cytogenes были выявлены. Количественная характеристика контаминации пищевых продуктов после моделирования контакта с фо-

митами, загрязненными суспензиями изучаемых штаммов микроорганизмов, приведена в таблице 3.

Таблица 3 — Уровни контаминации пищевых продуктов после моделирования бактериального переноса ($M \pm \sigma$, КОЕ/ в 25 г пробы)

Модель переноса	<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	<i>Salmonella sp.</i> 5/3	<i>Listeria monocytogenes</i> ATCC 13932	<i>Listeria monocytogenes</i> 4/a
А: поверхность, $S = 500 \text{ см}^2$ инвентарь (5 предметов суммарно) перчатки	$3,3 \pm 1,5$ $2,0 \pm 1,0$ $1,0 \pm 1,0$	$4,7 \pm 1,5$ $2,3 \pm 1,5$ $1,7 \pm 1,2$	$2,0 \pm 1,0$ $2,3 \pm 1,5$ $1,3 \pm 0,6$	$3,0 \pm 2,0$ $3,7 \pm 1,5$ $1,7 \pm 1,5$
Б*: Поверхность $S = 500 \text{ см}^2$ инвентарь (5 предметов суммарно) перчатки	$19,7 \pm 10,3$ $17,7 \pm 8,6$ $6,3 \pm 3,1$	$29,3 \pm 14,2$ $23,3 \pm 11,6$ $9,7 \pm 4,9$	$18,0 \pm 8,8$ $17,0 \pm 8,0$ $8,7 \pm 5,3$	$20,0 \pm 9,5$ $16,3 \pm 8,3$ $7,0 \pm 3,1$
В*: поверхность, $S = 500 \text{ см}^2$ инвентарь (5 предметов суммарно) перчатки	$43,3 \pm 6,1$ $29,7 \pm 3,2$ $9,7 \pm 1,5$	$54,7 \pm 4,9$ $39,0 \pm 2,6$ $19,3 \pm 4,0$	$42,0 \pm 7,9$ $33,0 \pm 4,0$ $17,3 \pm 5,1$	$44,0 \pm 6,6^{**}$ $45,0 \pm 7,5^{**}$ $21,3 \pm 4,9^{**}$

* Статистически значимые различия между уровнями контаминации проб, контактировавших с различными фомитами (H -критерий Краскела — Уоллеса $> 5,6$).

** Статистически значимые различия отсутствуют.

Результаты количественного определения изучаемых патогенов после моделирования реконтаминации свидетельствуют о различном их уровне во всех исследованных образцах. Предварительная оценка показала отсутствие статистически значимых различий для всех видов штаммов и контаминированных фомитов при низких уровнях начального загрязнения (модель переноса А): H -критерий Краскела — Уоллеса находился в диапазоне 1,2–4,2 (при $N_{\text{крит}} 5,6$).

Для моделей контаминации Б и В наблюдалась иная тенденция. Для всех штаммов уровни микробного загрязнения проб пищевых продуктов после моделирования бактериального переноса различались статистически значимо (H -критерий Краскела — Уоллеса $> 5,6$), за исключением модели В для тест-штамма *Listeria monocytogenes* 4/a, для которого такие закономерности выявлены не были.

Для интегральной оценки реконтаминации, которая позволила бы сравнивать различные условия контакта фомита и пищевого продукта, видится целесообразным использование относительного показателя. По нашему мнению, релевантным и информа-

тивным будет расчет индекса переноса (ИП), который определяет долю бактериальных клеток, перемещенных с контаминированной поверхности на продукт в результате контакта. Расчет указанного показателя, характеризующего бактериальный перенос на пищевые продукты, предлагаем проводить по формуле

$$\text{ИП} = \frac{\text{КОЕ «реципиента»}}{\text{КОЕ «донора»}} \cdot 100 \%,$$

где ИП — индекс переноса, характеризующий степень переноса микроорганизмов с «донорской» поверхности (т. е. контаминированного фомита) на пищевой продукт («реципиент») после их контакта в процентах; КОЕ «реципиента» — КОЕ целевых микроорганизмов в определенном объеме (массе) пищевого продукта после контакта с контаминированным фомитом (уровень реконтаминации — вторичного загрязнения продукта вследствие контакта с поверхностью); КОЕ «донора» — КОЕ целевых микроорганизмов на поверхности фомита определенной площади, совокупности предметов и т. д. (уровень исходной микробной контаминации контактирующей поверхности).

Результаты расчета ИП, полученные в экспериментальных моделях приведены на рисунке.

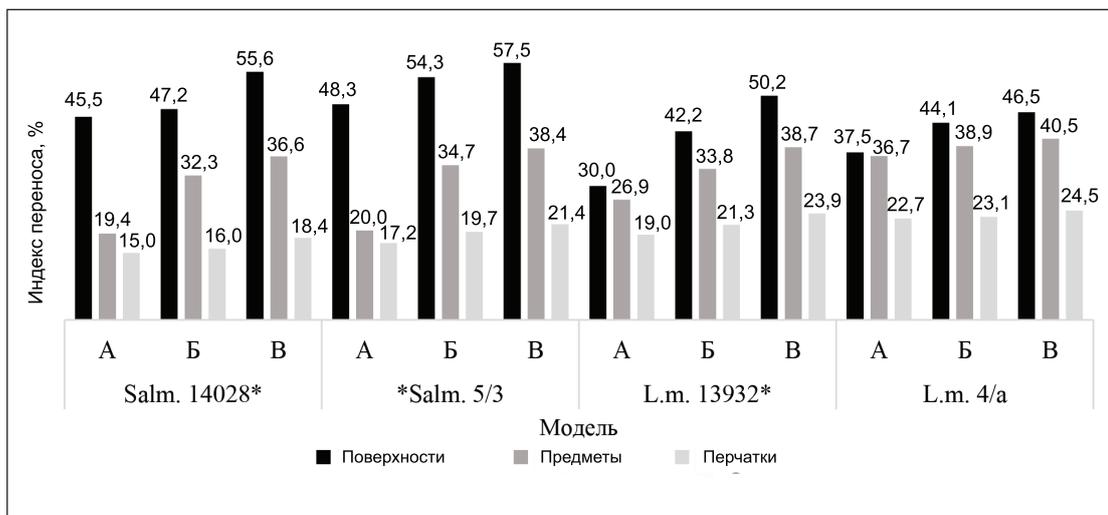


Рисунок — Зависимость индекса переноса от модели контаминации (* Различия между ИП для отдельных фомитов статистически значимы.)

Анализ полученных данных свидетельствует о тенденциях повышения уровня бактериального переноса при увеличении значений исходной контаминации фомитов.

Различия между уровнями ИП для различных фомитов были статистически значимыми для *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, *Salmonella spp. 5/3* и *Listeria monocytogenes* ATCC 13932 (*H*-критерий Краскела – Уоллеса – 7,2, 6,5, 6,0 соответственно). Относительно штамма *Listeria monocytogenes 4/a* имела место тенденция, выявленная и для абсолютных значений контаминации, индекс переноса между отдельными поверхностями статистически значимо не различался.

Полученные данные подтверждают вероятность бактериального переноса патогенов при низких уровнях контаминации и в целом вписываются в ранее обоснованную динамическую модель обеспечения микробиологической безопасности пищевой продукции [1]. Значения индекса переноса важны для прогнозирования и оценки тенденций изменения микробной контаминации среды технологического окружения, качественной и количественной характеристики микробиоты поверхностей, непосредственно контактирующих с пищевыми продуктами. Очевидно, что более высокие его значения ассоциируются с более высокими микробиологическими рисками. Указанный показатель позволяет оценить вероятность формирования «санитарного неблагополучия» технологического процесса, обосновывать

профилактические меры и оценивать эффективность производственного контроля.

Ранее исследования бактериального переноса проводились в диапазонах более высоких концентраций патогенных микроорганизмов на моделируемых поверхностях (на уровне 10^6 – 10^8 КОЕ/см²), при этом были получены схожие тенденции [6]. Рядом авторов отмечены обратные зависимости уровня переноса микроорганизмов с поверхностей в зависимости от начального уровня контаминации [7], полученные, однако, в моделях с другими параметрами. Наши данные демонстрируют имеют иную закономерность — ИП увеличивается по мере увеличения уровня контаминации поверхностей.

Указанное подтверждает необходимость получения экспериментальных данных, приближенных к условиям конкретных пищевых производств. Предложенная и апробированная нами модель может быть адаптирована к конкретным условиям, различным сочетаниям внешних и внутренних факторов, характерных для отдельных технологических процессов производства пищевых продуктов и изготовления блюд, включая использование для моделирования штаммов санитарно-показательных и условно-патогенных микроорганизмов, иных видов пищевых продуктов и контактирующих поверхностей, условий моделирования контакта — длительности, кратности аппликации и других условий.

Заключение. Таким образом, получены экспериментальные данные о переносе ед-

нических клеток патогенных микроорганизмов с контаминированных fomites на пищевой продукт. Обоснован и предложен алгоритм расчета индекса переноса, предназначенного для количественной оценки реконтаминации. Указанный показатель увеличивался по мере повышения уровня контаминации поверхности и составлял от 16 для перчаток до 57,5 % для поверхности из нержавеющей стали площадью 500 см². Его значения свидетельствуют об различной степени переноса патогенных микроорганизмов (*Salmonella spp.* и *Listeria monocytogenes*) в зависимости от вида поверхности.

Обоснованная и апробированная модель бактериального переноса с поверхностей, контактирующих с пищевыми про-

дуктами, включающая расчет индекса переноса, является релевантным инструментом прогнозирования алиментарного микробиологического риска и может использоваться:

- для верификации эффективности элементов программ производственного контроля, связанных с управлением микробиологической безопасностью поверхностей;
- выбора наиболее безопасных с точки зрения реализации микробиологических рисков типов материалов, контактирующих с пищевыми продуктами;
- прогнозирования вероятности «санитарного неблагополучия» в конкретных условиях производства пищевых продуктов с учетом гетерогенных условий контакта.

Список цитированных источников

1. Федоренко, Е. В. Актуальные проблемы микробиологической безопасности пищевой продукции / Е. В. Федоренко, Н. Д. Коломиец, С. И. Сычик // Гигиена и санитария. — 2016. — Т. 95, № 9. — С. 873–878.
2. Understanding and modelling bacterial transfer to foods: a review / F. Perez-Rodriguez [et al.] // Trends in Food Science & Technology. — 2008. — Vol. 19. — P. 131–144.
3. Maitz, S. Modelling and Determination of Parameters Influencing the Transfer of Microorganisms from Food Contact Materials / S. Maitz, P. J. Schmid, C. Kittinger // Int. J. Environ. Res. Public Health. — 2022. — Vol. 19. — P. 2996.
4. Микробиологические требования к безопасности объектов среды технологического окружения пищевых предприятий / О. В. Тонко [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.), Г. Е. Косяченко (зам. гл. ред.) [и др.]. — Минск : РИВШ, 2016. — Вып. 26. — С. 156–159.
5. Оценка операционных характеристик метода выявления и идентификации бактерий *Listeria monocytogenes* в смывах в модельном эксперименте / Н. В. Дудчик [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.), Г. Е. Косяченко (зам. гл. ред.) [и др.]. — Минск : РИВШ, 2016. — Вып. 26. — С. 16–18.
6. Characterization of the transfer probability of *Salmonella* ser. Typhimurium between pork and a cutting knife in an experimental model / E. de Freitas Costa [et al.] // Microbial Risk Analysis. — 2022. — Vol. 21. — P. 100203.
7. Models of microbial cross-contamination dynamics / A. Possas [et al.] // Current Opinion in Food Science. — 2017. — Vol. 14. — P. 43–49.

Experimental models of bacterial transfer and microbiological risks associated with contamination of food contact surfaces

*Fedorenko E. V.¹, Kolomiets N. D.², Dudchik N. V.¹, Marchenko N. M.¹,
Naumenko S. A.¹, A. V. Adamovich A. V.¹*

¹ *Scientific and Practical Center of Hygiene, Minsk, Republic of Belarus;*

² *Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus*

Food contact surfaces when contaminated with bacterial and viral pathogens (fomites) are an important transmission route for foodborne infections. Heterogeneity of external factors associated



with the technological environment and food, as well as internal microorganism-specific factors, necessitates experimental modeling of bacterial transfer from contaminated surfaces to food to characterize microbiological hazards. Experimental data were obtained on the transfer of single cells of pathogens from contaminated fomites to a food. An algorithm for estimating the transfer index intended for quantitative evaluation of recontamination was substantiated and proposed. This index increased as the surface contamination level grew. This value testifies to a differences of food pathogens transfer depending on the surface type and ranged from 16 for gloves to 57.5 % for a stainless-steel surface with an area of 500 cm².

Keywords: microbiological risks, food safety, experimental model of bacterial transfer, food contact surface, transfer index.

Поступила 13.07.2023

Содержание

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА — МЕДИЦИНЕ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ГИПОПАРАТИРЕОЗА

Ахмад Ю. А., Большов А. В., Неровня А. М., Михальчук А. Л., Ходосовская Е. В., Колесникова Т. С., Буравский А. В., Романович А. В., Макаревич Ж. А., Ращинский С. М., Брашевец Д. Н. 8

НАКЛОННЫЙ ДИСК ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА КАК КРИТЕРИЙ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МИОПИИ

Гусева Ю. А. 17

КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ГЛИКИРОВАНИЯ И ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА AGER В ПАТОГЕНЕЗЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Достанко Н. Ю., Ягур В. Е., Гончарова Р. И., Синявская Е. С. 21

СОСТОЯНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТИ СУСТАВОВ ПО ДАННЫМ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Карпович Ю. Л., Пронько Т. П. 26

СВЕТОДИОДНЫЕ ИСТОЧНИКИ СВЕТА КАК МОДУЛЯТОР ГОРМОНАЛЬНОГО ФОНА САМЦОВ БЕЛЫХ КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Коноплянко В. А., Баслык А. Ю., Грынчак В. А., Итпаева-Людчик С. Л. 31

СОЗДАНИЕ 3D-МОДЕЛЕЙ ФРАГМЕНТОВ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА ПРИ ПОМОЩИ РАЗЛИЧНЫХ ПРОГРАММ ДЛЯ 3D-МОДЕЛИРОВАНИЯ

Кочина Е. В., Швайко П. М., Лихолап О. Б. 37

ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА В ПРОЦЕССЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА У ЛАБОРАТОРНОГО ЖИВОТНОГО

Крат М. И., Походенько-Чудакова И. О., Юдина О. А. 44

РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ТЯЖЕЛЫХ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИЕЙ

Курлович И. В., Зубовская Е. Т., Бурьяк Д. В., Панкратова О. А., Демидова Р. Н., Капора Т. Ч., Юркевич Т. Ю. 48

МОДЕЛИРОВАНИЕ КОМПРЕССИОННО-ИШЕМИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ

Мансуров В. А., Нечипуренко Н. И., Трушель Н. А., Пашковская И. Д., Рахмонов Э. Ш., Юзефович Н. А. 58

НАНОВОЛОКНА ХИТОЗАНА В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГНОЙНЫХ РАН

Машель В. В., Кондратенко Г. Г., Неверов П. С., Протасевич А. И., Слабко И. Н. 65

КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ТЕЛА И ОЦЕНКА ОСНОВНОГО ОБМЕНА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ИЗБЫТКА МАССЫ ТЕЛА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Олейник О. А., Самойлова Ю. Г., Матвеева М. В., Подчиненова Д. В., Коваренко М. А., Филимонов А. Е. 71

РОЛЬ АДИПОНЕКТИНА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Першенкова О. С., Михайлова Е. И., Липская Е. А. 79



ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ И ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗАМИ <i>Руденкова Т. В., Костюк С. А., Климкович Н. Н., Демиденко А. Н., Суворов Д. И.</i>	84
ПОЛИМОРФНЫЙ ЛОКУС ARG16GLY БЕТА 2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА (ADRB2) У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ <i>Сенникова А. В., Михайлова Е. И., Липская Е. А., Калинин А. Л.</i>	92
ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПОЛУЧЕНИЯ микроРНК ИЗ НЕФИКСИРОВАННОЙ ТКАНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ <i>Якубовский С. В., Кипень В. Н., Фридман М. В., Кондратович В. А., Буракова А. А., Добыш О. И., Лемеш В. А., Кондратенко Г. Г.</i>	99
ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-АНАЛИТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПДК В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ АЭРОЗОЛЕЙ СУХИХ ПРОДУКТОВ, СОДЕРЖАЩИХ СМЕСЬ СЫВОРОТОЧНЫХ И КАЗЕИНОВЫХ БЕЛКОВ МОЛОКА <i>Баранов С. А., Шевляков В. В., Филонюк В. А.</i>	110
ГИДРОЦЕФАЛИЯ НИЗКОГО ДАВЛЕНИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ <i>Боровский А. А., Шамкалович А. В., Веевник Д. П., Лындов А. В.</i>	117
РАСПРОСТРАНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ВИРУСА SARS-CoV-2 НА ТЕРРИТОРИИ г. МИНСКА В ФЕВРАЛЕ — МАЕ 2021 года <i>Булда К. Ю., Гасич Е. Л., Коско А. Д., Бунас А. С., Клюйко Н. Л.</i>	125
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛЕЛЯ HLA-B*57:01 У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ (2018–2023 гг.) <i>Бунас А. С., Гасич Е. Л., Булда К. Ю., Коско А. Д.</i>	132
ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ ШТАММОВ ACINETOBACTER BAUMANNII К АНТИБИОТИКАМ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 <i>Буткевич В. В., Жаворонок С. В., Залуцкая О. М., Зайцева В. Н., Филонюк В. А., Николенко Е. Н., Анисько Л. А.</i>	138
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА УЧАЩИХСЯ 10–11-х КЛАССОВ <i>Гузик Е. О., Коледа А. Г., Сидукова О. Л., Янковская Н. Г.</i>	142
СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ МОГИЛЕВСКОЙ ОБЛАСТИ К ВИРУСУ SARS-CoV-2 В 2021 году <i>Дашкевич А. М., Коломиец Н. Д., Глинская И. Н., Самойлович Е. О., Колодкина В. Л., Ермолович М. А., Дронина А. М., Карабан И. А., Тарасенко А. А., Сакович М. Н., Булай А. А., Омелянович О. Г., Морозова Н. Ф.</i>	151
РИСК ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПОБОЧНЫХ ПРОДУКТОВ ДЕЗИНФЕКЦИИ В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ С УЧЕТОМ МНОЖЕСТВЕННОСТИ ПУТЕЙ ИХ ПОСТУПЛЕНИЯ <i>Дроздова Е. В.</i>	159
МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ РЫНКА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК К ПИЩЕ, СОДЕРЖАЩИХ АЛЬФА-ЛИПОЕВУЮ КИСЛОТУ <i>Зайтуллаева Л. Э., Голяк Н. С.</i>	168

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА В БЕЛАРУСИ НА ЭТАПЕ ВЫХОДА ИЗ ПАНДЕМИИ COVID-19 И ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ СЛУЖБЫ <i>Калечиц О. М., Журкин Д. М., Глинская Т. Н., Климук Д. А., Саприкина Ж. А., Бобрукевич Е. Л., Белько А. Ф., Кравченко Л. И.</i>	174
МЕТОДИКА «ВИРТУАЛЬНЫЙ ПАЦИЕНТ» С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭКРАННОГО ОБРАЗА И СИМУЛЯЦИОННЫХ МАНЕКЕНОВ <i>Корнелюк И. В., Алексейчик Д. С.</i>	181
ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГЕНОТИПОВ ВИРУСА ГЕПАТИТА С У ПАЦИЕНТОВ ГОРОДА ГОМЕЛЯ <i>Мирге М. Н., Михайлова Е. И.</i>	187
ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКАЯ ТЕСТ-СИСТЕМА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИГЕНА ВИРУСА ГЕПАТИТА Е <i>Нестеренко Л. Н., Зимарин Л. С., Алаторцева Г. И., Жукина М. В., Притворова Л. Н., Свитич О. А., Зверев В. В.</i>	192
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОДЕРЖАНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ УПАКОВКИ, В СОКОВОЙ ПРОДУКЦИИ <i>Осипова Т. С., Федоренко Е. В., Бондарук А. М., Чеботкова Д. В., Лебединская К. С., Сафронова Д. А., Павловская Л. М.</i>	198
УСЛОВИЯ И ХАРАКТЕР ТРУДА ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ КАК ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ <i>Пацко А. И., Пастухова О. Д., Тишкина Ю. Е.</i>	206
ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ОЦЕНКИ УРОВНЕЙ РИСКА ЗДОРОВЬЮ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ МЕТАЛЛОВ И ИХ СОЕДИНЕНИЙ <i>Пшегрота А. Е., Соловьев В. В., Соколов С. М.</i>	211
ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА И СОДЕРЖАНИЯ АЭРОЗОЛЯ ДЕЗИНТЕГРАЦИИ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ ПРЕДПРИЯТИЯ ПО ПЕРЕРАБОТКЕ ГОРНЫХ ПОРОД <i>Семёнов И. П., Павлович Т. П., Макеев В. В., Рыбина Т. М., Малевич Н. О.</i>	217
АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМИРОВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ О ПЕРВОЙ ПОМОЩИ <i>Станишевский А. Л., Сокольчик В. Н., Тимошук А. Л.</i>	224
ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕНИЯ КЛАСТЕРА BEIJING W0/W148M.TUBERCULOSIS НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ЗА ДЕСЯТИЛЕТНИЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ (2012–2021 гг.) <i>Суркова Л. К., Слизень В. В., Иванова А. Л.</i>	234
СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО НА ТЕРРИТОРИЯХ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ОБЩЕЙ МИНЕРАЛИЗАЦИИ И ОБЩЕЙ ЖЕСТКОСТИ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ <i>Суровец Т. З.</i>	240
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРЕНОСА И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ, СВЯЗАННЫЕ С КОНТАМИНАЦИЕЙ ПОВЕРХНОСТЕЙ, КОНТАКТИРУЮЩИХ С ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИЕЙ <i>Федоренко Е. В., Коломиец Н. Д., Дудчик Н. В., Марченко Н. М., Науменко С. А., Адамович А. В.</i>	245

Научное издание

БГМУ
в авангарде медицинской
науки и практики

Рецензируемый ежегодный сборник научных трудов

Выпуск 13

Том 2

Редакторы: *М. С. Павлова* (тексты на русском языке),
канд. хим. наук, доц. *Ф. Ф. Лахвич* (тексты на английском языке)
Компьютерная верстка *Е. А. Титовой*
Дизайн обложки *Н. П. Засулевич*

Подписано в печать 24.10.2023. Формат 60×84/8.
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 29,76. Уч.-изд. л. 21,73. Тираж 40 экз. Заказ 402.

Республиканское унитарное предприятие
«Информационно-вычислительный центр
Министерства финансов Республики Беларусь».
Свидетельства о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№ 1/161 от 27.01.2014, № 2/41 от 29.01.2014.
Ул. Кальварийская, 17, 220004, г. Минск.