

более пристальное внимание уделять пациентам с клиническими проявлениями надпочечниковой недостаточности. При ранней диагностике и своевременно назначенной адекватной заместительной терапии удается стабилизировать состояние пациента и контролировать течение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88 (7):2983-92.
2. Nunes DH, Esser LMH. Epidemiological profile of vitiligo patients and their association with thyroid disease. *Anais Brasil Dermatol.* 2011;86:2:241-48. doi: 10.1590/s0365-05962011000200006.
3. Ларина АА, Трошкина ЕА, Иванова ОН. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики. *Проблемы Эндокринологии* 2014;3:43-52. doi: 10.14341/probl201460343-52.
4. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *ACTA BIO MEDICA.* 2003;74:9-33.
5. Balazs C, Feher J. Associations of autoimmune disorders in endocrine disease. *Orv. Hetil.* 2009 Aug 23;150(34):58997.
6. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* 2009;161(1):11-20. doi: 10.1530/eje-09-0044.
7. Neufeld M, Blizzard RM. Polyglandular autoimmune diseases. In: Pinchera A, Doniach D, Fenzi GF, Baschieri L, eds/ Symposium on Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders. New York: Academic Press; 1980. p. 357-65.
8. Петунина НА, Трухина ЛВ, Мартиросян НС. Клинический случай аутоиммунного полиглангулярного синдрома второго типа. *Клин и Эксперим Тиреологическая.* 2013;9(1):47-50.
9. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocrine Reviews.* 2002;23:327-64.
10. Давыдчик ЭВ. Эндокринные аспекты эндокринных полиглангулярных синдромов. *Журн Гродненского Гос Мед Университета.* 2016;2:15-21.

REFERENCES

1. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88 (7):2983-92.
2. Nunes DH, Esser LMH. Epidemiological profile of vitiligo patients and their association with thyroid disease. *Anais Brasil Dermatol.* 2011;86:2:241-48. doi: 10.1590/s0365-05962011000200006.
3. Larina AA, Troshkina EA, Ivanova ON. Autoimmunnye poliglanduljarnye sindromy vzroslyh: geneticheskie i immunologicheskie kriterii diagnostiki. *Problemy Jendokrinologii.* 2014;3:43-52. doi: 10.14341/probl201460343-52. (in Russ).
4. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *ACTA BIO MEDICA.* 2003;74:9-33.

5. Balazs C, Feher J. Associations of autoimmune disorders in endocrine disease. *Orv. Hetil.* 2009 Aug 23;150(34):158997.

6. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):11-20. doi: 10.1530/eje-09-0044.

7. Neufeld M, Blizzard RM. Polyglandular autoimmune diseases. In: Pinchera A, Doniach D, Fenzi GF, Baschieri L, eds/ Symposium on Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders. New York: Academic Press; 1980. p. 357-65.

8. Петунина НА, Трухина ЛВ, Мартиросян НС. Клинический случай аутоиммунного полиглангулярного синдрома второго типа. *Клиническая и экспериментальная тиреология* 2013;9(1):47-50. (in Russ).

9. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocrine Reviews.* 2002;23:327-64.

10. Давыдчик ЖеВ. Жэндокрынныя аспекты жэндокрынных поліглангулярных сіндромов. *Журн Гродненскага Гос. Мед. Універсітэта.* 2016; 2:15-21. (in Russ).

Адрес для корреспонденции:

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
кафедра внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии,
Тел. моб.: +375 29 6816330,
e-mail: mamcenkoinnagomel@gmail.com
Мамченко Инна Леонидовна

Сведения об авторах

Мамченко И.Л., ассистент кафедры внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Малаева Е.Г., к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence:

5 Lange Street, 246000,
Gomel, Republic of Belarus
EI "Gomel State Medical University",
Department of Internal Medicine No. 1 with the course of Endocrinology,
Mob.: +375 29 6816330,
E-mail: mamcenkoinnagomel@gmail.com
Mamchenko Inna Leonidovna

Information about authors

Mamchenko I.L., assistant of the Department of Internal Diseases No. 1 with the course of Endocrinology of the educational institution «Gomel State Medical University».

Malaeva E.G., candidate of medical sciences, Ass. Professor, Head of the Department of Internal Diseases No. 1 with the course of Endocrinology of the educational institution «Gomel State Medical University».

Поступила 12.11.2019

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.36-004-036.8

РОЛЬ РЕГУЛЯТОРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ТКАНИ ММР-9 И ТИМР-1 В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

А. Г. Скуратов¹, А. Н. Лызинов¹, Е. В. Воропаев¹, О. В. Осипкина¹, Д. В. Терешков¹,
Н. М. Голубых¹, М. Н. Яцук¹, А. Н. Кондрачук¹, А. Е. Козлов²

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

²Государственное научное учреждение

«Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси»

г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: исследовать уровень регуляторов ремоделирования печеночной ткани ММР-9 и ТИМР-1 в крови пациентов при прогрессировании хронических диффузных заболеваний печени.

Материалы и методы. Объектом исследования явились 80 пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени (хронический гепатит и цирроз печени). Концентрацию MMP-9 и TIMP-1 в крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. По мере прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени выявлено статистически значимое снижение уровня MMP-9 в крови пациентов, что отразилось в уменьшении интенсивности процессов резорбции внеклеточного матрикса и переходе хронического гепатита в цирроз печени. Активность TIMP-1, подавляющего фибролитические эффекты MMP-9, статистически значимо была выше при вирусной этиологии ЦП, что, вероятно, обуславливает более быстрое прогрессирование фиброза печени на фоне носительства вирусов гепатита С и В.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ.

Objective: to study the level of the hepatic tissue remodeling regulators MMP-9 and TIMP-1 in the blood of patients with the progression of chronic diffuse liver diseases.

Material and methods. The object of the study was 80 patients with chronic diffuse liver diseases (chronic hepatitis and cirrhosis). The concentration of MMP-9 and TIMP-1 in the blood of the patients was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: As chronic diffuse liver diseases progressed, a statistically significant decrease in the level of MMP-9 in the blood of the patients was revealed, which was reflected in the decreased intensity of the extracellular matrix resorption processes and transformation of chronic hepatitis into liver cirrhosis. The activity of TIMP-1 which suppressed the fibrolytic effects of MMP-9, was statistically significantly higher in the viral etiology of liver cirrhosis, which probably led to more rapid progression of liver fibrosis associated with the presence of hepatitis C and B viruses.

Key words: chronic hepatitis, liver cirrhosis, matrix metalloproteinases (MMPs), tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP).

A. G. Skuratov, A. N. Lyzikov, E. V. Voropaev, O. V. Osipkina, D. V. Tereshkov, N. M. Golubikh, M. N. Yatsuk, A. N. Kondrachuk, A. E. Kozlov

The Role of the Hepatic Tissue Remodeling Regulators MMP-9 and TIMP-1 in the Progression of Liver Cirrhosis
Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 88-94

Введение

Фиброгенез в печени представляет собой универсальный патофизиологический процесс, характеризующийся нарушением равновесия между продукцией и деградацией компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Этот дисбаланс способствует чрезмерному синтезу внеклеточных белков, их накоплению и отложению в печени, что ведет к перестройке архитектоники органа с формированием в конечном итоге цирроза печени [1].

Большую роль в патогенезе фиброза печени играет дисбаланс в системе матриксных металлопротеиназ (MMP) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP), что характеризуется снижением или увеличением активности MMP и/или TIMP, отражает структурные изменения печеночной ткани [2].

Основной тип клеток, продуцирующих клеточный матрикс, это stellatные (звездчатые) клетки печени (Hepatic Stellate Cells – HSC). В норме они находятся в покоящемся состоянии и накапливают витамин А. При активации они приобретают фенотип миофибробластов, способных синтезировать коллаген и другие белки соединительной ткани. Образовавшиеся фиброзные ткани матрикса подвергаются ремоделированию за счет расщепления их с помощью матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinases — MMPs). В свою

очередь этот процесс регулируется подавлением активности MMPs с помощью тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (tissue inhibitors of matrix metalloproteinases – TIMPs), основную роль при этом играет TIMP-1. Если ранее фиброз рассматривался только лишь как накопление в печени рубцовой ткани, то сейчас он представляется как динамический процесс, который может прогрессировать или регрессировать в течение времени. При прогрессировании развивается цирроз печени, который характеризуется дистрофией печеночных клеток, замещением нормальной ткани печени рубцовой тканью, приобретающей форму узлов, которые сдавливают кровеносные сосуды, желчные протоки и нормальную печеночную ткань. Накопление внеклеточного матрикса в районе центральной вены препятствует нормальному движению крови по синусоидным капиллярам [3].

Матриксные металлопротеиназы (MMP) – это большое семейство ферментов, расщепляющих белки клеточного матрикса (фибролиз), когда такие белки в избытке. Когда же необходим синтез белков матрикса, активность MMP ингибируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMP). Поскольку и MMP, и TIMP участвуют в обмене белков матрикса, сывороточные уровни MMP и TIMP могут быть биомаркерами фиброза. Однако исследо-

вания зависимости уровней различных MMP (MMP-1, MMP-2, MMP-9), а также TIMP-1 и TIMP-2 со стадиями фиброза дают, к сожалению, не всегда согласующиеся результаты. Тем не менее измерение уровня TIMP-1 используется в некоторых комплексных панелях на фиброз. Так, соотношение уровней N-терминального пептида проколлагена P1NP (маркер фиброгенеза) и матриксной металлопротеиназы MMP-1 (MP3: P1NP/MMP-1 index), которая участвует в фибролизе, хорошо детерминировало стадии фиброза (F2/F3/F4) по шкале METAVIR. У пациентов, инфицированных вирусами гепатита С и ВИЧ-1, показатели отношения гиалуроновой кислоты (ГК) к TIMP-1 (ГК/TIMP-1) хорошо определяли стадии фиброза от F0–F1 до F2–F4 по шкале METAVIR (Larrousse M. et al., 2007).

Еще одна шкала — ELF (Enhanced liver fibrosis – повышенный фиброз печени), в которой учитываются показатели ГК, P1NP, TIMP-1, возраст. Разработанный тест позволяет диагностировать фиброз с чувствительностью 90 % и исключать фиброз с отрицательным предиктивным значением 92 %, не уступая по информативности биопсии печени при хроническом гепатите С (ХГС), первичном билиарном циррозе, алкогольном и неалкогольном жировом заболевании печени (НАЖЗП), отражая тяжесть фиброза. Тест ELF также диагностирует прогрессирующий фиброз у детей с НАЖЗП, выявляет пациентов, нуждающихся в дальнейшем гистологическом исследовании или в лечении [4].

Fontana R. J. и соавт. в 2008 г. предложили использовать при диагностике цирроза печени показатели ГК, TIMP-1 и количество тромбоцитов. Тест разработан при наблюдении 513 пациентов с ХГС, образцы биопсии оценивались с помощью компьютеризированной морфометрии. Индекс рассчитывается по специальной формуле. Авторы полагают, что разработанная ими панель маркеров диагностирует цирроз точнее, чем все ранее опубликованные методы, а сильная корреляция уровней данных сывороточных маркеров с показателями шкалы Ishak свидетельствует о том, что сывороточные маркеры фиброза отражают картину фиброза с высокой точностью [5].

Также уровень TIMP-1 используется в тесте Fibrospect II (альфа-2-макроглобулин — А2М, ГК, TIMP-1). Данный тест за счет измерения уровней указанных маркеров и алгоритма, вычисляющего Fibrospect II индекс (FS индекс) в диапазоне 0–1, предсказывает фиброз достаточно точно и надежно. В целом чувствительность Fibrospect II составляла 93 %, специфичность — 66 %, общая точность — 76 %. Ограничение данного теста в том, что его чув-

ствительность и специфичность уменьшаются в диапазоне индексов между 0,42 и 0,80. Тест разработан Prometheus Laboratories Inc. (San Diego, CA, USA).

MMP-9 (желатиназа В) относится ко второму подсемейству металлопротеиназ — коллагеназы IV типа. Она гидролизует желатины, получаемые из различных типов коллагенов, а также ряд белков соединительнотканного матрикса, в том числе эластин и витронектин. MMP-9 была обнаружена в нейтрофилах и макрофагах, а также в фибробластах, хондроцитах, Т-лимфоцитах и эндотелиальных клетках после стимуляции их цитокинами, онкогенами. В физиологических условиях активность металлопротеиназ регулируется специфическими тканевыми ингибиторами — TIMP, которые подавляют активность MMP благодаря образованию комплекса с MMP в соотношении 1:1. При удалении TIMP из комплекса вызывается активация MMP. Экстрацеллюлярная протеолитическая активность MMP определяется балансом между активной формой фермента и его специфическим ингибитором [3].

Наблюдаются различия между TIMP по специфичности их связи с MMP: считается, что TIMP-1 ингибирует преимущественно желатиназу В (MMP-9). В реальности же воздействие определенных белков TIMP-1 на ферменты несколько сложнее. Любой из белков TIMP может ингибировать практически любую MMP, но с разными константами ингибирования в разных тканях [3].

Таким образом, сывороточные уровни MMP и TIMP могут служить биомаркерами фиброза. Однако исследования в отношении корреляции уровней различных MMPs и TIMPs со стадиями заболевания при прогрессировании хронического гепатита и развитии фиброза/цирроза печени, к сожалению, не всегда имеют согласующиеся результаты [6].

Цель работы

Исследовать уровень регуляторов ремоделирования печеночной ткани MMP-9 и TIMP-1 в крови пациентов при прогрессировании хронических диффузных заболеваний печени.

Материалы и методы

Объектом исследования стали 80 пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. Мужчин и женщин было поровну — по 40. Средний возраст пациентов составил 53,5 года. Пациентов с хроническим гепатитом было 14 (из них невирусный гепатит — у 3 пациентов, ХГС — у 3 пациентов, хронический вирусный гепатит В — у 8 пациентов), с циррозом печени — 66. Из группы с циррозом печени вирусная этиология (93 % — вирус гепатита С, 7 % — вирус гепатита В) была у 14 пациентов (21,2 %), невирусный цирроз печени

имел место у 52 пациентов (78,8 %), из которых: алкогольный (токсико-алиментарный) — у 26 (40 %) пациентов, криптогенный — у 21 (32 %) пациента, первичный билиарный цирроз — у 4 (6 %), болезнь Вильсона — Коновалова — у 1 (1,5 %) пациента. Контрольную группу сравнения составили 10 здоровых добровольцев.

Исследования проводились на базе научно-исследовательской лаборатории УО «ГомГМУ». Концентрацию TIMP-1 в крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Исследования проводили при помощи набора производства Cloud-Clone Corp (Китай) согласно инструкции производителя, на микропланшетном фотометре SunriseTecan (Австрия) при длине волны 450 нм. В качестве образцов использовали плазму крови, полученную при центрифугировании смеси цельной крови с антикоагулянтом ЭДТА (6 %). Образцы плазмы перед исследованием разводили 100-кратно: 10 мкл образца +990 мкл PBS (pH 7,0–7,2). Для получения окончательного результата данные, полученные на фотометре, умножали на 100.

Концентрацию MMP-9 определяли при проведении мультиплексного анализа на приборно-реагентной базе, которая состоит из прибора Luminex-200, платформы для подачи микропланшета, реагентов для валидации и калибровки, тест-системы для определения ряда аналитов и компьютера с установленным программным обеспечением Bio-PlexManager. Подготовка реакционных смесей проводилась согласно инструкции производителя тест-системы. Предварительно замороженные образцы размораживались при комнатной температуре. Повторное замораживание не допускалось. После разморозки образцы центрифугировались 5 мин. при 2000 g для удаления клеточных и иных примесей. Образцы культуральных супернатантов двукратно разводились реагентом Calibratordiluent. Стандартные образцы готовили согласно схеме, предложенной производителем тест-системы. Для этого восстанавливали лиофилизированные стандарты «Н», «С» и «А» с помощью реагента Calibratordiluent. Таким образом получали исходный 10-кратный стандартный коктейль, принятый нами за «стандарт 1». Далее готовили серию трехкратных разведений в пяти пробирках, соответственно «стандарт 2 – стандарт 6». В качестве «бланка» использовали раствор Calibratordiluent. В лунки 96-луночного планшета вносили по 50 мкл заранее подготовленного коктейля магнитных микрочастиц с адсорбированными на них первичными антителами. Затем вносили последовательно по 50 мкл стандартных образ-

цов, образцов бланка, контроля и анализируемых образцов. Планшет заклеивался фольгой и помещался в микропланшетный шейкер на 2 часа для инкубации при комнатной температуре в режиме вращения при 800 об/мин. После инкубации для удаления несвязавшихся антител планшет помещали на магнитную платформу и лунки планшета промывали буферным раствором для отмывки. Затем добавляли по 50 мкл коктейля биотинных антител. Инкубировали планшет в течение 1 часа в микропланшетном шейкере при комнатной температуре в режиме вращения при 800 об/мин. После инкубации повторяли процедуру отмывки. Далее в каждую лунку добавляли по 50 мкл раствора стрептавидина, меченного флюоресцентным красителем фикоэритрином. Инкубировали планшет в течение 30 мин. в микропланшетном шейкере при комнатной температуре в режиме вращения при 800 об/мин. Повторяли процедуру отмывки (на магнитной платформе). Затем добавляли по 100 мкл промывочного буфера и ресуспендировали микрочастицы в лунках планшета. Учет результатов проводили на анализаторе Luminex 200 (Bio-Rad Laboratories, США). Полученные данные представлены в единицах интенсивности флюоресценции (FI) и концентрации в пг/мл (ObsConc, pg/ml), которая автоматически пересчитывалась программным обеспечением прибора.

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета «Statistica», 10 (StatSoft). Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, описывались с помощью медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me (25; 75). Сравнение двух выборок количественных признаков, если распределение не было нормальным, проводили с помощью U-теста Манна-Уитни. Статистически значимым считали результат, если вероятность отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий не превышала 5 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При проведении анализа показателей уровней MMP-9 и TIMP-1 в крови пациентов были выявлены некоторые закономерности.

У пациентов с хроническим гепатитом показатель MMP-9 составил 89 (56; 105) нг/мл, у пациентов с циррозом печени — 55,3 (44,7; 71,7) нг/мл. Показатели в двух группах статистически значимо отличались ($p = 0,001$, критерий Манна-Уитни) (рисунок 1). Более низкий уровень MMP-9 у пациентов свидетельствовал о снижении интенсивности резорбции межклеточного матрикса в печени при прогрессировании заболевания и переходе хронического гепатита в стадию цирроза печени.

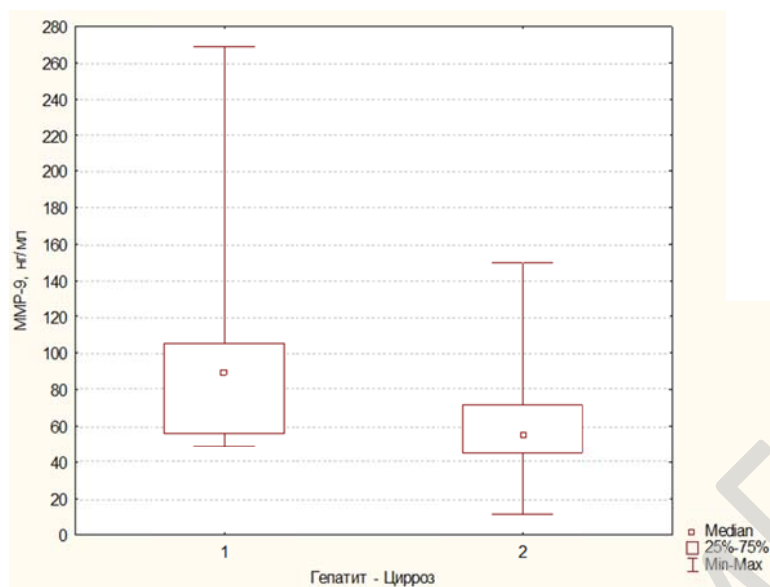


Рисунок 1 — Уровень MMP-9 у пациентов с хроническим гепатитом (1) и циррозом печени (2)

Сывороточный уровень TIMP-1 у пациентов с хроническим гепатитом составил 190,1 (156,8; 243,5) нг/мл, у пациентов с циррозом

печени — 152,5 (120,2; 212,9) нг/мл. Однако разница была статистически незначима ($p=0,069$, критерий Манна-Уитни) (рисунок 2).

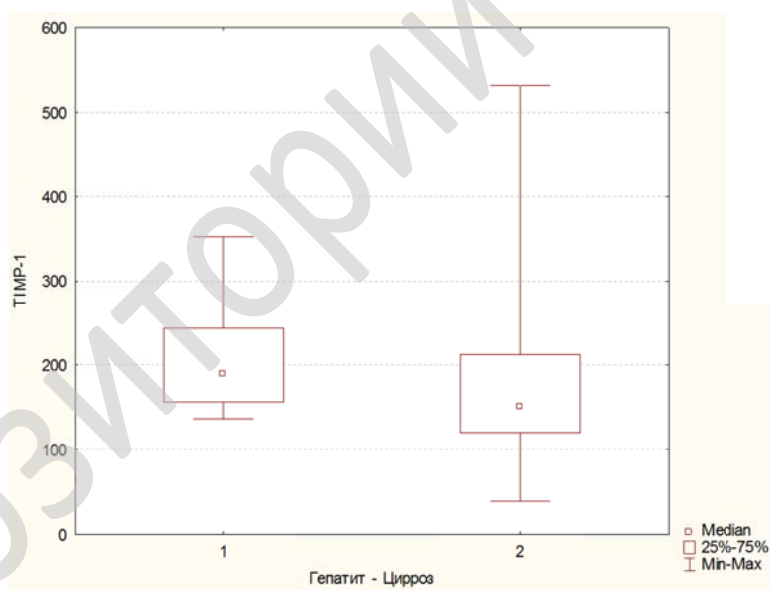


Рисунок 2 — Уровень TIMP-1 у пациентов с хроническим гепатитом (1) и циррозом печени (2)

При анализе результатов выявлены различия показателей уровня ферментов, а именно TIMP-1, в зависимости от этиологии цирроза печени. Так, у пациентов с ЦП вирусной этиологии уровень MMP-9 составил 61,9 (49,1; 82,6) нг/мл; у пациентов с ЦП невирусной этиологии уровень MMP-9 составил 53,9 (42,8; 67,3) нг/мл. Однако разница была статистически незначима ($p = 0,13$, критерий Манна-Уитни).

В то же время уровень TIMP-1 у пациентов с вирусным циррозом составил 245,2

(210,9; 413) нг/мл, а при невирусной этиологии ЦП — 142,9 (115,9; 181,2) нг/мл (рисунок 3). Это статистически значимо более низкие показатели, чем в первой группе ($p < 0,0001$, критерий Манна-Уитни), что может объяснять более высокую степень ингибирования активности MMP-9 при вирусных гепатитах, что отражается в снижении интенсивности резорбции внеклеточного матрикса и накоплении соединительной ткани, ведущие к прогрессированию фиброза и цирроза печени.

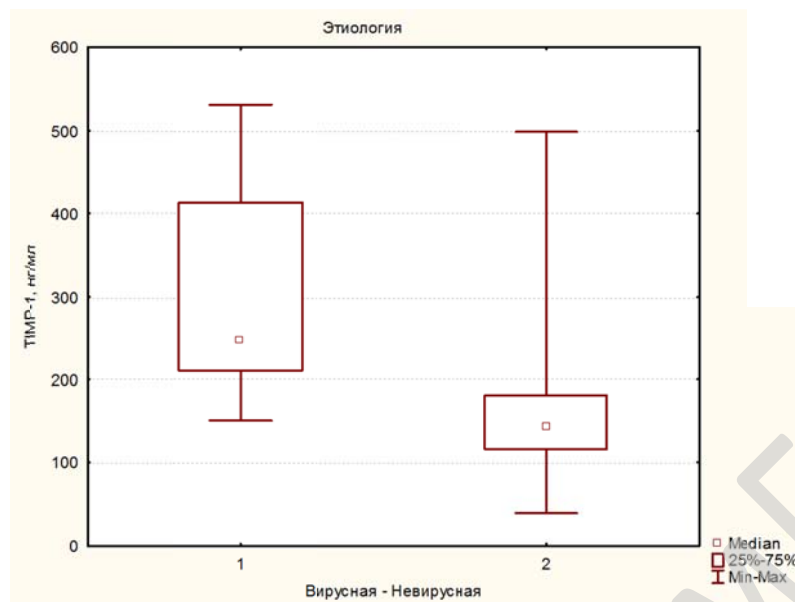


Рисунок 3 — Уровень TIMP-1 у пациентов с циррозом печени вирусной (1) и невирусной (2) этиологии

Заключение

Таким образом, по мере прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени выявлено статистически значимое снижение уровня MMP-9 в крови пациентов, что отразилось в уменьшении интенсивности процессов резорбции внеклеточного матрикса и переходе хронического гепатита в цирроз печени.

Также установлено, что активность TIMP-1, подавляющего фибролитические эффекты MMP-9, статистически значимо выше при вирусной этиологии ЦП, что, вероятно, обуславливает более быстрое прогрессирование фиброза печени на фоне носительства вирусов гепатита С и В.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горелова ИС, Скляр ЛФ, Маркелова ЕВ, Симакова А.И, Зенин ИВ. Состояние внеклеточного матрикса при HCV-ассоциированном фиброзе печени. *Мед Иммунология*. 2017;19 (1):35-44.
2. Mormone E, George J, Natalia Nieto N. Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches. *Chem Biol Interact*. 2011;193 (3):225-231.
3. Рогова ЛН, Шестернина НВ, Замечник ТВ, Фастова ИА. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). *Вестник Новых Мед Технологий*. 2011;XVIII,2: 86-89.
4. Сурков АН, Намазова-Баранова ЛС, Геворкян АК. Неинвазивная диагностика фиброза и цирроза печени при хронических вирусных гепатитах. *Клин Лаб Диагностика*. 2016;61(4): 209-214.
5. Щекотова АП, Невзорова МС, Ермакова ОА. Современные методы лабораторной диагностики фиброза печени. *Вестник Науки и Образования*. 2018;17 (53):54-59.
6. Широких ИН, Мавлитова ЛА, Туев АВ, Хлынова ОВ. Диагностика фиброза печени: идеальны ли методы? *Пермский Мед Журнал*. 2013;XXX(3):93-102.

REFERENCES

1. Gorelova IS, Sklyar LF, Markelova EV, Simakova A.I, Zenin IV. Sostoyanie vnekletochnoho matriksa pri HCV-assotsirovannom fibroze pecheni. *Med immunologiya*. 2017; 19 (1): 35-44. (in Russ.)

2. Mormone E, George J, Natalia Nieto N. Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches. *Chem Biol Interact*. 2011; 193 (3): 225-231.

3. Rogova LN, Shesternina NV, Zamechnik TV, Fastova IA. Matriksnyye metalloproteinazy, ih rol' v fiziologicheskikh i patologicheskikh processah (obzor). *Vestnik Nov Med Tekhnologij*. 2011; HVIII, 2: 86-89. (in Russ.)

4. Surkov AN, Namazova-Baranova LS, Gevorkyan AK. Neinvazivnaya diagnostika fibroza i cirroza pecheni pri hronicheskikh virusnyh gepatitah. *Klin Lab Diagnostika*. 2016; 61 (4): 209-214. (in Russ.)

5. SHChekotova AP, Nevzorova MS, Ermakova OA. Sovremennyye metody laboratornoj diagnostiki fibroza pecheni. *Vestnik Nauki i Obrazovaniya*. 2018; 17 (53): 54-59. (in Russ.)

6. SHirokih IN, Mavlitova LA, Tuev AV, Hlynova OV. Diagnostika fibroza pecheni: ideal'ny li metody? *PermskijMed Zhurnal*. 2013; XXX (3): 93-102. (in Russ.)

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь
г. Гомель, ул. Ланге, 5.

УО «Гомельский государственный медицинский университет», кафедра хирургических болезней №1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии

Тел. моб.: +375 44 7957922,

e-mail: alexskuratov@mail.ru

Скуратов Александр Геннадьевич.

Сведения об авторах

Скуратов А.Г., к.м.н., доцент, доцент кафедры хирургических болезней №1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Лычиков А.Н., д.м.н., профессор, ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Воропаев Е.В., к.м.н., доцент, проректор по научной работе УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Осипкина О.В., заведующий научной-исследовательской лабораторией УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Терешков Д.В., аспирант кафедры инфекционных болезней УО «Гомельский государственный медицинский университет», заведующий инфекционным отделением №4 У «Гомельская областная инфекционная клиническая больница».

Голубых Н.М., научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Яцук М.Н., научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Кондрачук А.Н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Козлов А.Е., научный сотрудник ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси».

Address for correspondence

5 Lange Street, 246000,
Gomel, Republic of Belarus
Gomel State Medical University, Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery
Mob.: +375 44 7957922,
E-mail: alexskuratov@mail.ru
Skuratov Alexander Gennadyevich.

Information about the authors

Skuratov A.G., PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery of the educational institution «Gomel State Medical University».

Lyzikov A.N., MD, Professor, Rector of the educational institution «Gomel State Medical University».

Voropaev E.V., PhD, Associate Professor, Vice-rector in charge of scientific work of the educational institution «Gomel State Medical University».

Osipkina O.V., Head of the Research Laboratory of the educational institution «Gomel State Medical University».

Tereshkov D.V., postgraduate student at the Department of Infectious Diseases of the educational institution «Gomel State Medical University», Head of the Infectious Diseases Ward No.4 of Gomel Regional Infectious Diseases Clinical Hospital.

Golubkyh N.M., researcher at the Research Laboratory of the educational institution «Gomel State Medical University».

Yatsuk M.N., researcher at the Research Laboratory of the educational institution «Gomel State Medical University».

Kondrachuk A.N., Senior researcher at the Research Laboratory of the educational institution «Gomel State Medical University».

Kozlov A.E., researcher of the state scientific institution «Institute of Radiobiology of the NAS of Belarus».

Поступила 29.11.2019

УДК 005:53.02,519.2

**НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОБУЧЕНИЯ
МЕТОДАМ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ И ВОЗМОЖНОСТИ
СОВРЕМЕННЫХ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ИХ РЕШЕНИЯ**

А. А. Ковалев¹, В. А. Игнатенко¹, А. А. Ядченко²

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

²Государственное научное учреждение

«Институт математики Национальной академии наук Беларуси»

г. Минск, Республика Беларусь

Проблемы обучения методам статистического анализа данных в доказательной медицине предъявляют высокие требования к их применению. Строгость подхода требует обширных знаний как в сфере непосредственно профессиональной, так и в областях знаний, выходящих далеко за пределы медицины. Недостаточно просто набрать группы для исследования или посчитать средние значения и сделать на основе этого какие-то выводы. Важно правильно набрать группы и правильно оценить статистические параметры полученных результатов. Более того, надо знать цель исследования, формулировать соответствующие гипотезы еще до начала эксперимента [1] или сбора данных, а не придумывать их в ходе анализа массива разнородных цифр и наименований при написании статей. Исследуемый материал обработки данных, представленный на уровне схем и алгоритмов в сочетании с использованием соответствующих программ, значительно упрощается и, самое главное, упорядочивается. В этом случае предмет статистики воспринимается не как нечто абстрактное, а как комплексная составляющая принципов доказательной медицины, без отрыва ее от профильного обучения.

При привлечении к обучению специалистов профильных предметов вуза с примерами исследований, использующих статистические методы обработки и планирования, позволит улучшить ориентирование в разнообразии существующих статистических методов обработки данных, а также понимать важность и актуальность применения статистики в медицинских исследованиях.

Ключевые слова: эксперимент, человек как система, статистический подход, граф-логическая схема основ статистики, параметрические и непараметрические методы анализа, сравнение групп, коэффициент корреляций, качественные признаки, таблица сопряжений, статистические пакеты, информационные технологии.

The problems in teaching the methods of statistical data analysis in evidence-based medicine place high demands on their application. The rigor of the approach requires extensive knowledge in both the direct professional sphere and in areas of knowledge that go far beyond the limits of medicine. It is not enough to simply type groups for the study or calculate average values and draw some conclusions based on this. It is important to recruit groups and evaluate the statistical parameters of the obtained results correctly. Moreover, it is requisite to know the purpose of the research, formulate the appropriate hypotheses even before the beginning of the experiment [1] or data collection, and not to invent them during the analysis of an array of heterogeneous numbers and names when writing articles. The material of data processing presented at the level of schemes and algorithms in combination with the use of the appropriate programs is greatly simplified and, most importantly, streamlined. In this case, the subject of statistics is perceived not as something abstract, but as a complex component of the principles of evidence-based medicine, without detaching it from specialized training.

The involvement of specialists of the core subjects of the university sharing the examples of studies using the statistical processing and planning methods into the training will make it possible to improve orientation in a variety