



ISSN 1607-9906

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

2015
Том 14
№6



ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 14

№6

2015

Рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 2002 году
Учредитель – Учреждение образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»

Главный редактор:

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

Редакционная коллегия:

Алексанин С.С. – д.м.н., профессор,
Бекиш В.Я. – д.м.н., профессор,
Бузук Г.Н. – д.ф.н., профессор,
Бурак И.И. – д.м.н., профессор,
Гидранович В.И. – д.б.н., профессор,
Глушанко В.С. – д.м.н., профессор,
Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, зам. главного редактора,
Деркач Ю.Н. – д.м.н., профессор,
Жданова О.Б. – д.б.н., профессор,
Жебентяев А.И. – д.ф.н., профессор,
Кабанова С.А. – к.м.н., доцент,
Козловский В.И. – д.м.н., профессор, зам. главного редактора,
Коневалова Н.Ю. – д.б.н., профессор, зам. главного редактора,
Конорев М.Р. – д.м.н., профессор,
Косых А.А. – д.м.н., профессор,
Криштопов Л.Е. – к.м.н., доцент,
Кугач В.В. – к.ф.н., доцент,
Кунцевич З.С. – д.пед.н., доцент,
Луд Н.Г. – д.м.н., профессор,
Наркевич И.А. – д.ф.н., профессор,
Пашков А.А. – к.м.н., доцент,
Пиманов С.И. – д.м.н., профессор,
Прищепа И.М. – д.б.н., профессор,
Подпалов В.П. – д.м.н., профессор,
Радецкая Л.Е. – д.м.н., профессор,
Семенов В.М. – д.м.н., профессор,
Сушков С.А. – к.м.н., доцент,
Усович А.К. – д.м.н., профессор,
Холод В.М. – д.б.н., профессор,
Чернявский Ю.П. – к.м.н., доцент.

Редакционный совет:

Аболмасов Н.Н. – д.м.н., профессор,
Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор,
Алексеев Ю.В. – к.м.н., доцент,
Басявичус Р.В. – д.м.н., профессор,
Бяловский Ю.Ю. – д.м.н., профессор,
Власов Т.Д. – д.м.н., профессор,
Генералов И.И. – д.м.н., профессор,
Карпук И.Ю. – к.м.н., доцент,
Краснюк И.И. – д.м.н., профессор,
Кубилюс Р.З. – д.м.н., профессор,
Кулик С.П. – к.филос.н., доцент,
Лабанаускас Л.В. – д.м.н., профессор,
Лея М.Ю. – член-корр. ЛАН, д.м.н., профессор,
Литвяков А.М. – д.м.н., профессор,
Лысенко И.М. – д.м.н., профессор,
Львов А.Н. – д.м.н., профессор,
Любаковская Л.А. – к.б.н., доцент,
Маланчук В.А. – член-корр. НАМН Украины, д.м.н., профессор,
Матлавска И. – профессор,
Моисеев Д.В. – к.ф.н., доцент,
Мрочек А.Г. – член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., профессор,
Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор,
Новиков Д.К. – д.м.н., профессор,
Новикова В.И. – д.м.н., профессор,
Окороков А.Н. – к.м.н., профессор,
Осочук С.С. – д.м.н., доцент,
Пискун Д.В. – к.м.н.,
Титов Л.П. – член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., профессор,
Цыркунов В.М. – д.м.н., профессор,
Чумак А.Г. – д.б.н., профессор,
Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор.

Секретариат:

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

СОДЕРЖАНИЕ**Обзор****В.А. Куликов, Л.Е. Беляева**

О биоэнергетике опухолевой клетки

Н.А. Кравченко, Е.С. Пашинская,**В.В. Побяржин, Д.К. Кузель**

Особенности паразитирования балантидий у человека и животных (обзор литературы)

Биохимия**Н.Н. Яроцкая**

Сравнительная морфометрическая оценка изменений печени при экспериментальном гнойном перитоните на фоне применения метаболической коррекции

Внутренние болезни**В.И. Козловский, О.М. Ковтун, Т.Н. Дусова,****С.М. Соболев, М.С. Печерская, Л.В. Бабенкова, С.П. Козловская**

Результаты длительного наблюдения за пациентами с артериальной гипертензией II степени и хронической обструктивной болезнью легких. Фокус на антиагреганты

О.А. Жигальцова-Кучинская, Л.Н. Сивицкая,**Н.Г. Даниленко, А.М. Жигальцов,****И.В. Нагорнов, С.М. Метельский**

Дефицит альфа-1-антитрипсина: генетические основы, эпидемиология, значение в развитии бронхо-легочной патологии

Хирургия**Э. Матевосян, Ю. Снопко, Д. Долль**

Клинические аспекты трансплантации почки

В.Н. Шиленок, Э.Я. Зельдин, Г.Н. Гецадзе,**С.Г. Подолинский, В.Ю. Земко**

Варианты лечения послеоперационных и рецидивных вентральных грыж

Педиатрия**Ю.В. Котлинская, И.М. Крастелёва,****Ю.А. Устинович, Е.В. Шилкина, Г.А. Шишко,****Н.Н. Войтенко**

Растворимая форма рецептора интерлейкина-8 CXCR2 в качестве маркера воспаления при патологии перинатального периода

CONTENTS**Review****5****V.A. Kulikov, L.E. Belyaeva**

On bioenergetics of a tumoral cell

15**N.A. Kravchenko, E.S. Pashinskaya,****V.V. Pobyarzhin, D.K. Kuzhel**

The peculiarities of balantidia parasitism in humans and animals (literature review)

Biochemistry**25****N.N. Yarotskaya**

Comparative morphometric evaluation of changes in the liver in experimental purulent peritonitis against the background of metabolic correction application

Internal medicine**32****V.I. Kozlovsky, O.M. Kovtun, T.N. Dusova,****S.M. Sobolev, M.S. Pecherskaya, L.V. Babenkova, S.P. Kozlovskaya**

The results of the long-term monitoring of patients with arterial hypertension of the 2nd degree and chronic obstructive pulmonary disease. Focus on antiplatelet agents

39**O.A. Zhigaltsova-Kuchinskaya, L.N. Sivitskaya,****N.G. Danilenko, A.M. Zhigaltsov,****I.V. Nagornov, S.M. Metelsky**

Alpha-1-antitrypsin deficiency: genetic fundamentals, epidemiology, role in the development of bronchopulmonary pathology

Surgery**53****E. Matevossian, I. Snopok, D. Doll**

Clinical aspects of kidney transplantation

64**V.N. Shilenok, E.Y. Zeldin, G.N. Getsadze,****S.G. Podolinsky, V.Y. Zemko**

Variants of postoperative and recidivating ventral hernias treatment

Pediatrics**70****Y.V. Katlinskaya, I.M. Krastelyova,****Y.A. Ustinovich, E.V. Shilkina, G.A. Shishko,****N.N. Voytenok**

The soluble form of interleukin-8 receptor CXCR2 as a marker of an inflammation in perinatal pathology

Онкология

В.В. Яскевич, А.В. Марочков

Возможности применения паравертебральной блокады при выполнении секторальной резекции молочной железы

Т.Т. Штабинская, М. Боднар, С.А. Ляликов, В.А. Басинский, А. Маршалек

Роль уровня экспрессии маркеров ангиогенеза в прогнозе эффективности послеоперационной химиотерапии колоректального рака

Наркология

Н.А. Артеменко, Т.Л. Петрище

Наркомания в 1920-е годы: медицинские, правовые и социокультурные аспекты проблемы

Токсикология

Е.К. Власенко, С.И. Сычик, В.А. Стельмах, И.И. Ильюкова, В.А. Грынчак

Оценка биохимического статуса белых крыс при воздействии гексилового эфира 5-аминолевулиновой кислоты в субхроническом эксперименте

Стоматология

О.В. Юрис

Нарушение окклюзионных взаимоотношений среди населения Республики Беларусь и факторы риска, обуславливающие проблему

Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела

С.Э. Ржеусский, А.Г. Довнар, В.В. Кугач
Изучение антимикробной активности повиаргола

Педагогика и психология высшей школы

Я.А. Кульбашна, С.А. Кабанова, А.А. Кабанова
Концептуальные принципы модернизации современного высшего медицинского образования

Новости

Правила для авторов

Oncology

V.V. Yaskevich, A.V. Marochkov

The possibilities of the use of paravertebral blockade on the performance of the sectorial resection of the breast

T.T. Shtabinskaya, M. Bodnar, S.A. Lyalikov, V.A. Basinsky, A. Marshalek

The role of the level of angiogenesis markers expression in prognosticating the effectiveness of postoperative chemotherapy for colorectal cancer

Narcology

N.A. Artyomenko, T.L. Petrishche

Drug addiction in the 1920's: medical, legal and sociocultural aspects of the problem

Toxicology

E.K. Vlasenko, S.I. Sychik, V.A. Stelmakh, I.I. Ilyukova, V.A. Grynchak

The evaluation of white rats' biochemical status on the impact of 5-aminolevulinic acid hexyl ester in subchronic experiment

Dentistry

O.V. Yuris

The disturbance of occlusal relationships among the population of the Republic of Belarus and risk factors determining the problem of occlusion

Technology of drugs production. Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy. Organization of pharmacy

S.E. Rzhеussky, H.G. Dounar, V.V. Kugach
The study of antimicrobial activity of poviargol

Pedagogics and psychology of higher school

Y.A. Kulbashna, S.A. Kabanova, A.A. Kabanova
Conceptual principles of modern higher medical education

News

Instructions for authors

© КУЛИКОВ В.А., БЕЛЯЕВА Л.Е., 2015

О БИОЭНЕРГЕТИКЕ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ

В.А. КУЛИКОВ, Л.Е. БЕЛЯЕВА

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

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №6. – С. 5-14.

ON BIOENERGETICS OF A TUMORAL CELL

V.A. KULIKOV, L.E. BELYAEVA

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(6):5-14.

Резюме.

В середине 20-х годов прошлого столетия Отто Варбург обнаружил, что основным источником АТФ в опухолевых клетках является гликолиз. Согласно гипотезе Варбурга причиной активации гликолиза было необратимое повреждение дыхательной функции митохондрий, которое, в свою очередь, может приводить к опухолевой трансформации клетки. Однако гипотеза Варбурга постепенно теряла свою актуальность из-за отсутствия убедительных доказательств наличия митохондриальных дефектов в опухолевых клетках. Ученые стали полагать, что изменения в биоэнергетике опухолевых клеток, скорее, являются следствием, нежели причиной опухолевой трансформации клеток. Внедрение в клиническую практику в девяностых годах прошлого столетия позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой для визуализации опухолей возродило интерес научного сообщества к гипотезе Варбурга. Однако до сих пор вопрос о том, какую роль играет этот эффект в канцерогенезе, остается пока неясным. В настоящем обзоре мы попытались рассмотреть научные аргументы, поддерживающие или опровергающие гипотезу Варбурга. Заключение: анализ результатов научных исследований позволил выявить два возможных сценария, посредством которых митохондрии могут участвовать в канцерогенезе: а) дисфункция митохондрий – это первичная причина развития аэробного гликолиза и опухолевой трансформации клетки, б) дисфункция митохондрий – это всего лишь следствие опухолевой трансформации клетки. Классическая дилемма «курицы и яйца» данной проблемы, к сожалению, пока не разрешена, но наличие тесной связи между онкогенами и эффектом Варбурга уже не вызывает сомнений.

Ключевые слова: митохондрия, рак, эффект Варбурга.

Abstract.

In the mid-twenties of the last century Otto Warburg has discovered that glycolysis is the basic source of ATP in tumor cells. According to the Warburg's hypothesis, activation of glycolysis results from an irreversible damage of mitochondrial respiration which, in its turn, can lead to neoplastic transformation of a cell. However, the Warburg's hypothesis gradually has lost its topicality due to the absence of convincing evidence of mitochondrial defects in tumor cells. Scientists began to believe that changes in bioenergetics of tumoral cells were rather a consequence than a reason of neoplastic transformation of cells. Introduction of the positron-emission tomography with fluorodeoxyglucose into the clinical practice in the nineties of the last century for the visualization of tumors has revived the interest of scientific community to the Warburg's hypothesis. However, up to now the question about the role played by this effect in the carcinogenesis still remains not clear. In the present review we have tried to consider the scientific arguments supporting or disproving the Warburg's hypothesis. In conclusion we want to say that the analysis of scientific researches results has allowed to reveal two possible scenarios by means of which mitochondria can participate in carcinogenesis: (1) mitochondrial dysfunction is a primary cause of the aerobic glycolysis development and neoplastic cellular transformation; (2) mitochondrial dysfunction is only the second stage in metabolic reprogramming of a tumor cell, so it is a consequence of the tumor transformation of a cell. The classical «chicken and egg» dilemma of the given problem, unfortunately, remains not solved yet, but the existence of a close connection between oncogenes and the Warburg's effect, does not cause doubts any more.

Key words: mitochondrion, cancer, Warburg's effect.

В середине двадцатых годов прошлого столетия немецкий биохимик Отто Варбург, изучая потребление кислорода и образование лактата срезами опухолей, обнаружил, что в присутствии кислорода срезы быстрорастущих опухолей потребляют глюкозу с необычайно высокой скоростью, по сравнению с нормальными клетками, и выделяют большое количество лактата (рис. 1). Обнаруженное явление резко контрастировало с эффектом Пастера, при котором скорость гликолиза значительно снижается в присутствии кислорода. В 1930 году это необычное явление Варбург назвал аэробным гликолизом, а в 1972 году, через два года после смерти Отто Варбурга, крупнейший специалист в области биоэнергетики Эфраим Ракер предложил термин «эффект Варбурга».

В 1956 году Варбург постулировал, что нарушения дыхания клетки ответственны за аэробный гликолиз и возникновение злокачественной опухоли [1, 2]. В своей лекции на встрече Лауреатов Нобелевской премии в Линдау (Германия) в 1966 году он говорил, что «рак, больше чем другие болезни, имеет несчетное количество вторичных причин, но даже у него имеется только одна первичная причина. Суммируя в несколько слов, первичная причина рака – это замещение дыхания кислородом в нормальных клетках брожением сахара».

Ключевыми положениями гипотезы Варбурга о причине возникновения раковых опухолей являются следующие утверждения [1, 2]: 1) нарушение дыхания клетки иници-

рует процесс образования опухоли; 2) энергия, получаемая за счет гликолиза, компенсирует недостаточное образование энергии при дыхании опухолевых клеток; 3) раковые клетки превращают глюкозу в лактат в присутствии кислорода; 4) нарушение клеточного дыхания является необратимым.

Гипотеза Варбурга: аргументы за

Действительно, при некоторых формах рака анализ изменений в процессе окислительного фосфорилирования обнаружил снижение экспрессии каталитической субъединицы митохондриальной АТФ-азы (бета-F1-АТФ-азы) [3]. Примечательно, что уровень экспрессии этого белка находится в обратной корреляционной связи со скоростью аэробного гликолиза. Протеомный анализ уровней экспрессии биоэнергетического белка (бета-F1-АТФ-аза), митохондриального белка Hsp60 и гликолитического фермента дегидрогеназы 3-фосфоглицеринового альдегида, а также изучение соотношения уровней экспрессии этих трех белков, обозначенного как биоэнергетический индекс клетки, обнаружил снижение этого индекса в биоптатах многих злокачественных опухолей. Снижение биоэнергетического индекса было определено как биоэнергетическая сигнатура злокачественных опухолей [4]. Указанная сигнатура может служить маркером прогрессирования злокачественных опухолей толстого кишечника, легких и молочной железы [5], что является подтверждением значимой роли повреждения митохондрий раковых клеток в

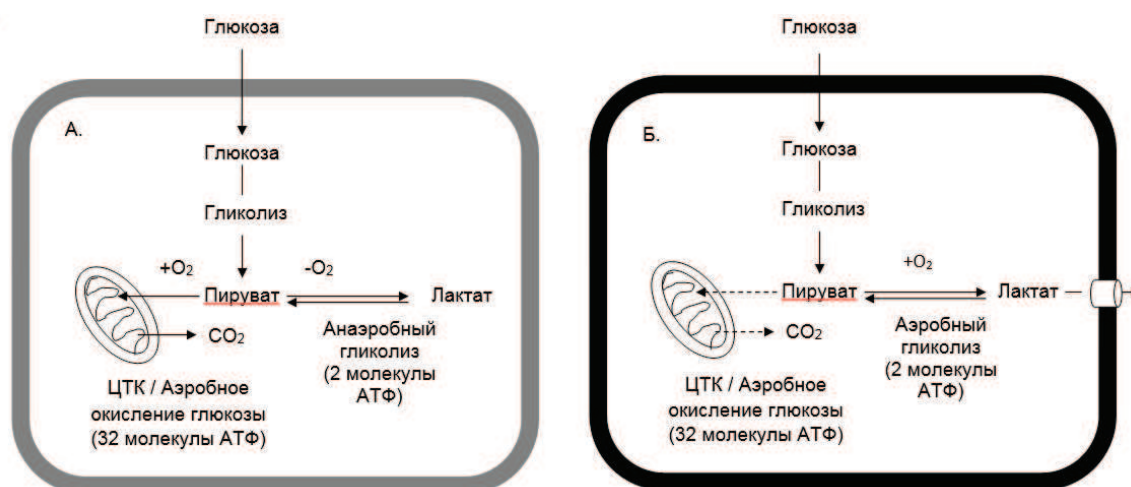


Рисунок 1 – Особенности метаболизма глюкозы клеток злокачественных опухолей:
А – нормальная клетка; Б – клетка злокачественной опухоли.

прогрессировании злокачественных новообразований. Более того, принимая во внимание роль окислительного фосфорилирования в процессах клеточной смерти, представляется вероятным использование биоэнергетической сигнатуры в качестве маркера ответа опухолевых клеток на проводимую химиотерапию.

Связь между дисфункцией митохондрий и активацией гликолиза была также установлена в моделях *in vitro*, когда ингибирование окислительного фосфорилирования олигомицином в клетках карциномы легких явилось пусковым механизмом быстрого повышения скорости аэробного гликолиза. Это дает основание считать, что клетки могут приобретать гликолитический фенотип в результате супрессии образования энергии в митохондриях [6]. С другой стороны, при угнетении гликолиза опухолевые клетки не способны увеличивать митохондриальное окислительное фосфорилирование, что может служить свидетельством дисфункции митохондрий в этих клетках [7]. Повышение экспрессии митохондриального белка фратаксина, способного стимулировать окислительный метаболизм, в некоторых линиях опухолевых клеток толстого кишечника привело к увеличению потребления кислорода, активности некоторых ферментов цикла Кребса, повышению митохондриального мембранного потенциала и содержания АТФ. Клетки с повышенной экспрессией фратаксина имели более низкую скорость роста и деления, а также обладали пониженной способностью к образованию опухоли при введении их в организм бестимусных (голых) мышей [8].

Интересной находкой являются изменения в содержании и жирнокислотном составе кардиолипина, уникального фосфолипида внутренней мембраны митохондрий, обнаруженные в митохондриях клеток, выделенных из четырех видов опухолей головного мозга мышей. Обнаруженные изменения сочетались со значительным снижением активности ферментативных комплексов дыхательных цепей митохондрий. Результаты этих исследований представили доказательства того, что изменения в составе и содержании кардиолипина могут лежать в основе необратимого повреждения дыхательной функции митохондрий, связывая, таким образом, нарушения липидного состава митохондрий с гипотезой Варбурга. Тем не менее, остается неясным, явля-

ются ли выявленные изменения в содержании и составе кардиолипина причиной или все же следствием развития и/или прогрессирования опухоли [9].

Существенными доказательствами наличия причинных связей между дисфункцией митохондрий и канцерогенезом являются исследования, которые показали, что мутации генов двух ферментов цикла Кребса, а именно сукцинатдегидрогеназы и фумаратгидратазы, являются иницирующими событиями в развитии семейной параганглиомы, лейомиомы и рака почек [10, 11].

Потенциальным признаком нарушения функций митохондрий с последующим развитием феномена Варбурга также может быть явление разобщения окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания, обнаруженное в лейкозных клетках [12]. Повышение экспрессии митохондриального белка UCP2 (uncoupling protein 2), участвующего в этом процессе разобщения, было обнаружено при раке молочной железы, яичников, мочевого пузыря, пищевода, яичек, почек, легких, толстого кишечника и предстательной железы. Кроме того, показано, что экспрессия белков UCP2 в опухолевых клетках молочной железы линии MCF7 ведет к снижению митохондриального мембранного потенциала и повышению метастатического потенциала этих клеток [13].

Гипотеза Варбурга: аргументы против

В то же время, другие исследования показали, что митохондрии опухолевых клеток достаточно функциональны, имеют нормальные Р/О и АДФ/АТФ-отношения и хорошо окисляют «дыхательные» субстраты [14]. Более того, в некоторых опухолях потребление кислорода было даже большим, чем в нормальных тканях. Это позволило известному специалисту в области биохимии опухолевых клеток Сиднею Вайнхаузу в его критическом анализе гипотезы Варбурга заключить, что «не найдено существенных доказательств, которые показали бы наличие (в опухолевых клетках) дефектов в тканевом дыхании или транспорте электронов, или в сопряжении тканевого дыхания с образованием АТФ, или в присутствии или отсутствии каких-то уникальных митохондриальных ферментов и кофакторов, вовлечен-

ных в транспорт электронов» [15]. Детальный анализ функции митохондрий клеток медленно растущих гепатом не обнаружил существенных различий в параметрах тканевого дыхания в сравнении с нормальными гепатоцитами [16]. В то же время, митохондрии, изолированные из быстро растущих гепатом, не были способны окислять гидроксibuтират (субстрат НАД-зависимых дегидрогеназ), хотя окисление сукцината (субстрат ФАД-зависимых дегидрогеназ) происходило со скоростью, сравнимой с таковой в митохондриях нормальных клеток печени. Митохондрии из клеток этих быстро растущих гепатом были способны фосфорилировать добавленный АДФ, но при этом низкое отношение АДФ/АТФ указывало на повышенную проницаемость внутренней мембраны митохондрий для протонов. Таким образом, митохондриальная дисфункция может, действительно, наблюдаться в более агрессивных, быстро растущих опухолях. Как отмечено выше, Отто Варбург считал, что аэробный гликолиз в раковых клетках является отражением митохондриальных дефектов, нарушающих клеточное дыхание, однако степень повреждения митохондрий была, вероятно, преувеличена.

Сегодня эффект Варбурга объясняется, скорее, изменениями в сигнальных путях, которые «управляют» захватом и метаболизмом глюкозы и вовлечены в регуляцию активности митохондрий, нежели самими дефектами митохондрий, хотя многие опухоли могут иметь признаки повреждения этих органелл [17]. Однако, независимо от наличия повреждения митохондрий, большинство опухолевых клеток активно используют аэробный или анаэробный гликолиз, и это свойство сегодня широко используется для визуализации опухолей с помощью позитронно-эмиссионной томографии [18]. Кроме того, повышение экспрессии генов, кодирующих ферменты гликолиза, обнаружено в двадцати четырех видах злокачественных опухолей. Обращает на себя внимание тот факт, что злокачественные опухоли лимфоузлов, простаты и головного мозга характеризуются повышенной экспрессией большинства «гликолитических генов», а в клетках злокачественных опухолей хрящей и костного мозга отмечается только спорадическая сверхэкспрессия «гликолитических генов» [19].

Ряд исследований показывает, что ин-

гибирование гликолиза или направление пирувата для дальнейшего окисления в митохондрии способны значительно активировать тканевое дыхание в раковых клетках [20-22]. Так, ингибирование лактатдегидрогеназы или активация пируватдегидрогеназы индуцируют окисление пирувата в митохондриях и стимулируют тканевое дыхание [20, 22]. Это показывает, что митохондрии раковых клеток не имеют каких-то существенных, необратимых нарушений. Также установлено, что для опухолевых клеток доля гликолиза в продукции АТФ в основном не превышает 50-60% [23]. Другими словами, большинство раковых клеток способны к тканевому дыханию, но скорость окислительного фосфорилирования при этом снижена вследствие значительной активации гликолиза. Действительно, сегодня установлено, что митохондрии в опухолевых клетках не являются неактивными *per se*, а функционируют со сниженной «дыхательной» активностью [24] и, даже напротив, могут быть местом образования основного количества АТФ для опухолевых клеток [25]. Интенсивный гликолиз не является признаком, характерным для всех опухолей. К гликолизу более склонны быстро растущие опухоли, нежели медленно растущие. Это объясняет, например, почему бромпируват (ингибитор гликолиза) очень эффективен при лечении быстро растущих опухолей, и лишь незначительно замедляет скорость роста медленно растущих опухолей.

В 1979 году Reitzer и соавторы показали, что клетки карциномы шейки матки используют для образования АТФ предпочтительно окислительное фосфорилирование [26]. Также обнаружены некоторые линии глиомных клеток, сильно зависящие от окислительного фосфорилирования, а некоторые глиомные клетки, которые для получения энергии предпочитают использовать гликолиз («гликолитические глиомы»), способны переключаться на окислительное фосфорилирование в условиях дефицита глюкозы [27]. Подобное явление характерно и для опухолевых клеток шейки матки, легких, печени и поджелудочной железы [28-30]. Такая пластичность указывает на тесное взаимодействие между гликолизом и окислительным фосфорилированием с целью адаптации механизмов образования энергии к изменениям микроокружения. Исследова-

ниями Р. Herst и М. Berridge обнаружен ряд линий опухолевых клеток (HL60, HeLa, 143B, U937), использующих в качестве основного источника энергии митохондриальное дыхание [31]. Измерение в клетках HeLa вклада окислительного фосфорилирования в образование АТФ показало, что в митохондриях этих клеток образуется 79% АТФ и только при гипоксии этот вклад снижается до 30% [32]. В ретроспективном обзоре один из авторов этих исследований Р. Морено-Санчес отметил, что, хотя гликолиз играет важную роль в энергетическом обмене опухоли, значительное количество злокачественных опухолей в качестве источника энергии используют окислительное фосфорилирование или окислительное фосфорилирование в сочетании с гликолизом [33]. Несмотря на отмечаемое в ряде исследований снижение числа и размера митохондрий [34-36], опухолевые клетки сохраняют способность к быстрому переключению энергетического обмена от гликолиза к окислительному фосфорилированию в течение канцерогенеза. Это переключение также наблюдается и на уровне окисления глутамина, которое может протекать двумя способами: «аноксическим» с образованием лактата или окислением, сопряженным с окислительным фосфорилированием [37].

В конце 20-х годов прошлого столетия английский биохимик Герберт Кребтри обнаружил, что усиленный гликолиз в опухолевых клетках ингибирует потребление кислорода этими клетками. Сегодня это явление известно как эффект Кребтри. Одним из механизмов, объясняющих этот эффект, является конкуренция между гликолизом и окислительным фосфорилированием за АДФ и неорганический фосфат [38]. Кребтри предположил, что обнаруженного им явления вполне достаточно, чтобы объяснить снижение скорости окислительного фосфорилирования в опухолевых клетках. Это явилось аргументом против гипотезы Варбурга о том, что нарушение дыхания клеток является причиной резкого усиления гликолиза. Однако эффект Кребтри сам по себе не объяснял причину наблюдаемого в опухолевых клетках усиления гликолиза. Только недавно было показано, что в раковых клетках на скорость гликолиза могут влиять генетические нарушения, приводящие к активации онкогенов или инактивации генов-

онкосупрессоров. Активация протеинкиназы Akt, G-белков семейства Ras, транскрипционных факторов HIF-1 и c-Myc, или инактивация транскрипционного фактора p53 формируют своеобразную «пентаду», ответственную за развитие гликолитического фенотипа в раковых клетках [39]. Так, наряду со многими биологическими эффектами, протеинкиназа Akt стимулирует экспрессию мембранных переносчиков глюкозы (ГЛЮТ-1) и активирует гексокиназу-2, c-Myc повышает транскрипцию лактатдегидрогеназы А. В опухолевых клетках HIF-1-альфа повышает экспрессию генов переносчиков глюкозы (ГЛЮТ 1 и 3), почти всех гликолитических ферментов, включая изоферменты, наиболее характерные для опухолевых клеток (гексокиназа-2, альдолаза-А, пируваткиназа-М2, лактатдегидрогеназа-А, фосфофруктокиназа-2/фруктозо-2,6-бисфосфатаза-3) [40]. Также HIF-1 подавляет митохондриальное окислительное фосфорилирование посредством повышения экспрессии гена киназы-1 пируватдегидрогеназного ферментативного комплекса (ПДГК-1), которая фосфорилирует и, тем самым, инактивирует пируватдегидрогеназный комплекс (ПДГ), обеспечивающий превращение пирувата в ацетил-КоА и, следовательно, использование последнего в цикле Кребса [41]. Транскрипционный фактор p53 влияет на тканевое дыхание посредством транскрипционной активации гена SCO2, который кодирует белок, необходимый для сборки митохондриального дыхательного комплекса IV (цитохромоксидазы) [42], а также путем сохранения массы митохондрий и числа копий митохондриальной ДНК [43]. Понятно, что утрата функций p53, например, в результате мутации его гена, неизбежно ведет к угнетению тканевого дыхания. Соответственно, утрата функций p53, а, следовательно, и снижение экспрессии гена TIGAR, кодирующего белок-регулятор гликолиза, ведет к активации гликолиза. В K-RAS и H-RAS-трансформированных мышинных фибробластах отмечено повышение потребления глюкозы с образованием лактата и снижение активности тканевого дыхания [44].

Можно полагать, что наличие в опухолевых клетках изменений активности вышеуказанных факторов отчасти объясняет развитие аэробного гликолиза, а с учетом эффекта Кребтри – и ингибирование тканевого дыхания

и окислительного фосфорилирования. Однако вызывает удивление невысокая частота (в большинстве случаев менее 50%) мутирования каждого из вышеуказанных онкогенов и генов-онкосупрессоров в сравнении с развитием гликолитического фенотипа, который отмечается с частотой более 97% в большинстве часто встречаемых карцином человека. Другими словами, измененная экспрессия классических онкогенов и генов-онкосупрессоров вряд ли может быть единственным объяснением гликолитического фенотипа опухолевых клеток [4].

Митохондриальная ДНК и канцерогенез

Митохондрии млекопитающих содержат геном длиной в 16,5 тысяч нуклеотидов, включающий 37 генов, из которых 13 являются компонентами дыхательных ферментов. Отсутствие гистонов и близость митохондриального генома к источникам образования активных форм кислорода делает митохондриальную ДНК высокочувствительной к мутациям. Мутации митохондриальной ДНК обнаружены в различных злокачественных опухолях [45]. Эти мутации затрагивают как регионы, кодирующие белки, так и «некодирующие» области ДНК. Мутации 13 генов, кодирующие белки митохондриальной цепи переноса электронов, могут вызывать изменения в активности клеточного дыхания, и, таким образом, влиять на метаболизм раковых клеток. Частичное ингибирование окислительного фосфорилирования вследствие мутаций митохондриальной ДНК повышает образование активных форм кислорода (АФК). Накопление АФК может обуславливать появление мутаций протоонкогенов и запускать процесс репликации, приводя в итоге к развитию опухоли [46]. Исследования с заменой митохондриальной ДНК в опухолевых клетках на мутантную форму обусловило ингибирование окислительного фосфорилирования, повышение образования АФК, усиление роста и метастатического потенциала этих клеток [47, 48]. С другой стороны, недавними исследованиями митохондриальной ДНК, взятой из 1675 биопсийных образцов тридцати различных видов злокачественных опухолей, не удалось найти доказательств того, что найденные мутации митохондриальной ДНК способствуют развитию и распространению раковых клеток [49].

Заключение

1. Хотя вопрос о том, что же все-таки первично: метаболические ли изменения, которые запускают канцерогенез, или опухолевая трансформация клетки, которая вызывает метаболические изменения, – пока еще не решен, многие исследования показывают, что повышенная зависимость от гликолиза характерна для большинства злокачественных опухолей и что гликолиз обеспечивает опухолевые клетки молекулами АТФ и метаболическими интермедиатами для их роста и пролиферации.

2. Есть два разных сценария, посредством которых митохондрии могут участвовать в канцерогенезе: а) дисфункция митохондрий – это первичная причина развития опухоли и аэробного гликолиза, б) дисфункция митохондрий – это всего лишь второй этап в метаболической перестройке опухолевой клетки, то есть следствие опухолевой трансформации клетки. Очевидно, что имеются примеры линий опухолевых клеток, у которых обнаружено снижение функции митохондрий, вызванное мутациями митохондриальной ДНК или ядерной ДНК, кодирующей некоторые митохондриальные белки. Напротив, в других линиях опухолевых клеток низкий уровень окислительного фосфорилирования может быть следствием усиления гликолиза, причиной чего являются гипоксия или генетические изменения онкогенов и генов-онкосупрессоров. Классическая дилемма «курицы и яйца» данной проблемы, к сожалению, пока не разрешена, но наличие тесной связи между онкогенами и эффектом Варбурга уже не вызывает сомнений.

Литература

1. Warburg, O. On the origin of cancer cells / O. Warburg // Science. – 1956 Feb. – Vol. 123, N 3191. – P. 309–314.
2. Warburg, O. On respiratory impairment in cancer cells / O. Warburg // Science. – 1956 Aug. – Vol. 124, N 3215. – P. 269–270.
3. Breast carcinomas fulfill the Warburg hypothesis and provide metabolic markers of cancer prognosis / A. Isidoro [et al.] // Carcinogenesis. – 2005 Dec. – Vol. 26, N 12. – P. 2095–2104.
4. Glucose avidity of carcinomas / A. D. Ortega [et al.] // Cancer Lett. – 2009 Apr. – Vol. 276, N 2. – P. 125–135.
5. The bioenergetic signature of cancer: a marker of tumor progression / J. M. Cuezva [et al.] // Cancer Res. – 2002 Nov. – Vol. 62, N 22. – P. 6674–6681.
6. Loss of the mitochondrial bioenergetic capacity underlies the glucose avidity of carcinomas / F. Lopez-

- Rios [et al.] // *Cancer Res.* – 2007 Oct. – Vol. 67, N 19. – P. 9013–9017.
7. Multiparameter metabolic analysis reveals a close link between attenuated mitochondrial bioenergetic function and enhanced glycolysis dependency in human tumor cells / M. Wu [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2007 Jan. – Vol. 292, N 1. – P. C125–136.
 8. Induction of oxidative metabolism by mitochondrial frataxin inhibits cancer growth: Otto Warburg revisited / T. J. Schulz [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006 Jan. – Vol. 281, N 2. – P. 977–981.
 9. Cardiolipin and electron transport chain abnormalities in mouse brain tumor mitochondria: lipidomic evidence supporting the Warburg theory of cancer / M. A. Kiebish [et al.] // *J. Lipid. Res.* – 2008 Dec. – Vol. 49, N 12. – P. 2545–2556.
 10. Gaude, E. Defects in mitochondrial metabolism and cancer / E. Gaude, C. Frezza // *Cancer. Metab.* – 2014 Jul. – Vol. 2. – P. 10.
 11. Oncometabolites-driven tumorigenesis: From genetics to targeted therapy / A. Morin [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2014 Nov. – Vol. 135, N 10. – P. 2237–2248.
 12. Samudio, I. Mitochondrial uncoupling and the Warburg effect: molecular basis for the reprogramming of cancer cell metabolism / I. Samudio, M. Fiegl, M. Andreeff // *Cancer Res.* – 2009 Mar. – Vol. 69, N 6. – P. 2163–2166.
 13. Cellular model of Warburg effect identifies tumor promoting function of UCP2 in breast cancer and its suppression by genipin / V. Ayyasamy [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, N 9. – P. e24792.
 14. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of living cells and their metabolism of a specifically labeled ¹³C substrate / R. T. Eakin [et al.] // *FEBS Lett.* – 1972 Dec. – Vol. 28, N 3. – P. 259–264.
 15. Weinhouse, S. The Warburg hypothesis fifty years later / S. Weinhouse // *Z. Krebsforsch. Klin. Onkol. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 1976. – Vol. 87, N 2. – P. 115–126.
 16. A comparison of some ultrastructural and biochemical properties of mitochondria from Morris hepatomas 9618A, 7800, and 3924A / P. L. Pedersen [et al.] // *Cancer Res.* – 1970 Nov. – Vol. 30, N 11. – P. 2620–2626.
 17. Pedersen, P. L. Tumor mitochondria and the bioenergetics of cancer cells / P. L. Pedersen // *Prog. Exp. Tumor Res.* – 1978. – Vol. 22. – P. 190–274.
 18. Plathow, C. Tumor cell metabolism imaging / C. Plathow, W. A. Weber // *J. Nucl. Med.* – 2008 Jun. – Vol. 49, suppl. 2. – P. 43S–63S.
 19. Altenberg, B. Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes / B. Altenberg, K. O. Greulich // *Genomics.* – 2004 Dec. – Vol. 84, N 6. – P. 1014–1020.
 20. Fantin, V. R. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance / V. R. Fantin, J. St-Pierre, P. Leder // *Cancer Cell.* – 2006 Jun. – Vol. 9, N 6. – P. 425–434.
 21. Energy substrate modulates mitochondrial structure and oxidative capacity in cancer cells / R. Rossignol [et al.] // *Cancer Res.* – 2004 Feb. – Vol. 64, N 3. – P. 985–993.
 22. A mitochondria-K⁺ channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth / S. Bonnet [et al.] // *Cancer Cell.* – 2007 Jan. – Vol. 11, N 1. – P. 37–51.
 23. Zheng, J. Energy metabolism of cancer: Glycolysis versus oxidative phosphorylation (Review) / J. Zheng // *Oncol. Lett.* – 2012 Dec. – Vol. 4, N 6. – P. 1151–1157.
 24. Bioenergetics of lung tumors: alteration of mitochondrial biogenesis and respiratory capacity / N. Bellance [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2009 Dec. – Vol. 41, N 12. – P. 2566–2577.
 25. Oxidative phosphorylation is impaired by prolonged hypoxia in breast and possibly in cervix carcinoma / S. Rodriguez-Enriquez [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2010 Oct. – Vol. 42, N 10. – P. 1744–1751.
 26. Reitzer, L. Evidence that glutamine, not sugar, is the major energy source for cultured Hela cells / L. Reitzer, B. Wice, D. Kennel // *J. Biol. Chem.* – 1979 Apr. – Vol. 254, N 8. – P. 2669–2676.
 27. Griguer, C. E. Glucose metabolism heterogeneity in human and mouse malignant glioma cell lines / C. E. Griguer, C. R. Oliva, G. Y. Gillespie // *J. Neurooncol.* – 2005 Sep. – Vol. 74, N 2. – P. 123–133.
 28. Energy substrate modulates mitochondrial structure and oxidative capacity in cancer cells / R. Rossignol [et al.] // *Cancer Res.* – 2004 Feb. – Vol. 64, N 3. – P. 985–993.
 29. Mitochondrial bioenergetic adaptations of breast cancer cells to aglycemia and hypoxia / K. Smolkova [et al.] // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 2010 Feb. – Vol. 42, N 1. – P. 55–67.
 30. Mitochondrial oxidative phosphorylation and energetic status are reflected by morphology of mitochondrial network in INS-1E and HEP-G2 cells viewed by 4Pi microscopy / L. Plecita-Hlavata [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2008 Jul-Aug. – Vol. 1777, N 7/8. – P. 834–846.
 31. Herst, P. M. Cell surface oxygen consumption: a major contributor to cellular oxygen consumption in glycolytic cancer cell lines / P. M. Herst, M. V. Berridge // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2007 Feb. – Vol. 1767, N 2. – P. 170–177.
 32. Oxidative phosphorylation is impaired by prolonged hypoxia in breast and possibly in cervix carcinoma / S. Rodriguez-Enriquez [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2010 Oct. – Vol. 42, N 10. – P. 1744–1751.
 33. Energy metabolism in tumor cells / R. Moreno-Sanchez [et al.] // *FEBS J.* – 2007 Mar. – Vol. 274, N 6. – P. 1393–1418.
 34. Bioenergetics of lung tumors: alteration of mitochondrial biogenesis and respiratory capacity / N. Bellance [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2009 Dec. – Vol. 41, N 12. – P. 2566–2577.
 35. Formentini, L. The mitochondrial bioenergetics capacity of carcinomas / L. Formentini, I. Martinez-Reyes, J. M. Cuezva // *IUBMB Life.* – 2010 Jul. – Vol. 62, N 7. – P. 554–560.
 36. Alteration of the bioenergetic phenotype of mitochondria is a hallmark of breast, gastric, lung and oesophageal cancer / A. Isidoro [et al.] // *Biochem. J.* – 2004 Feb. – Vol. 378, pt. 1. – P. 17–20.
 37. Waves of gene regulation suppress and then restore oxidative phosphorylation in cancer cells / K. Smolkova [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2011 Jul. – Vol. 43,

- N 7. – P. 950–968.
38. Ibsen, K. H. The Crabtree effect: a review / K. H. Ibsen // *Cancer Res.* – 1961 Aug. – Vol. 21. – P. 829–841.
 39. Куликов, В. А. Сигнальные каскады, онкогены, гены-онкосупрессоры и метаболизм раковой клетки / В. А. Куликов, Л. Е. Беляева // *Вестн. ВГМУ.* – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 6–15.
 40. Semenza, G. L. HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism / G. L. Semenza // *Curr. Opin. Genet. Develop.* – 2010 Feb. – Vol. 20, N 1. – P. 51–56.
 41. The interplay between MYC and HIF in cancer // C. V. Dang [et al.] // *Nat. Rev. Cancer.* – 2008 Jan. – Vol. 8, N 1. – P. 51–56.
 42. p53 regulates mitochondrial respiration / S. Matoba [et al.] // *Science.* – 2006 Jun. – Vol. 312, N 5780. – P. 1650–1653.
 43. Kulawiec, M. p53 regulates mtDNA copy number and mitochekpoint pathway / M. Kulawiec, V. Ayyasamy, K. K. Singh // *J. Carcinog.* – 2009. – Vol. 8. – P. 8.
 44. Impairment of mitochondrial respiration in mouse fibroblasts by oncogenic H-RAS(Q61L) / D. Yang [et al.] // *Cancer Biol. Ther.* – 2010 Jan. – Vol. 9, N 2. – P. 122–133.
 45. Brandon, M. Mitochondrial mutations in cancer / M. Brandon, P. Baldi, D. C. Wallace // *Oncogene.* – 2006 Aug. – Vol. 25, N 34. – P. 4647–4662.
 46. Wallace, D. C. Mitochondria and cancer: Warburg addressed / D. C. Wallace // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* – 2005. – Vol. 70. – P. 363–374.
 47. mtDNA mutations increase tumorigenicity in prostate cancer / J. A. Petros [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2005 Jan. – Vol. 102, N 3. – P. 719–724.
 48. ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis / K. Ishikawa [et al.] // *Science.* – 2008 May. – Vol. 320, N 5876. – P. 661–664.
 49. Origins and functional consequences of somatic mitochondrial DNA mutations in human cancer / Y. S. Ju [et al.] // *eLife.* – 2014 Oct. – Vol. 3. – P. e02935.

Поступила 10.07.2015 г.

Принята в печать 11.12.2015 г.

References

1. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science.* 1956 Feb;123(3191):309-14.
2. Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells. *Science.* 1956 Aug;124(3215):269-70.
3. Isidoro A, Casado E, Redondo A, Acebo P, Espinosa E, Alonso AM, Cejas P, Hardisson D, Fresno Vara JA, Belda-Iniesta C, González-Barón M, Cuezva JM. Breast carcinomas fulfill the Warburg hypothesis and provide metabolic markers of cancerprognosis. *Carcinogenesis.* 2005 Dec;26(12):2095-104.
4. Ortega AD, Sánchez-Aragó M, Giner-Sánchez D, Sánchez-Cenizo L, Willers I, Cuezva JM. Glucose avidity of carcinomas. *Cancer Lett.* 2009 Apr;276(2):125-35.
5. Cuezva JM, Krajewska M, de Heredia ML, Krajewski S, Santamaria G, Kim H, Zapata JM, Marusawa H, Chamorro M, Reed JC. The bioenergetic signature of cancer: a marker of tumor progression. *Cancer Res.* 2002 Nov;62(22):6674-81.
6. López-Ríos F, Sánchez-Aragó M, García-García E, Ortega AD, Berrendero JR, Pozo-Rodríguez F, López-Encuentra A, Ballestín C, Cuezva JM. Loss of the mitochondrial bioenergetic capacity underlies the glucose avidity of carcinomas. *Cancer Res.* 2007 Oct;67(19):9013-7.
7. Wu M, Neilson A, Swift AL, Moran R, Tamagnine J, Parslow D, Armistead S, Lemire K, Orrell J, Teich J, Chomicz S, Ferrick DA. Multiparameter metabolic analysis reveals a close link between attenuated mitochondrial bioenergetic function and enhanced glycolysis dependency in human tumor cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007 Jan;292(1):C125-36.
8. Schulz TJ, Thierbach R, Voigt A, Drewes G, Mietzner B, Steinberg P, Pfeiffer AF, Ristow M. Induction of oxidative metabolism by mitochondrial frataxin inhibits cancer growth: Otto Warburg revisited. *J Biol Chem.* 2006 Jan;281(2):977-81.
9. Kiebish MA, Han X, Cheng H, Chuang JH, Seyfried TN. Cardiolipin and electron transport chain abnormalities in mouse brain tumor mitochondria: lipidomic evidence supporting the Warburg theory of cancer. *J Lipid Res.* 2008 Dec;49(12):2545-56.
10. Gaude E, Frezza C. Defects in mitochondrial metabolism and cancer. *Cancer Metab.* 2014 Jul;2:10.
11. Morin A, Letouzé E, Gimenez-Roqueplo AP, Favier J. Oncometabolites-driven tumorigenesis: From genetics to targeted therapy. *Int J Cancer.* 2014 Nov;135(10):2237-48.
12. Samudio I, Fiegl M, Andreeff M. Mitochondrial uncoupling and the Warburg effect: molecular basis for the reprogramming of cancer cell metabolism. *Cancer Res.* 2009 Mar;69(6):2163-6.
13. Ayyasamy V, Owens KM, Desouki MM, Liang P, Bakin A, Thangaraj K, Buchsbaum DJ, LoBuglio AF, Singh KK. Cellular model of Warburg effect identifies tumor promoting function of UCP2 in breast cancer and its suppression by genipin. *PLoS One.* 2011;6(9):e24792.
14. Eakin RT, Morgan LO, Gregg CT, Matwiyoff NA. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of living cells and their metabolism of a specifically labeled ¹³C substrate. *FEBS Lett.* 1972 Dec;28(3):259-264.
15. Weinhouse S. The Warburg hypothesis fifty years later. *Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol.* 1976;87(2):115-26.
16. Pedersen PL, Greenawalt JW, Chan TL, Morris HP. A comparison of some ultrastructural and biochemical properties of mitochondria from Morris hepatomas 9618A, 7800, and 3924A. *Cancer Res.* 1970 Nov;30(11):2620-6.
17. Pedersen PL. Tumor mitochondria and the bioenergetics of cancer cells. *Prog Exp Tumor Res.* 1978;22:190-274.
18. Plathow C, Weber WA. Tumor cell metabolism imaging.

- J Nucl Med. 2008 Jun;49 Suppl 2:43S-63S.
19. Altenberg B, Greulich KO. Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes. *Genomics*. 2004 Dec;84(6):1014-20.
20. Fantin VR1, St-Pierre J, Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. *Cancer Cell*. 2006 Jun;9(6):425-34.
21. Rossignol R, Gilkerson R, Aggeler R, Yamagata K, Remington SJ, Capaldi RA. Energy substrate modulates mitochondrial structure and oxidative capacity in cancer cells. *Cancer Res*. 2004 Feb;64(3):985-93.
22. Bonnet S, Archer SL, Allalunis-Turner J, Haromy A, Beaulieu C, Thompson R, Lee CT, Lopaschuk GD, Puttagunta L, Bonnet S, Harry G, Hashimoto K, Porter CJ, Andrade MA, Thebaud B, Michelakis ED. A mitochondria-K⁺ channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth. *Cancer Cell*. 2007 Jan;11(1):37-51.
23. Zheng J. Energy metabolism of cancer: Glycolysis versus oxidative phosphorylation (Review). *Oncol Lett*. 2012 Dec;4(6):1151-1157.
24. Bellance N, Benard G, Furt F, Begueret H, Smolková K, Passerieux E, Delage JP, Baste JM, Moreau P, Rossignol R. Bioenergetics of lung tumors: alteration of mitochondrial biogenesis and respiratory capacity. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009 Dec;41(12):2566-77.
25. Rodríguez-Enríquez S, Carreño-Fuentes L, Gallardo-Pérez JC, Saavedra E, Quezada H, Vega A, Marín-Hernández A, Olin-Sandoval V, Torres-Márquez ME, Moreno-Sánchez R. Oxidative phosphorylation is impaired by prolonged hypoxia in breast and possibly in cervix carcinoma. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010 Oct;42(10):1744-51.
26. Reitzer LJ, Wice BM, Kennell D. Evidence that glutamine, not sugar, is the major energy source for cultured Hela cells. *J Biol Chem*. 1979 Apr;254(8):2669-76.
27. Griguer CE, Oliva CR, Gillespie GY. E. Glucose metabolism heterogeneity in human and mouse malignant glioma cell lines. *J Neurooncol*. 2005 Sep;74(2):123-33.
28. Rossignol R, Gilkerson R, Aggeler R, Yamagata K, Remington SJ, Capaldi RA. Energy substrate modulates mitochondrial structure and oxidative capacity in cancer cells. *Cancer Res*. 2004 Feb;64(3):985-93.
29. Smolková K, Bellance N, Scandurra F, Génot E, Gnaiger E, Plecitá-Hlavatá L, Jezek P, Rossignol R. Mitochondrial bioenergetic adaptations of breast cancer cells to aglycemia and hypoxia. *J Bioenerg Biomembr*. 2010 Feb;42(1):55-67.
30. Plecitá-Hlavatá L, Lessard M, Santorová J, Bewersdorf J, Jezek P. Mitochondrial oxidative phosphorylation and energetic status are reflected by morphology of mitochondrial network in INS-1E and HEP-G2 cells viewed by 4Pi microscopy. *Biochim Biophys Acta*. 2008 Jul-Aug;1777(7-8):834-46.
31. Herst PM, Berridge MV. Cell surface oxygen consumption: a major contributor to cellular oxygen consumption in glycolytic cancer cell lines. *Biochim Biophys Acta*. 2007 Feb;1767(2):170-7.
32. Rodríguez-Enríquez S1, Carreño-Fuentes L, Gallardo-Pérez JC, Saavedra E, Quezada H, Vega A, Marín-Hernández A, Olin-Sandoval V, Torres-Márquez ME, Moreno-Sánchez R. Oxidative phosphorylation is impaired by prolonged hypoxia in breast and possibly in cervix carcinoma. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010 Oct;42(10):1744-51.
33. Moreno-Sánchez R, Rodríguez-Enríquez S, Marín-Hernández A, Saavedra E. Energy metabolism in tumor cells. *FEBS J*. 2007 Mar;274(6):1393-418.
34. Bellance N, Benard G, Furt F, Begueret H, Smolková K, Passerieux E, Delage JP, Baste JM, Moreau P, Rossignol R. Bioenergetics of lung tumors: alteration of mitochondrial biogenesis and respiratory capacity. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009 Dec;41(12):2566-77.
35. Formentini L, Martínez-Reyes I, Cuezva JM. The mitochondrial bioenergetics capacity of carcinomas. *IUBMB Life*. 2010 Jul;62(7):554-60.
36. Isidoro A, Martínez M, Fernández PL, Ortega AD, Santamaría G, Chamorro M, Reed JC, Cuezva JM. Alteration of the bioenergetic phenotype of mitochondria is a hallmark of breast, gastric, lung and oesophageal cancer. *Biochem J*. 2004 Feb;378(Pt 1):17-20.
37. Smolková K, Plecitá-Hlavatá L, Bellance N, Benard G, Rossignol R, Jezek P. Waves of gene regulation suppress and then restore oxidative phosphorylation in cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011 Jul;43(7):950-68.
38. Ibsen KH. The Crabtree effect: a review. *Cancer Res*. 1961 Aug;21:829-41.
39. Kulikov VA, Belyaeva LE. Signal'nye kaskady, onkogeny, geny-onkosupressory i metabolismm rakovoi kletki [Alarm cascades, oncogenes, genes-onkosupressory and metabolism of a cancer cell]. *Vestn VGMU*. 2014;13(5):6-15.
40. Semenza GL. HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism. *Curr Opin Genet Dev*. 2010 Feb;20(1):51-6.
41. Dang CV, Kim JW, Gao P, Yustein J. The interplay between MYC and HIF in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008 Jan;8(1):51-6.
42. Matoba S, Kang JG, Patino WD, Wragg A, Boehm M, Gavrilova O, Hurley PJ, Bunz F, Hwang PM. p53 regulates mitochondrial respiration. *Science*. 2006 Jun;312(5780):1650-3.
43. Kulawiec M, Ayyasamy V, Singh KK. p53 regulates mtDNA copy number and mitochekpoint pathway. *J Carcinog*. 2009;8:8.
44. Yang D, Wang MT, Tang Y, Chen Y, Jiang H, Jones TT, Rao K, Brewer GJ, Singh KK, Nie D. Impairment of mitochondrial respiration in mouse fibroblasts by oncogenic H-RAS(Q61L). *Cancer Biol Ther*. 2010 Jan;9(2):122-33.
45. Brandon M, Baldi P, Wallace DC. Mitochondrial mutations in cancer. *Oncogene*. 2006 Aug;25(34):4647-62.
46. Wallace DC. Mitochondria and cancer: Warburg addressed. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2005;70:363-74.
47. Petros JA, Baumann AK, Ruiz-Pesini E, Amin MB, Sun CQ, Hall J, Lim S, Issa MM, Flanders WD, Hosseini SH, Marshall FF, Wallace DC. mtDNA mutations increase tumorigenicity in prostate cancer. *Proc Natl*

- Acad Sci U S A. 2005 Jan;102(3):719-24.
48. Ishikawa K, Takenaga K, Akimoto M, Koshikawa N, Yamaguchi A, Imanishi H, Nakada K, Honma Y, Hayashi J. ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis. *Science*. 2008 May;320(5876):661-4.
49. Ju YS, Alexandrov LB, Gerstung M, Martincorena I, Nik-Zainal S, Ramakrishna M, Davies HR, Papaemmanuil E. Origins and functional consequences of somatic mitochondrial DNA mutations in human cancer. *eLife*. 2014 Oct;3:e02935.

Received 10.07.2015

Accept 11.12.2015

Сведения об авторах:

Куликов В.А. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Беляева Л.Е. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК. E-mail: slakulikov@yandex.ru – Куликов Вячеслав Анатольевич.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

ОСОБЕННОСТИ ПАРАЗИТИРОВАНИЯ БАЛАНТИДИЙ У ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.А. КРАВЧЕНКО, Е.С. ПАШИНСКАЯ, В.В. ПОБЯРЖИН, Д.К. КУЖЕЛЬ

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

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №6. – С. 15-24.

THE PECULIARITIES OF BALANTIDIA PARASITISM IN HUMANS AND ANIMALS (LITERATURE REVIEW)

N.A. KRAVCHENKO, E.S. PASHINSKAYA, V.V. POBYARZHIN, D.K. KUZHEL

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(6):15-24.

Резюме.

Балантидии оказывают негативное действие на организм, способствуя развитию эрозий и язв толстого кишечника. Отмечают, что при затяжном течении балантидиаз приводит к общей интоксикации и перитониту. В патологический процесс часто вовлекается червеобразный отросток с развитием острого аппендицита. Паразит может проникать в легкие через брюшную полость и диафрагму, вызывая пневмонию. Показано, что метаболиты балантидий поступают в воротную вену и печень. В результате этого в клетках печени развивается жировая инфильтрация и зернистая дистрофия, что ведет к нарушению углеводного обмена, синтеза белков, депонированию минеральных веществ, нейтрализации токсических продуктов. Всасывание в кровь токсических веществ, продуктов распада тканевых элементов приводит к общей интоксикации, дистрофическим изменениям в почках, миокарде, центральной нервной системе.

Балантидиаз встречается во всех возрастных группах, не исключением являются и дети. У них данная инвазия протекает остро, с переходом в хронически-рецидивирующее течение. У пациентов с ослабленным иммунитетом балантидиаз сопровождается анемией, снижением массы тела, нарушением водно-солевого обмена, обезвоживанием и симптомами интоксикации. Без лечения острый период у детей раннего возраста может закончиться летально.

Ключевые слова: балантидий, свинья, человек, морфология, патогенез, клиника.

Abstract.

Balantidia exert a negative effect on the body, contributing to the development of erosions and ulcers of the colon. It is noted that during the lingering course balantidiasis leads to general intoxication and peritonitis. The appendix is often involved in the pathological process with the development of acute appendicitis. This parasite can invade the lungs through the abdominal cavity and the diaphragm, causing pneumonia. Balantidia metabolites have been shown to enter the portal vein and the liver. As a result, in the cells of the liver fatty infiltration and granular degeneration develop, this leading to impaired carbohydrate metabolism, protein synthesis, deposition of mineral substances, neutralization of toxic products. Absorption into the blood of toxic substances, products of tissue elements disintegration results in general intoxication, degenerative changes in the kidneys, myocardium, central nervous system.

Balantidiasis occurs in all age groups, children are not an exception. This infestation in them is acute, with the transition to chronic-relapsing course. In patients with weakened immunity balantidiasis is accompanied by anemia, decreased body weight, impaired water-salt metabolism, dehydration, and symptoms of intoxication. Without treatment the outcome of its acute period in children of an early age can be lethal.

Key words: Balantidium, pig, human being, morphology, pathogenesis, clinical picture.

Простейшие тысячелетиями существуют на планете Земля. Среди них различают как свободноживущие, так и паразитические формы.

Протисты представляют особый уровень организации. Их изучение имеет общебиологическое значение. Часто одноклеточных используют как модель эукариотической клетки для исследования в области молекулярной биологии, биохимии, генетики, радиобиологии. Кроме того, многие из представителей являются возбудителями болезней животных и человека.

Началом изучения простейших считают XVI век. Это связано с открытием Антони ван Левенгуком одноклеточных организмов. В XIX веке положено начало развития медицинско-ветеринарной протозоологии [1].

Протозоология – наука о простейших одноклеточных организмах, относящихся к подцарству Protozoa. Наряду с систематикой, морфологией, физиологией и генетикой, протозоология изучает их экологию, паразитизм протист у человека, животных, растений. Паразитизм одноклеточных у животных и человека является причиной многих паразитарных заболеваний. Примером такого паразитарного заболевания у человека и животных является балантидиаз.

Целью данного обзора является обобщение и систематизация материалов научных исследований по балантидиазу среди животных и человека, а также привлечение внимания к заболеванию со стороны санитарных служб, врачей и общественности.

Морфология

Самой крупной инфузорией среди патогенных кишечных простейших является балантидий. Инфузория существует в виде вегетативной и цистной форм. Клетка протисты, в период активной жизнедеятельности, называется трофозоит. Его размеры могут достигать 50-80 мкм в длину и 35-60 мкм в ширину.

Чаще всего балантидии овальной или яйцевидной формы. Тело покрыто тонкой оболочкой – пелликулой. Она способствует сохранению формы тела паразита и снабжена многочисленными отверстиями. Согласно описанию Levine (1961), поверхность вегетативной формы покрыта ресничками, начинающимися от базальных телец, расположенных

параллельно спиральными рядами. Колебание ресничек обуславливает движение вперед и одновременное вращение вокруг оси. Это облегчает движение паразита через содержимое толстой кишки. На переднем конце тела инфузории имеется воронкообразное углубление – перистом, окруженное ресничками длиной 10-12 мкм, способствующими захвату пищи. На дне перистома расположено ротовое отверстие (цитостом), переходящее в воронкообразный цитофаринкс. Из него пищевые частицы поступают в эндоплазму. Там вокруг них образуются вакуоли, в которых происходит переваривание пищи. На противоположном конце тела имеется цитопиг (порошица, или анальная пора), через который осуществляется выброс непереваренных остатков пищи [2].

Цитоплазма балантидия разграничена на тонкий поверхностный слой – эктоплазму и внутреннюю мутную зернистую непрозрачную массу – эндоплазму. В центре тела или ближе к одному из концов расположено бобовидное, иногда палочковидное ядро – макронуклеус, богатое хроматином. Размер ядра около 17х8 мкм. Микронуклеус чаще сферической формы, тесно связанный с макронуклеусом. В эндоплазме располагаются две сократительные вакуоли. Одна из них терминальная, а вторая располагается в центре тела. Так же как и пищеварительные вакуоли, они заполнены крахмальными зернами, эритроцитами, бактериями, грибами и другими клеточными элементами. Аппарат Гольджи отсутствует. Его функцию выполняют пузырьки эндоплазматического ретикулума. По данным А.А. Авакяна (1975), в цитоплазме находятся крупные зерна и глыбки гликогена [3, 4].

Вегетативные формы балантидия во внешней среде неустойчивы, быстро погибают. В организме павших животных они поддаются лизису в течение 5-6 часов.

Для балантидия характерна смена бесполой и половой форм размножения. При неблагоприятных условиях размножение прекращается и балантидии покрываются защитной двухслойной белковой оболочкой, превращаясь в цисты (так называемая резистентная форма). Они лишены ворсинок. Во внешней среде цисты сохраняют жизнеспособность в течение 3-4 недель, в почве до 244 суток, в 10%-ном растворе формалина – 4 часа, в 5%-ном растворе карболовой кислоты – 3 часа, в

моче – 10 суток, в желудочном соке – 12 часов. Опытным путем также установлено, что выдерживание в термостате при температуре 37 градусов не оказывает губительного воздействия. Утолщенные стенки защищают инфузорию от высыхания. Циста выживает во влажной среде, защищенной от прямых солнечных лучей [3, 4].

Распространение

На данный момент, по оценкам ВОЗ, каждый четвертый житель земли поражен паразитами. Это как гельминтозные, так и протозоозные паразитарные заболевания. Известно, что на каждого жителя Африки приходится в среднем более двух видов паразитов, в Азии и Латинской Америке – более одного, в Европе поражен каждый третий житель, а в США – каждый второй. В России ежегодно лишь официально регистрируется около 2 миллионов заболевших лиц, однако с учетом поправочных коэффициентов истинное число их может составлять не менее 22 миллионов [5, 6, 7].

В Украине ежегодно официально регистрируется 300-400 тысяч случаев гельминтозов и протозоозов, из которых 80% случаев приходится на детский возраст [8].

Спорадические случаи балантидиаза описаны в 78 странах [8]. В сельской местности (в очагах) инвазированность жителей балантидиями достигает 1-3%, реже 4-9%, а в отдельных случаях (о. Новая Гвинея) – 28%. Всего же к 1967 году в мировой литературе описано 4492 случая балантидиаза: в Азии – 1389, Европе – 1295, Северной Америке – 862, Южной Америке – 827, Африке – 98, в Австралии – 21 [9].

Летальность в очагах, где преобладают лёгкие формы балантидиаза, отсутствует или не превышает 1%. При спорадическом балантидиазе она варьирует от 15% до 29% [5, 9].

Учитывая отсутствие официального учета заболеваемости, неполного выявления балантидиаза, следует считать, что действительное распространение этого заболевания превосходит указанные цифры.

Балантидиоз представляет особый интерес, также потому, что очень широко распространен и среди свиней. По данным ряда авторов, зараженность свиней балантидиями

составляет от 21% до 100%. Так, в Великобритании – это 36%, в Болгарии от 14% до 81%, в Греции – 74,6%, в Новой Гвинее – 100%. В Республике Беларусь инвазированность свиноголовья балантидиями в неблагополучных хозяйствах составляла от 46,3 до 100%. С.К. Гончаров установил широкое распространение балантидий в свиноводческих хозяйствах Витебска [10].

Эпидемиология

Балантидий – самая крупная инфузория среди патогенных кишечных простейших. Известно, что они существуют в виде подвижных вегетативных и неподвижных цистных форм [11]. Изучив многочисленные литературные данные по ветеринарии, мы выявили, что балантидиозом чаще болеют молодые животные. В основном это поросята-отъемыши, но встречается и у взрослых животных (здоровое носительство). Источником инвазии служат испражнения больных и переболевших животных. Свиноматка за один акт дефекации может выделять до 2 миллионов цист [4, 12]. В том числе отмечено, что поросята могут заражаться при сосании больных свиноматок [13]. Зараженный человек может быть дополнительным источником инвазии. В качестве переносчика выступают серые крысы и дикие кабаны. При нормальном состоянии слизистой оболочки кишки инфузории длительное время находятся в полости как типичные комменсалы. При нарушении санитарно-гигиенических условий, скармливании недоброкачественных кормов, резкой смене рациона, раннем отъеме поросят балантидии переходят к паразитическому образу жизни [4].

В свою очередь и свинья для человека является источником инвазии. Механизм заражения – фекально-оральный, реализуемый водным и пищевым путями, а также зоонозный контакт. Роль переносчика паразита могут выполнять крысы, мыши, насекомые. Заражение происходит при попадании цист балантидиев в пищеварительный тракт [14].

Обычно инвазируется сельское население, контактирующее со свиньями или использующее обсемененную цистами балантидий воду и овощи. Несмотря на то, что зараженность населения в сельских районах может быть довольно высокой, манифестная форма

(острая) течения заболевания встречается редко. Но это зависит от физического и иммунного статуса хозяина [15].

Недоедание, алкоголизм, снижение иммунитета могут нарушать баланс организма в пользу паразитической инфузории.

Патогенез и клиника

Заражение свиней балантидиозом в естественных условиях происходит в результате проникновения цист паразита перорально в желудочно-кишечный тракт [16, 17]. Эксцистирование происходит в слепой и ободочной кишках. Образование гнилостного распада в кишечнике провоцирует усиленное размножение паразита. Балантидии начинают проникать в глубокие слои кишечной стенки. В результате питания они поражают слизистую оболочку, вызывая образования некроза эпителия, подслизистого и даже мышечного слоев кишечника. Если имеются повреждения кишечной стенки с кровотечением, то в содержимом кишки появляются эритроциты, лейкоциты, клетки слизистой оболочки. Тогда балантидии приобретают способность к гемато- и цитофагии [18].

На основании экспериментальных и клинических наблюдений, учитывая продолжительность течения балантидиоза у свиней, П.С. Иванова определила три формы течения болезни: острую, хроническую и латентную [9].

При острой форме наблюдается либо легкое abortивное течение, заканчивающееся выздоровлением, либо тяжелое заболевание с развитием фибринозно-геморрагического энтероколита, продолжительностью до двух недель.

Острое течение регистрируется наиболее часто (86,8% случаев). Отмечается потеря аппетита, незначительное повышение температуры тела (на 1-1,5°C), фекалии желтовато-зеленого цвета с примесью слизи, крови и зловонным запахом. Отмечается извращенный аппетит [9].

Abortивное течение характеризуется кратковременным повышением температуры до 40,5°C, расстройством пищеварения. Появляются светло-желтые испражнения с примесью непереваренного корма. Такое течение болезни наблюдается у хорошо упитанных поросят, находящихся под молочной свиномат-

кой. При хорошем кормлении и уходе животные легко переболевают.

В случае тяжелой формы наблюдается потеря аппетита, незначительное повышение температуры (1,5°C), появляется понос. Фекалии со зловонным запахом: сначала желтовато-зеленые, а затем грязно-серого цвета с примесью крови [9].

При хроническом течении заболевание протекает тяжело, с поражением слизистой оболочки толстого и тонкого кишечника. Повышается температура тела, фекалии слизисто-водянистой консистенции желтоватого, темно-коричневого или серо-зеленого цвета. Наблюдаются непроизвольные истечения фекалий с примесью слизи и крови. Животные анемичны и истощены. Это может заканчиваться выздоровлением с переходом инвазии в латентное течение или гибелью животного.

В свою очередь, при затяжном балантидиозе аппетит пропадает, отмечается жажда и угнетение общего состояния. Может наблюдаться рвота. А при осложнении заболевания другими инвазиями клиническая картина может протекать более тяжело.

Существует и латентное течение, которое характеризуется бессимптомным носительством. Паразитарная реакция выражена слабо, в фекалиях обнаруживаются вегетативные формы и цисты. Если паразиты находятся в большом количестве, то наблюдается катаральное состояние слизистой оболочки ободочной и слепой кишки. Латентная форма может переходить в острую или хроническую формы (например при смене рациона, снижении иммунитета).

Находясь в толстом отделе кишечника свиньи, паразиты рефлекторно вызывают воспалительную реакцию в желудке и тонком кишечнике. Это приводит к нарушению расщепления белка и других питательных веществ. Уменьшается количество кишечных ферментов (энтерокиназы и щелочной фосфатазы). Все эти процессы приводят к морфологическим и биохимическим изменениям в организме [19].

Показано, что метаболиты балантидий, поступают в воротную вену и печень [20]. В результате этого в клетках печени развивается жировая инфильтрация и зернистая дистрофия, что ведет к нарушению углеводного обмена, синтеза белков, депонированию минеральных

веществ, нейтрализации токсических продуктов [21]. Всасывание в кровь токсических веществ, продуктов распада тканевых элементов приводит к общей интоксикации, дистрофическим изменениям в почках, миокарде, центральной нервной системе [5, 15]. Нарушение функции кроветворных органов характеризуется эритропенией. Это связано с угнетением костного гемопоэза и распадом эритроцитов под воздействием токсинов. В крови снижается уровень гемоглобина, число эритроцитов, и увеличивается число лейкоцитов, бета- и гамма-глобулинов. Отмечается уменьшение уровня резервной щелочности, сахара, неорганического фосфора, кальция, общего белка за счет альбуминовой фракции. Нестабильная гематологическая динамика способствует снижению окислительных процессов, что приводит к сдвигу кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза, с резким падением резервной щелочности (до 360-380 мг %). Результатом токсикоза, ацидоза, гипоксии является аритмичная и учащенная работа сердца. Нарушается гематоэнцефалический барьер с последующим воздействием токсических продуктов на кору головного мозга. Это может вызывать угнетение центральной нервной системы с развитием дистрофических изменений [22, 23]. Нарушается также водно-солевой, минеральный, белковый, углеводный, жировой обмены [24, 25].

Заражение человека происходит пероральным путем. В восходящих отделах толстой кишки (преимущественно в слепой кишке) цисты превращаются в вегетативные формы и активно размножаются [26]. Это приводит к поражению слизистой слепой, сигмовидной и прямой кишок. Вначале на складках оболочки появляются участки отека и гиперемии, образуется инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, гистиоцитов и нейтрофилов. Отмечается усиление пролиферации эпителия кишечных крипт, его некроз с образованием эрозий и язв. Чаще язвы возникают вдоль складок слизистой оболочки и в местах перегибов кишечной стенки, имеют неровные, подрывные утолщенные края, а дно покрыто желеобразными некротическими кровянистыми массами, нередко черного цвета. Язвы отличаются по размерам и срокам образования, площадь некоторых может достигать нескольких квадратных сантиметров. После

отторжения некротических масс остается полость, сообщающаяся с просветом кишки [27]. Может произойти прободение язв с развитием разлитого перитонита. В патологический процесс часто вовлекается червеобразный отросток с развитием острого аппендицита [28].

Паразит, разрушая стенку толстой кишки, может проникать в легкие через брюшную полость и диафрагму, вызывая пневмонию [21]. Инфузории могут локализоваться также в желудке, лимфатических протоках, во влагалище, матке и мочевом пузыре, редко в печени [26].

У человека различают субклиническую, острую, хроническую рецидивирующую и непрерывно текущую формы балантидиаза.

При субклиническом балантидиазе кишечных расстройств не бывает, заболевшие считают себя здоровыми. Однако при ректороманоскопии у них нередко обнаруживаются катарально-геморрагические и характерные язвенные поражения в дистальном отделе толстой кишки. Выявляются нарушения функций печени, явления гипо- и авитаминоза С и эозинофилия в крови [26].

Острый балантидиаз протекает в большинстве случаев тяжело, с наличием интоксикации и симптомами колита, от степени которого различают легкую, средней тяжести и тяжелую формы болезни [29, 30]. Стул жидкий, обильный, от 8 до 20 раз и более в сутки. Испражнения нередко имеют гнилостный запах, примесь слизи и крови. Отмечаются боли в животе. По мере прогрессирования заболевания больные быстро теряют в весе, наблюдается общий упадок сил. Продолжительность острого балантидиаза не превышает 2-х месяцев. Без лечения он переходит в хроническую форму [26].

При формах средней тяжести явления интоксикации менее выражены, стул 5-10 раз в сутки.

Для хронического рецидивирующего балантидиаза характерно чередование обострений от 7-10 до 20-30 дней с ремиссиями в 3-6 месяцев. От острого балантидиаза он отличается более легким течением, отсутствием лихорадки, преобладанием кишечных расстройств над симптомами интоксикации. Без лечения болезнь может продолжаться 5-10 и более лет [14].

Хронический непрерывно текущий балантидиаз характеризуется постепенным раз-

витием симптомов и вялым, монотонным течением, с выраженными кишечными и токсическими проявлениями, которое нередко приводит к истощению, а при отсутствии этиотропного лечения – к кахексии. При вовлечении червеобразного отростка наблюдаются признаки острого аппендицита, сопровождающегося повышением температуры тела, раздражением брюшины, симптомами Ровзинга, Ситковского, Щеткина-Блюмберга. Наиболее грозные осложнения – перфорации балантидиальных язв и кишечные кровотечения – возникают редко, но часто имеют летальный исход [26].

Балантидиазом также болеют дети [31, 32]. Данная инвазия часто протекает остро, с переходом в хронически рецидивирующее течение. Для начала острого периода характерны потеря аппетита, тошнота, повышение температуры у ребенка. Затем появляются боли в животе, водянистый стул с примесью слизи, нередко – крови. При отсутствии лечения, а также при затянувшемся остром периоде испражнения – с гнилостным запахом. Стул может достигать 20 раз и более в сутки, сопровождается тенезмами, выраженным обезвоживанием и быстрой потерей массы тела. Общая интоксикация проявляется сильными головными болями, бессонницей, слабостью. Острый период без лечения, особенно у детей раннего возраста, может закончиться летально. Чаще клинические симптомы острой формы стихают в течение 2–4 недель, а болезнь переходит в хроническую стадию [25].

При объективном исследовании определяются увеличение размеров и болезненность печени, нередко отмечаются увеличение селезенки и лимфаденопатия. В периоде высокой лихорадки у детей выявляются тахикардия, пониженное артериальное давление, аритмия.

В крови отмечаются умеренный лейкоцитоз, эозинофилия до 5-12%, в тяжелых случаях лейкоцитоз повышается до $20-25 \times 10^9/\text{л}$ с нейтрофилезом и палочкоядерным сдвигом, СОЭ увеличивается до 30-40 мм/ч. Высокий нейтрофилез считается неблагоприятным признаком. При биохимическом исследовании крови отмечается гипопропротеинемия, повышенное содержание α -2 и γ -глобулинов при сниженном уровне альбуминов, повышение активности щелочной фосфатазы и трансаминазы [25].

После острого периода наступает ремис-

сия, которая может продолжаться до полугода. При этом у детей сохраняются бледность кожных покровов, слабость, быстрая утомляемость, снижение аппетита, неустойчивый стул и метеоризм. При колоноскопии в кишечнике обнаруживаются язвенные поражения [25, 26].

У детей раннего возраста с ослабленным иммунитетом нередко острый период протекает без высокой температуры и дизентериеподобного стула, но при этом болезнь принимает персистирующий характер, сопровождается снижением аппетита, нарушением переваривающей способности кишечника и, как следствие, анемией, нарушением водно-солевого обмена с прогрессирующим снижением массы тела.

Диагностика балантидиаза у животных и человека

Диагноз на балантидиоз у свиней основывается на анамнестических, эпизоотологических данных, клинической картине, патологоанатомических изменениях и результатах капрологических исследований свежего материала [18, 26].

Для исследования фекалий применяют метод нативного мазка: 3-4 капли изотонического раствора наносят на предметное стекло и подогревают до 37,5 градусов. Затем при помощи спички или деревянной палочки берут пробу свежих фекалий из разных мест и растирают на предметном стекле в изотоническом растворе. Покрывают покровным стеклом и микроскопируют. Учитывают балантидий в 20 полях зрения микроскопа, что позволяет судить об интенсивности инвазии. Установлено, что наличие в поле зрения до 2 балантидий говорит о слабой инвазии, 5-8 – о начале заболевания.

Диагностика балантидиаза у человека также основывается на данных эпидемиологического и профессионального анамнеза, указывающих на пребывании в эндемичных районах или контакте со свиньями; клинической картине, с длительной неправильной лихорадкой, болями в животе, многократным жидким стулом с гнилостным запахом; результатах эндоскопического исследования, выявляющего язвенные дефекты толстой кишки. Самым важным методом диагностики является паразитоскопический метод – выявление вегета-

тивных форм и цист в фекалиях (не позже 20 минут после акта дефекации) либо выявление вегетативных форм в биоптатах края язв или в мазках язвенного содержимого [11, 16].

Лечение животных и человека

Разработкой методов терапии балантидиоза свиней занималось большое количество исследователей, но до настоящего времени не найдено высокоэффективных препаратов в лечении больных данной инвазией [33-35]. Установлено, что важнейшим условием борьбы с балантидиозом свиней являются меры, направленные на повышение резистентности организма [4, 10, 14, 18, 26, 30].

В качестве лекарственных препаратов широко распространены следующие: 1. Метронидазол (250) – 10-20 мг на один килограмм массы тела, перорально, 2 раза в сутки, в течение 3-х дней; 2. Тинидазол – 0,05 мг на один килограмм массы тела, 2 раза в день, 3-5 дней; 3. Ветдипасфен–125 мг на животное, до 30 дней; 4. Тилан – 1,25 мг/кг; 5. Фуразолидон – 10 мг/кг, два раза в день, три дня; 6. Йодинол – свиноматкам – 60 мл на голову два раза в день в течение шести дней, а поросётам-сосунам – 4 мл два раза в день шесть дней подряд. Одновременно с применением любой схемы лечения необходимо улучшать кормление, включать в рацион молоко, витамины, глюконат кальция [5, 15, 34].

Что касается терапии человека, то наиболее эффективным препаратом для лечения балантидиаза является мономицин в дозе 150000-250000 ЕД четыре раза в день в виде двух пятидневных курсов с интервалом 5-7 дней. При тяжелом течении болезни проводят три цикла терапии, при этом мономицин сочетают с окситетрациклином в дозе 0,25 г четыре раза в день на протяжении семи дней. Отмечен положительный эффект при применении метронидазола, ампициллина. Одновременно проводят активное дезинтоксикационное лечение, назначая общеукрепляющие препараты [15].

Профилактика

Главными профилактическими мероприятиями против балантидиоза свиней является полноценное и доброкачественное кормление. При составлении рациона необходимо

учитывать все необходимые питательные вещества, определенные нормами. Известно, что упитанные животные менее восприимчивы к различным инфекционным и инвазионным заболеваниям. Вода всегда должна быть чистой. Необходимо соблюдение ветеринарно-санитарных правил, недопущение стрессовых состояний и других факторов, ведущих к снижению резистентности организма. Отъем поросят – самый важный момент в предупреждении распространения заболевания, так как происходит смена кормления. Больные животные должны быть вовремя изолированы [5, 11].

Большую роль в профилактике балантидиаза у человека играет работа санитарно-эпидемиологических служб. Защита водоемов и почвы от фекального загрязнения из свиноводческих хозяйств. Соблюдение санитарно-гигиенических норм при уходе за свиньями, обеззараживание фекалий, а также своевременное выявление и лечение больных [10, 11, 25].

Таким образом, проблема балантидиаза среди животных и людей остается достаточно актуальной. Широкое распространение, ежегодная регистрация новых случаев требуют усиленного внимания к данной проблеме со стороны ветеринарных и санитарных служб, а также врачей. Своевременное выявление и грамотный подбор препаратов для проведения терапии позволят сократить число случаев тяжелого течения инвазии и осложнений.

Литература

1. The new higher level classification of eukaryotes with emphasis on the taxonomy of protists / S. M. Adl [et al.] // J. Eukaryot. Microbiol. – 2005 Sept-Oct. – Vol. 52, N 5. – P. 399-451.
2. Baskerville, L. Balantidium colitis. Report of a case / L. Baskerville, Y. Ahmed, S. Ramchand // Am. J. Dig. Dis. – 1970 Aug. – Vol. 15, N 8. – P. 727-731.
3. Авакян, А. А. Атлас анатомии простейших, патогенных для человека и животных / А. А. Авакян. – Москва : Медицина, 1976. – 312 с.
4. Гевлич, О. А. Биология, диагностика и профилактика балантидиоза свиней : рекомендации / О. А. Гевлич, С. Н. Луцук, Ю. С. Силин. – Ставрополь : АГРУС, 2009. – 20 с.
5. Савченко, С. В. Профилактика и лечение балантидиозно-эзофагостомозной инвазии у свиней : монография / С. В. Савченко, В. Ф. Савченко. – Витебск : ВГАВМ, 2010. – 200 с.
6. Lerman, R. H. Balantidium coli infection in a Vietnam returnee / R. H. Lerman, W. T. Hall, O. J. Barrett //

- Northwest. Med. – 1970 Jun. – Vol. 112, N 6. – P. 17-18.
7. Leuckart, R. Ueber *Paramecium coli* / R. Leuckart // Malmst. Arch. Naturgesch. – 1857. – Vol. 27. – P. 80.
8. Хамцов, В. Г. Распространение балантидиаза (Обзор отечественной и зарубежной литературы за 110 лет, 1857-1966 гг.) / В. Г. Хамцов // Мед. паразитология. – 1969. – Т. 38, № 5. – С. 598–606.
9. Корнилова, О. А. О патогенной роли инфузории *B. Coli* / О. А. Корнилова // Функциональная морфология, экология и жизненные циклы животных : сб. науч. тр. каф. зоологии РГПУ им. А. И. Герцена. – Санкт-Петербург, 2004. – Вып. 4. – С. 69-71.
10. Балантидиоз свиней (совершенствование методов лечения и профилактики) / С. Н. Луцук [и др.] // Ставрополь : АГРУС, 2013. – 128 с.
11. Сафронов, М. Г. Балантидиаз свиней / М. Г. Сафронов, С. И. Исаков, К. С. Олесова // Ветеринария. – 1979. – № 2. – С. 48-50.
12. Инфекционные болезни животных / Б. Ф. Бессарабов [и др.] – Москва : КолосС, 2007. – 671 с.
13. Субботин, В. В. Основные элементы профилактики желудочно-кишечной патологии новорожденных животных / В. В. Субботин, М. Л. Сидоров // Ветеринария. – 2004. – № 1. – С. 3-6.
14. Генис, Д. Е. Медицинская паразитология / Д. Е. Генис. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицина, 1979. – 344 с.
15. Хамцов, В. Г. Балантидиаз (Распространение, патогенез, патологическая анатомия, клиника, диагностика и лечение) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Г. Хамцов. – Москва, 1969. – 39 с.
16. Жордания, Т. К. К изучению некоторых вопросов биологии балантидий / Т. К. Жордания, В. И. Бухаташвили // Сборник НИИ медицинской паразитологии им. С. С. Варсаладзе. – Тбилиси, 1971. – Т. 2. – С. 29-37.
17. Damriyasa, I. M. Prevalence and age-dependent occurrence of intestinal protozoan infections in suckling piglets / I. M. Damriyasa, C. Bauer // Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr. – 2006 Jul-Aug. – Vol. 119, N 7/8. – P. 287-290.
18. Паразитология и инвазионные болезни животных: учеб. для студентов ВУЗов / ред. проф. М. Ш. Акбаев. – Москва : Колос, 2000. – 743 с.
19. Рочкене, А. А. Некоторые биологические особенности балантидиев / А. А. Рочкене // Кишечные простейшие. – Вильнюс, 1982. – С. 116–120.
20. Жордания, Т. К. Некоторые цитохимические особенности балантидиев человека и свиней / Т. К. Жордания // Успехи протозоологии. – Л., 1969. – С. 26–27.
21. Pulmonary *Balantidium coli* infection in a leukemic patient / K. Anargyrou [et al.] // Am. J. Hematol. – 2003 Jul. – Vol. 73, N 3. – P. 180-183.
22. Garcia, L. S. *Balantidium coli* / L. S. Garcia // Emerging protozoan pathogens / ed. N. A. Khan. – New York : Taylor & Francis, 2008. – P. 353-366.
23. Severe peritonitis due to *Balantidium coli* acquired in France / T. Ferry [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2004 May. – Vol. 23, N 5. – P. 393-395.
24. Karanis, P. Waterborne transmission of protozoan parasites: a worldwide review of outbreaks and lessons learnt / P. Karanis, C. Kourenti, H. Smith // J. Water Health. – 2007 Mar. – Vol. 5, N 1. – P. 1-38.
25. Чистенко, Г. Н. Паразитарные болезни РБ / Г. Н. Чистенко, А. Л. Веденьков // Современные аспекты патогенеза, клиники, лечения и профилактики паразитарных заболеваний : тр. VIII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Витебск, 2012. – С. 197-200.
26. Шувалова, Е. П. Инфекционные болезни / Е. П. Шувалова. – Москва : Медицина, 2005. – 695 с.
27. Методы выявления патогенных простейших кишечника человека : практ. рек. / Н. А. Квасова [и др.] // Ульяновск : Изд-во УлГПУ им. И. Н. Ульянова, 2004. – 21 с.
28. Сванидзе, Д. П. Амебиаз и Балантидиаз / Д. П. Сванидзе. – Москва : Медгиз, 1959. – 205 с.
29. Dodd, L. G. *Balantidium coli* infestation as a cause of acute appendicitis / L. G. Dodd // J. Infect. Dis. – 1991 Jul. – Vol. 163, N 6. – P. 1392.
30. Rosales, M. C. Balantidiasis en niños: reporte de un caso fatal / M. C. Rosales, J. M. Flores, J. N. Soto // Diagnostico. – 2000 Jul-Ago. – Vol. 39, N 4. – P. 221-224.
31. *Balantidium coli* in a HIV-infected patient with chronic diarrhea / J. R. Cermeño [et al.] // AIDS. – 2003 Apr. – Vol. 17, N 6. – P. 941-942.
32. Balantidiasis in Aymara children from the northern Bolivian altiplano / J.-G. Esteban [et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1998 Dec. – Vol. 59, N 6. – P. 922-927.
33. Дмитриев, А. Ф. Оценка профилактических и противозооотических мероприятий на животноводческих фермах / А. Ф. Дмитриев. – Ставрополь : АГРУС, 2006. – 44 с.
34. Garcia-Lavarde, A. Clinical trials with metronidazole in human balantidiasis / A. Garcia-Lavarde, L. de Bonilla // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1975 Sep. – Vol. 24, N 5. – P. 781-783.
35. Бочкарев, В. Н. Коррекция иммунодефицита при трихоцефалезно-балантидиозной инвазии / В. Н. Бочкарев // Сборник научных трудов Санкт-Петербургского ветеринарного института. – СПб., 1993. – С. 25–29.

Поступила 21.09.2015 г.

Принята в печать 11.12.2015 г.

References

- Adl SM, Simpson AG, Farmer MA, Andersen RA, Anderson OR, Barta JR, Bowser SS, Brugerolle G, Fensome RA, Fredericq S, James TY, Karpov S, Kugrens P, Krug J, Lane CE, Lewis LA, Lodge J, Lynn DH, Mann DG, McCourt RM, Mendoza L, Moestrup O, Mozley-Standridge SE, Nerad TA, Shearer CA, Smirnov AV, Spiegel FW, Taylor MF. The new higher level classification of eukaryotes with emphasis on the taxonomy of protists. *J Eukaryot Microbiol.* 2005 Sep-Oct;52(5):399-451.
- Baskerville L, Ahmed Y, Ramchand S. Balantidium colitis. Report of a case. *Am J Dig Dis.* 1970 Aug;15(8):727-31.
- Avakyan AA. Atlas anatomii prosteishikh, patogennykh dlia cheloveka i zhivotnykh [The atlas of anatomy of protozoa, pathogenic for the person and animals]. Moscow, RF: Meditsina; 1976. 312 p.
- Gevlich OA, Lutsuk SN, Silin YuS. Biologiya, diagnostika i profilaktika balantidioza svinei [Biology, diagnostics and prophylaxis of a balantidiasis of pigs]: rekomendatsii. Stavropol, RF: AGRUS; 2009. 20 p.
- Savchenko SV, Savchenko VF. Profilaktika i lechenie balantidiozno-efagostomoznoi invazii u svinei [Prophylaxis and treatment of a balantidiozno-efagostomozny invasion at pigs]: monografiia. Vitebsk, RB: VGAVM; 2010. 200 p.
- Lerman RH, Hall WT, Barrett O J. Balantidium coli infection in a Vietnam returnee. *Northwest Med.* 1970 Jun;112(6):17-8.
- Leuckart R. Ueber Paramecium coli. *Malmst Arch Naturgesch.* 1857;27:80.
- Khamtsov VG. Rasprostranenie balantidiaz (Obzor otechestvennoi i zarubezhnoi literatury za 110 let, 1857-1966 gg.) [Distribution of a balantidiaz (The review of domestic and foreign literature in 110 years, 1857-1966)]. *Med parazitologii.* 1969;38(5):598-606.
- Kornilova OA. O patogennoi roli infuzorii B. Coli [About a pathogenic role of an infusorian of B. Coli]. V: Funktsional'naiia morfologiya, ekologiya i zhiznennye tsikly zhivotnykh: sb nauch tr kaf zoologii RGPU im AI Gertsena. Saint-Petersburg, RF; 2004. Vyp 4. P. 69-71.
- Lutsuk SN, D'yachenko YuV, Gevlich OA, Silin YuS. Balantidiozsvinei (sovershenstvovaniemetodovlecheniia i profilaktiki) [Balantidiasis of pigs (improvement of methods of treatment and prophylaxis)]. Stavropol, RF: AGRUS; 2013. 128 p.
- Safronov MG, Isakov SI, Olesova KS. Balantidiaz svinei [Balantidiasis of pigs]. *Veterinariia.* 1979;(2):48-50.
- Bessarabov BF, Vashutin AA, Voronin ES, Sidorchuk AA. Infektsionnye bolezni zhivotnykh [Infectious diseases of animals]. Moscow, RF: Kolos; 2007. 671 c.
- Subbotin VV, Sidorov ML. Osnovnye elementy profilaktiki zheludочно-kishechnoi patologii novorozhdennykh zhivotnykh [Basic elements of prophylaxis of gastrointestinal pathology of newborn animals]. *Veterinariia.* 2004;(1):3-6.
- Genis DE. Meditsinskaia parazitologiya [Medical parasitology]. 2-e izd pererab i dop. Moscow, RF: Meditsina; 1979. 344 p.
- Khamtsov VG. Balantidiaz (Rasprostranenie, patogenez, patologicheskaiia anatomia, klinika, diagnostika i lechenie) [Balantidiasis (Distribution, pathogenesis, pathological anatomy, clinic, diagnostics and treatment)]: avtoref dis ... kand med nauk. Moscow, RF; 1969. 39 p.
- Zhordaniya TK, Bukhatashvili VI. K izucheniiu nekotorykh voprosov biologii balantidii [To studying of some questions of biology of balantidiya]. V: Sbornik NII meditsinskoi parazitologii im SS Varsaladze. Tbilisi, Georgia; 1971. T 2. P. 29-37.
- Damriyasa IM, Bauer C. Prevalence and age-dependent occurrence of intestinal protozoan infections in suckling piglets. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2006 Jul-Aug;119(7-8):287-90.
- Akbaev MSh, red. Parazitologiya i invazionnye bolezni zhivotnykh [Parasitology and invasive illnesses of animals]: ucheb dlia studentov VUZov. Moscow, RF: Kolos; 2000. 743 p.
- Rochkene AA. Nekotorye biologicheskie osobennosti balantidiev [Some biological features balantidiums]. V: Kishechnye prosteishie. Vilnius, Lithuania; 1982. P. 116-120.
- Zhordaniya TK. Nekotorye tsitokhimicheskie osobennosti balantidiev cheloveka i svinei [Some cytochemical features balantidiums human and swine]. V: Uspekhi protozoologii. Leningrad, RF; 1969. P. 26-7.
- Anargyrou K, Petrikos GL, Suller MT, Skiada A, Siakantaris MP, Osuntuyinbo RT, Pangalis G, Vaiopoulos G. Pulmonary Balantidium coli infection in a leukemic patient. *Am J Hematol.* 2003 Jul;73(3):180-3.
- Garcia LS. Balantidium coli. In: Khan NA, editor. Emerging protozoan pathogens. New York: Taylor & Francis; 2008. P. 353-66.
- Ferry T, Bouhour D, De Monbrison F, Laurent F, Dumouchel-Champagne H, Picot S, Piens MA, Granier P. Severe peritonitis due to Balantidium coli acquired in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004 May;23(5):393-5.
- Karanis P, Kourenti C, Smith H. Waterborne transmission of protozoan parasites: a worldwide review of outbreaks and lessons learnt. *J Water Health.* 2007 Mar;5(1):1-38.
- Chistenko GN, Veden'kov AL. Parazitarnye bolezni RB [Parasitogenic illnesses of RB]. V: Sovremennye aspekty patogeneza, kliniki, lecheniia i profilaktiki parazitarnykh zabolovani: tr VIII Resp nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem. Vitebsk, RB; 2012. P. 197-200.
- Shuvalova EP. Infektsionnye bolezni [Infectious diseases]. Moscow, RF: Meditsina; 2005. 695 p.
- Kvasova NA, Potaturkina-Nesterova NI, Valkina ON, Falova OE. Metody vyavleniia patogennykh prosteishikh kishechnika cheloveka [Methods of identification of pathogenic protozoa of an intestine of the person]: prakt rek. Ulyanovsk, RF: Izd-vo UIGPU im IN Ul'ianova; 2004. 21 p.
- Svanidze DP. Amebias i Balantidiaz [Amebiasis and Balantidiasis]. Moscow, RF: Medgiz; 1959. 205 p.
- Dodd LG. Balantidium coli infestation as a cause of acute appendicitis. *J Infect Dis.* 1991 Jun;163(6):1392.
- Rosales MC, Flores JM, Soto JN. Balantidiasis en

- ninos: reporte de un caso fatal. Diagnostico. 2000 Jul-Ago;39(4):221-4.
31. Cermeño JR, Hernández De Cuesta I, Uzcátegui O, Páez J, Rivera M, Baliachi N. Balantidium coli in a HIV-infected patient with chronic diarrhea. AIDS. 2003 Apr;17(6):941-2.
32. Esteban JG, Aguirre C, Angles R, Ash LR, Mas-Coma S. Balantidiasis in Aymara children from the northern Bolivian altiplano. Am J Trop Med Hyg. 1998 Dec;59(6):922-7.
33. Dmitriev AF. Otsenka profilakticheskikh i protivo-epizooticheskikh meropriyatii na zhivotnovodcheskikh fermakh [Assessment of preventive and antiepidemic actions on livestock farms]. Stavropol, RF: AGRUS; 2006. 44 p.
34. Garcia-Laverde A, de Bonilla L. Clinical trials with metronidazole in human balantidiasis. Am J Trop Med Hyg. 1975 Sep;24(5):781-3.
35. Bochkarev VN. Korrektsiia immunodefitsita pri trikhotsfalezno-balantidioznoi invazii [Correction of an immunodeficiency at a trikhotsfalezno-balantidiozny invasion]. V: Sbornik nauchnykh trudov Sankt-Peterburgskogo veterinarnogo instituta. Saint-Petersburg, RF; 1993. P. 25-9.

Received 21.09.2015

Accept 11.12.2015

Сведения об авторах:

Кравченко Н.А. – ассистент кафедры медицинской биологии и общей генетики УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Пашинская Е.С. – к.б.н., доцент кафедры медицинской биологии и общей генетики УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Побяржин В.В. – к.б.н., доцент кафедры медицинской биологии и общей генетики УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Кужель Д.К. – ассистент кафедры медицинской биологии и общей генетики УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра медицинской биологии и общей генетики. E-mail: paschinskaya.cat@yandex.ru – Пашинская Екатерина Сергеевна.

© ЯРОЦКАЯ Н.Н., 2015

СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Н.Н. ЯРОЦКАЯ

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

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №6. – С. 25-31.

COMPARATIVE MORPHOMETRIC EVALUATION OF CHANGES IN THE LIVER IN EXPERIMENTAL PURULENT PERITONITIS AGAINST THE BACKGROUND OF METABOLIC CORRECTION APPLICATION

N.N. YAROTSKAYA

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(6):25-31.

Резюме.

Цель – изучить морфофункциональные изменения печени при экспериментальном гнойном перитоните на фоне применения метаболитических препаратов «Цитофлавин» и «Неотон».

Материал и методы. Эксперимент выполнен на 55 кроликах. Гнойный перитонит моделировали путем интраабдоминального введения аэробно-анаэробной смеси *E.coli* и *B.fragilis*. Через 6 часов после инициации перитонита выполняли хирургическое лечение с использованием в течение 5-ти суток в послеоперационном периоде метаболитических препаратов «Цитофлавин», содержащего янтарную кислоту, или «Неотон», содержащего креатинфосфат. Животных выводили из эксперимента через 6 часов после инициации перитонита, а также на 1-е, 3-е, 5-е сутки после операции. Материалом для морфологического исследования служили участки печени. После фиксации и стандартной гистологической проводки готовили серийные срезы. Морфометрическую оценку препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином, проводили с использованием морфометрической сетки Автандилова.

Результаты. Полученные данные свидетельствовали о развитии в ткани печени при экспериментальном гнойном перитоните дегенеративных изменений, нарушении внутриорганных кровотока, воспалительной полиморфноклеточной инфильтрации, развитии некробиоза и некроза ткани. Препарат, содержащий янтарную кислоту, в сравнении с препаратом креатинфосфата способствовал более быстрому включению регенераторных процессов с восстановлением структурно-функциональных свойств паренхимы печени.

Заключение. Инициация экспериментального гнойного перитонита уже через 6 часов приводит к развитию морфофункциональных изменений в печени с развитием дистрофических изменений гепатоцитов, некрозом печеночных клеток, нарушением внутриорганных кровотока, воспалительной инфильтрацией паренхимы. Применение в послеоперационном периоде метаболитических препаратов сопровождается снижением выраженности деструктивных изменений в паренхиме печени с нарастанием процессов адаптации и регенерации.

Ключевые слова: экспериментальный распространенный гнойный перитонит, печень, цитохром с, «Неотон», «Цитофлавин».

Abstract.

Objectives. To study morphofunctional changes of the liver in experimental purulent peritonitis at the background of the application of the metabolic preparations «Citoflavin» and «Neoton».

Material and methods. The experiment was conducted on 55 rabbits. Purulent peritonitis was modelled by intraabdominal introduction of the aerobic and anaerobic mixture of *E.coli* and *B.fragilis*. In 6 hours after the

initiation of peritonitis surgical treatment was carried out with the use during 5 days in the postoperative period of the metabolic preparations «Citoflavin», containing amber acid or «Neoton», containing creatine phosphate. Animals were brought out of the experiment in 6 hours after the initiation of peritonitis, and also on the 1st, 3rd, 5th days after the operation. Specimens of the liver served as the material for the morphological study. After fixing and standard histological processing and paraffin embedding we prepared serial slides stained with hematoxylin-eosin. Morphometric assessment of the slides was carried out with the use of Avtandilov's morphometric grid.

Results. The obtained data testified to the degenerative changes in the liver tissue, the disturbance of an intraorganic blood flow, inflammatory polymorphocellular infiltration, tissue necrobiosis and necrosis development in experimental purulent peritonitis. The preparation containing amber acid in comparison with the preparation of creatine phosphate promoted faster regeneration processes with the restoration of the liver parenchyma structural and functional properties.

Conclusions. The initiation of experimental purulent peritonitis already in 6 hours leads to the morphofunctional changes development in the liver with dystrophic changes of hepatocytes, necrosis of hepatic cells, the disturbance of blood circulation, inflammatory infiltration of the parenchyma. The use of metabolic preparations in the postoperative period is followed by the decrease in expressiveness of destructive changes in the liver parenchyma with the increase of adaptation and regeneration processes.

Key words: *experimental generalized purulent peritonitis, liver cytochrome c, citoflavin, neoton.*

Нарушение функции внутренних органов с признаками синдрома полиорганной недостаточности ухудшает состояние пациентов при тяжелой абдоминальной инфекции и является основной причиной смерти в хирургических стационарах [1, 2].

Показано, что при остром перитоните на фоне развития эндотоксикоза функциональная активность печени претерпевает значительные изменения и в большинстве случаев развитие синдрома эндогенной интоксикации сочетается с печеночной недостаточностью [3]. Дисфункция печени приводит к нарастанию системной интоксикации, поражению других систем организма, нарушению белкового, липидного, ферментного, минерального, водного обменов, дискоординации защитных, компенсаторных и репаративных реакций [4].

Доминирующая роль печени в адаптивных реакциях организма к различного рода патологическим воздействиям определяется ее детоксикационной функцией [5]. При этом поступающие в печень токсины воздействуют непосредственно на гепатоциты, повреждают их мембранные структуры и нарушают процесс трансмембранного транспорта водорода и других субстратов, что, в свою очередь, приводит к дисбалансу обменных процессов и в дальнейшем к гибели клеток [6, 7].

От полноты и скорости развития процессов адаптации и регенерации зависит восстановление и поддержание функций пораженной печени [8]. В свою очередь, полноценность регенераторных процессов при перитоните в зна-

чительной мере определяется возрастающими при критических состояниях энергетическими затратами, что требует метаболической коррекции [9, 10].

Цель исследования – изучить морфофункциональные изменения печени при экспериментальном гнойном перитоните на фоне применения метаболических препаратов «Цитофлавин» и «Неотон».

Материал и методы

Эксперимент проведен на 55 кроликах-самцах породы шиншилла массой 2600-3000 г. Животные были распределены на следующие группы: I – интактные (n=5); II – 6-часовой распространенный гнойный перитонит без хирургического лечения (n=5); III – контрольная, хирургическое лечение перитонита (n=15); IV – хирургическое лечение перитонита с применением в послеоперационном периоде препарата «Неотон» в течение 5-ти суток (n=15); V – хирургическое лечение перитонита с применением в послеоперационном периоде препарата «Цитофлавин» в течение 5-ти суток (n=15).

Перитонит моделировали путем интраабдоминального введения аэробно-анаэробной взвеси *E.coli* (штамм 0111 K58 НИ С 130-53) и *B.fragilis* (штамм 323) из расчета 6 млрд. микробных тел на 1 кг массы кролика. Через 6 часов после введения микроорганизмов в III-ей, IV-ой и V-ой группах животных с целью лечения перитонита и устранения энтеральной недостаточности выполняли лапаротомию,

санацию брюшной полости, декомпрессию тонкой кишки. Животные IV-ой и V-ой групп получали внутривенно капельно препараты «Неотон» (0,05 г на 1 кг массы) и «Цитофлавин» (28,6 мг янтарной кислоты на 1 кг массы) соответственно, животные III-ей группы – эквивалентный объем 0,9%-ного раствора натрия хлорида.

«Цитофлавин» – раствор для инфузий, содержащий янтарную кислоту, никотинамид, рибоксин и рибофлавин. Выбор препарата обусловлен тем, что янтарная кислота является энергетическим субстратом, мощность системы энергопродукции которой в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма, а также обладает детоксигирующим, антигипоксическим и антиоксидантным свойствами [11].

«Неотон» – метаболическое средство, действующим веществом которого является креатинфосфат. Показано, что действие креатинфосфата связано с внутриклеточным транспортом энергии, он может передавать свою фосфатную группу на аденозиндифосфат (АДФ), тем самым восстанавливая его вновь до (аденозинтрифосфат) АТФ [12, 13].

Работу с экспериментальными животными проводили согласно международным нормам биоэтики в лабораторном животноводстве.

Животных с распространенным гнойным перитонитом выводили из эксперимента (летальная доза нембутала) через 6 часов после заражения, животных III-ей, IV-ой и V-ой групп – на 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции.

Материалом для морфологического исследования служили участки печени. После фиксации в 10%-ом растворе нейтрального забуференного формалина и стандартной гистологической проводки готовили серийные срезы. Морфометрическую оценку препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином, проводили в 5 последовательных полях при общем увеличении $\times 280$ с использованием морфометрической сетки Автандилова, смонтированной в окуляр микроскопа [14].

При этом подсчитывали общее число гепатоцитов без изменений, количество гепатоцитов с дистрофическими, некротическими и некробиотическими изменениями, количество двуядерных гепатоцитов, количество синусоидных капилляров, количество нейтрофилов.

Статистическая обработка результатов

проводилась с помощью стандартного пакета статистических программ «STATISTICA 10.0» и «MS Excel». Величины анализируемых показателей в группах представляли в виде медианы (Me), интерквартильного интервала [25%; 75%]. Достоверность межгрупповых значений средних величин оценивали по критерию Манна-Уитни (U) и Уилкоксона (W). Различия принимались за достоверные при $p < 0,05$.

Результаты

Морфометрический анализ показал, что через 6 часов после развития гнойного перитонита в печени нарастало количество гепатоцитов с некробиотическими и некротическими изменениями, резко снижалась митотическая активность, о чем свидетельствовало уменьшение в 9 раз по сравнению с интактной группой количество двуядерных гепатоцитов ($p < 0,0001$). Также характерным являлось увеличение в 1,9 раза количества синусоидных капилляров ($p < 0,0001$) и появление в паренхиме значительного количества нейтрофилов, которые в норме не определялись (табл. 1).

На 1-е сутки после операционного вмешательства в контрольной группе сохранялось стабильно высоким количество гепатоцитов с некробиотическими и некротическими изменениями, имело место дальнейшее нарастание количества нейтрофилов в сравнении с группой 6-часового перитонита ($p < 0,008$), что свидетельствовало о дальнейшем развитии воспалительного процесса. Количество двуядерных гепатоцитов было достоверно выше значений группы 6-часового перитонита ($p < 0,0001$), однако оставалось ниже значений интактной группы. Подсчет количества синусоидных капилляров показал достоверное увеличение в 1,6 раза по сравнению с группой 6-часового перитонита и в 3,1 раза по сравнению с интактной группой ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$ соответственно), что указывало на сохранение воспалительной гиперемии сосудов.

У животных, получавших препарат «Неотон», в эти сроки отмечалось достоверно значимое по сравнению с контрольной группой увеличение количества двуядерных гепатоцитов ($p < 0,0001$), наблюдалось увеличение в 1,5 раза количества гепатоцитов с дистрофическими изменениями ($p < 0,0001$). При этом количество гепатоцитов с явлениями некроза

Таблица 1 – Динамика морфофункционального состояния гепатоцитов при экспериментальном распространенном гнойном перитоните на фоне применения метаболической коррекции

Группа		Показатель	Количество двуждерных гепатоцитов	Количество гепатоцитов в состоянии некроза	Количество нейтрофилов	Количество гепатоцитов с мутным набуханием	Количество гепатоцитов с гидропической дистрофией	Количество синусоидных капилляров
Норма (n=5)		Медиана, %	27,00					9,00
		25-75 процентиль, %	22,75-32,00					8,00-11,00
6-часовой перитонит (n=5)		Медиана, %	3,00 p1<0,0001	174,00	5,00	39,00	45,00	17,00 p1<0,0001
		25-75 процентиль, %	2,00-4,00	145,00-182,00	4,00-6,00	30,25-44,25	32,50-50,00	14,50-19,00
Контрольная (n=15)	1-е сутки	Медиана, %	9,50 p1<0,0001 p2<0,0001	179,00 p2<0,03	7,00 p2<0,008	25,50 p2<0,0001	41,00 p2<0,0001	28,00 p1<0,0001 p2<0,0001
		25-75 процентиль, %	7,75-12,00	176,00-189,50	5,00-8,00	22,50-28-75	35,00-43,25	24,00-36,00
	3-е сутки	Медиана, %	21,50 p3<0,0001	132,50 p3<0,0001	10,00 p3<0,002	30,00	71,50 p3<0,0001	32,00
		25-75 процентиль, %	18,25-23,00	121,00-154,75	8,00-12,00	15,50-39,00	55,75-80,50	27,00-35,00
	5-е сутки	Медиана, %	21,00	108,00 p3<0,008	5,00 p3<0,0002	44,50 p3<0,009	99,00 p3<0,001	24,00 p3<0,04
		25-75 процентиль, %	18,25-25,75	97,75-124,75	4,00-6,00	32,75-58,75	85,75-112,00	19,00-31,00
Неотон (n=15)	1-е сутки	Медиана, %	17,50 p1<0,0001 p4<0,0001	120,00 p4<0,0001	6,00	53,00 p4<0,0001	72,00 p4<0,0001	26,00 p1<0,0001
		25-75 процентиль, %	16,00-19,50	102,75-130,75	5,50-6,50	36,00-65,00	57,00-78,00	15,50-29,50
	3-е сутки	Медиана, %	24,00 p1<0,0001 p3<0,005 p4<0,04	119,00 p4<0,0001	4,00 p3<0,0001 p4<0,0001	51,00 p4<0,0001	73,00	18,00 p1<0,0001 p3<0,02 p4<0,0001
		25-75 процентиль, %	22,00-27,00	117,00-130,50	3,00-4,50	48,50-56,00	59,50-76,00	15,50-19,50
	5-е сутки	Медиана, %	45,00 p1<0,0001 p3<0,0001 p4<0,0001	119,50	5,00	29,00 p3<0,0006	61,50 p4<0,0003	17,00 p1<0,0001
		25-75 процентиль, %	40,50-50,00	110,25-131,25	4,00-5,00	22,50-43,00	29,00-76,00	13,00-22,00
Цитофлавин (n=15)	1-е сутки	Медиана, %	11,00 p1<0,0001	169,00 p4<0,003	5,00 p4<0,002	36,00 p4<0,0001	49,50 p4<0,005	24,00 p1<0,0001
		25-75 процентиль, %	10,00-15,00	151,00-177,25	4,00-6,00	30,00-44,00	38,75-59,50	18,50-27,00
	3-е сутки	Медиана, %	61,50 p1<0,0001 p3<0,0001 p4<0,0001	73,50	3,00 p3<0,0005 p4<0,0001	66,00 p3<0,0001 p4<0,0003	76,00 p3<0,0002	18,00 p1<0,0001 p3<0,01 p4<0,0001
		25-75 процентиль, %	54,00-67,25	60,00-78,75	2,00-4,00	56,00-78,25	64,75-84,25	13,00-20,00
	5-е сутки	Медиана, %	73,50 p1<0,0001 p3<0,03 p4<0,0001 p5<0,0001	49,50 p3<0,0001 p4<0,0001 p5<0,0001	2,00 p3<0,03 p4<0,0001 p5<0,0001	81,00 p3<0,004 p4<0,0001 p5<0,0001	63,00 p3<0,007 p4<0,0001	15,50 p1<0,0001 p3<0,04 p4<0,004
		25-75 процентиль, %	15,00-35,00	43,50-57,25	2,00-3,00	74,00-85,50	60,00-70,00	12,25-17,75

Примечание: p1- по сравнению с нормой; p2 – по сравнению с группой 6-часового перитонита; p3 – по сравнению с предыдущими сроками аналогичной группы; p4 – по сравнению с контрольной группой аналогичных суток; p5 – по сравнению с препаратом Неотон аналогичных суток.

($p < 0,0001$) было в 1,5 раза ниже контрольных показателей. Наряду с этим количество нейтрофилов не имело достоверно значимых отличий от контрольной группы.

При морфометрической оценке изменений исследуемых показателей на 1-е сутки после операции у животных, получавших препарат «Цитофлавин», по сравнению с контрольной группой не выявлено достоверных отличий количества двуядерных гепатоцитов. Однако количество клеток, вовлеченных в некробиотический процесс, было достоверно ниже ($p < 0,003$). При этом по сравнению группой, где животные получали препарат «Неотон», количество некротически измененных гепатоцитов было в 1,4 раза большим. Нейтрофильная инфильтрация имела достоверно значимые более низкие значения в сравнении с контрольной группой (в 1,4 раза, $p < 0,002$) и группой, получавшей препарат «Неотон» (в 1,2 раза, $p < 0,01$). Количество синусоидных капилляров не имело достоверно значимых отличий от такового показателя в контрольной группе.

На 3-и сутки после операционного вмешательства в контрольной группе более чем в 1,5 раза увеличивалось количество гепатоцитов с дистрофическими изменениями, что достоверно отличалось от аналогичного показателя 1-х суток ($p < 0,0001$). В 1,4 раза снижалось количество гепатоцитов с некротическими и некробиотическими изменениями. Количество двуядерных гепатоцитов приближалось к значениям интактной группы, но достоверно отличалось от 1-х суток ($p < 0,0001$). В 1,4 раза по сравнению с 1-ми сутками повышалось количество нейтрофилов ($p < 0,002$).

На фоне применения препарата «Неотон» на 3-и сутки после операции количество некротически измененных гепатоцитов снижалось в 1,1 раза и достоверно отличалось от аналогичного показателя контрольной группы ($p < 0,0001$). Наряду с этим в 2,5 раза снижалось количество нейтрофилов ($p < 0,0001$) и в 1,8 раза увеличивалось количество двуядерных гепатоцитов ($p < 0,04$). Имело место снижение в 1,8 раза по сравнению с контрольной группой количества синусоидных капилляров ($p < 0,0001$).

Введение животным препарата «Цитофлавин» на 3-и сутки после операции сопровождалось достоверным снижением в 3,3 раза по сравнению с контрольной группой коли-

чества нейтрофилов ($p < 0,0001$) и в 1,8 раза количества гепатоцитов в состоянии некроза ($p < 0,0001$). При этом количество гепатоцитов с дистрофическими изменениями было в 1,4 раза выше ($p < 0,0001$). О нарастании процессов регенерации в паренхиме печени свидетельствовало увеличение в 2,8 раза количества двуядерных гепатоцитов. Количество синусоидных капилляров снижалось в 1,8 раза и достоверно отличалось от такового показателя 3-х суток контрольной группы ($p < 0,0001$).

На 5-е сутки послеоперационного периода в паренхиме печени животных контрольной группы сохранялись признаки активного воспалительного процесса, о чем свидетельствовало наличие значительного количества нейтрофилов. По сравнению с 3-ми сутками количество синусоидных капилляров снижалось в 1,3 раза ($p < 0,04$), но не имело достоверных отличий от 1-х суток. Полнокровие сосудов печени объясняется, надо полагать, нарушениями внутриорганного кровотока с развитием наряду с воспалительной гиперемией сосудов застойных явлений на фоне прогрессирующего эндотоксикоза. Количество двуядерных гепатоцитов сохранялось на уровне аналогичного показателя 3-х суток. Вместе с тем, отмечалось уменьшение количества гепатоцитов с явлениями некроза, но сохранением высоких показателей дистрофически измененных клеток.

На 5-е сутки после операции у животных, получавших препарат «Неотон», наблюдалась положительная динамика увеличения количества двуядерных гепатоцитов ($p < 0,0001$). При этом не имело достоверно значимых отличий от контрольной группы количество клеток с явлениями некроза и некробиоза, количество нейтрофилов и синусоидных капилляров.

Использование в послеоперационном периоде препарата «Цитофлавин» на 5-ые сутки сопровождалось достоверно значимым в 2,2 раза по сравнению с контрольной группой снижением количества некротически измененных гепатоцитов ($p < 0,0001$), в 2,5 раза количества нейтрофилов ($p < 0,0001$) и в 1,5 раза количества синусоидных капилляров ($p < 0,0001$). Количество двуядерных гепатоцитов увеличивалось в 3,5 раза ($p < 0,0001$). Данные изменения указывают на положительное влияние препарата на структурно-функциональную организацию паренхимы печени.

Обсуждение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о развитии в ткани печени при экспериментальном распространенном гнойном перитоните дегенеративных изменений значительной части паренхимы. Возможно, массовый некроз гепатоцитов, который развивается уже через 6 часов после инициации перитонита и сохраняется на 1-е сутки после операции, обусловлен, главным образом, не только действием бактериальных токсинов, но и нарушением микроциркуляции внутри дольки с последующим развитием гипоксии и оксидативного стресса. В свою очередь, изменение внутриорганного кровотока является отражением воспалительного процесса, направленного на устранение повреждающего агента и восстановление структуры и функции.

Применение в послеоперационном периоде препаратов, содержащих янтарную кислоту и креатинфосфат, снижает выраженность деструктивных изменений в клетках печени и препятствует развитию у животных необратимых процессов с утратой функциональной активности печеночной паренхимы.

Действие препарата Неотон, вероятно, связано с тем, что входящий в его состав креатинфосфат является «топливным» резервом для поврежденных митохондрий печени, лимитировано реализует функцию поддержания работы клеток печени, снабжая ее энергетическим субстратом, но не оказывает значительного влияния на процессы регенерации.

Использование препарата, содержащего янтарную кислоту, способствует более быстрому включению регенераторных процессов с восстановлением структурно-функциональных свойств паренхимы печени.

Заключение

1. Инициация экспериментального гнойного перитонита уже через 6 часов приводит к морфофункциональным изменениям в печени с развитием дистрофических изменений, некрозом гепатоцитов, нарушением кровообращения, воспалительной инфильтрацией паренхимы.

2. Применение препаратов «Цитофлавин», содержащего янтарную кислоту, и «Неотон», содержащего креатинфосфат, при экспериментальном гнойном перитоните сопровождается

снижением выраженности деструктивных изменений в паренхиме печени, нарастанием процессов адаптации и регенерации.

3. Использование препарата, содержащего янтарную кислоту, сопровождается более выраженным по сравнению с препаратом креатинфосфата положительным влиянием на восстановление структурной целостности паренхимы печени, что указывает на его значительное воздействие на процессы метаболизма.

Литература

1. Иванов, Ю. В. Проблема перитонита на современном этапе развития медицины / Ю. В. Иванов, Н. П. Истомин, Н. А. Соловьев // Клиническая практика. – 2011. – № 3. – С. 71–78.
2. Перитонит : практ. рук. / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда, М. И. Филимонова. – М. : Литтерра, 2006. – 208 с.
3. Сравнительный анализ морфофункциональных показателей культуры гепатоцитов, выделенных из нормальной и патологически измененной печени крыс / Е. В. Байдюк [и др.] // Цитология. – 2009. – Т. 51, № 10. – С. 797–805.
4. Некоторые аспекты патогенеза полиорганной недостаточности при острой кишечной непроходимости / С. Н. Переходов [и др.] // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2010. – № 6. – С. 70–72.
5. Антопольская, Е. В. Морфометрические показатели состояния ткани печени при полиорганной недостаточности на фоне острой патологии органов брюшной полости / Е. В. Антопольская, И. А. Швейнов // Курс. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2009. – № 4. – С. 76–80.
6. Компенсаторно-приспособительные реакции тканей печени в условиях эксперимента и патологии / В. К. Верин [и др.] // Вопросы морфологии XXI века : к 80-летию со дня рождения проф. Алексея Андреевича Клишова : сб. науч. тр. – 2013. – Вып. 2. – С. 79–82.
7. Функциональное состояние печени при синдроме полиорганной недостаточности у больных острой тонкокишечной непроходимостью / В. Е. Милуков [и др.] // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 264–270.
8. Особенности регуляторных механизмов компенсации диффузного поражения печени при токсическом воздействии четыреххлористого углерода и полигексаметиленгуанидингидрохлорида / С. Ю. Медведева [и др.] // Клиническая токсикология. – 2014. – Т. 15. – С. 366–380.
9. Burnstock, G. Purinergic signalling in the liver in health and disease / G. Burnstock, B. Vaughn, S. C. Robson // Purinergic signal. – 2014 Mar. – Vol. 10, N 1. – P. 51–70.
10. Creatine synthesis: hepatic metabolism of guanidinoacetate and creatine in the rat in vitro and in vivo / R. P. da Silva [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2009 Feb. – Vol. 296, N 2. – P. 256–261.
11. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на структурные изменения в печени при остром эксперимен-

тальном холецистите / С. В. Якубовский [и др.] // Архив патологии. – 2012. – № 6. – С. 28–32.

12. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine / T. Wallimann [et al.] // Amino Acids. – 2011 May. – Vol. 40, N 5. – P. 1271–1296.
13. Developmental changes in the expression of creatine

synthesizing enzymes and creatine transporter in a precocial rodent, the spiny mouse / Z. Ireland [et al.] // BMC Dev. Biol. – 2009 Jul. – Vol. 9. – P. 39.

14. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия : руководство / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 384 с.

Поступила 16.11.2015 г.

Принята в печать 11.12.2015 г.

References

1. Ivanov YuV, Istomin NP, Solovyev NA. Problema peritonita na sovremennom etape razvitiia meditsiny [A peritonitis problem at the present stage of development of medicine]. Klin Praktika. 2011;(3):71-8.
2. Savelyev VS, Gelfand BR, Filimonov MI, red. Peritonit [Peritonitis]: prakt ruk. Moscow, RF: Litterra; 2006. 208 p.
3. Baydyuk EV, Shiryayeva AP, Bezborodkina NN, Sakuta GA. Sravnitel'nyi analiz morfofunktsional'nykh pokazatelei kul'tury hepatotsitov, vydelennykh iz normal'noi i patologicheskii izmenennoi pecheni krysa [The comparative analysis the morfofunktsional'nykh of indicators of culture of the hepatocytes allocated from normal and pathologically the changed liver of rats]. Tsitologiya. 2009;51(10):797-805.
4. Perekhodov SN, Milyukov VE, Telepanov DN, Guryev GS. Nekotorye aspekty patogeneza poliorgannoi nedostatochnosti pri ostroi kishhechnoi neprokhodimosti [Some aspects of a pathogenesis of a multiorgan failure at an acute intestinal obstruction]. Khirurgiya. Zhurn Im NI Pirogova. 2010;(6):70-2.
5. Antopolskaya EV, Shveyinov IA. Morfometricheskie pokazateli sostoiianiia tkani pecheni pri poliorgannoi nedostatochnosti na fone ostroi patologii organov briushnoi polosti [Morphometric indicators of a condition of a tissue of a liver at a multiorgan failure against acute pathology of abdominal organs]. Kurs Nauch-prakt Vestn «Chelovek i ego zdorov'e». 2009(4):76-80.
6. Verin VK, Verenikina BI, Volkova RI, Filimonova GF, Merabishvili EN, Ivanov VV, Kim AG, Safronova GM. Kompensatorno-prisposobitel'nye reaktsii tkanei pecheni v usloviakh eksperimenta i patologii [Compensatory and adaptive reactions of tissues of a liver in experimental conditions and pathology]. V: Voprosy morfologii XXI veka: k 80-letiiu so dnia rozhdeniia prof Alekseia Andreevicha Klishova: sb nauch tr. 2013. Vyp 2. P. 79-82.
7. Milyukov VE, Dolgov EN, Bogdanov AV, Murshudova

KhM, Nguen KK. Funktsional'noe sostoianie pecheni pri sindrome poliorgannoi nedostatochnosti u bol'nykh ostroi tonkokishechnoi neprokhodimost'iu [A functional condition of a liver at a syndrome of a multiorgan failure at patients with an acute enteric obstruction]. Vestn Esperim i Klin Khirurgii. 2013;6(2):264-70.

8. Medvedeva SYu, Sentsov VG, Gette IF, Danilova IG. Osobennosti reguliatorynykh mekhanizmov kompensatsii diffuznogo porazheniia pecheni pri toksicheskom vozdeistvii chetyrekhkhlorigidnogo ugleroda i poligeksa metilenguanidingidrokhlorigida [Features of regulatory mechanisms of compensation of a diffuse lesion of a liver at toxic influence of four-chloride Carboneum and a poligeksametilenguanidingidrokhlorigid]. Klin Toksikologiya. 2014;15:366-80.
9. Burnstock G, Vaughn B, Robson SC. Purinergic signalling in the liver in health and disease. Purinergic Signal. 2014 Mar;10(1):51-70.
10. da Silva RP, Nissim I, Brosnan ME, Brosnan JT. Creatine synthesis: hepatic metabolism of guanidinoacetate and creatine in the rat in vitro and in vivo. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009 Feb;296(2):E256-61.
11. Yakubovskiy SV, Anishenko SL, Emelyanova AA, Chayka LL. Vliianie suksinatsoedержashchikh preparatov na strukturnye izmeneniia v pecheni pri ostrom eksperimental'nom kholetsistite [Influence the suksinatsoedержashchikh of preparations on structural changes in a liver at an acute experimental cholecystitis]. Arkhiv Patologii. 2012;(6):28–32.
12. Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. Amino Acids. 2011 May;40(5):1271-96.
13. Ireland Z, Russell AP, Wallimann T, Walker DW, Snow R. Developmental changes in the expression of creatine synthesizing enzymes and creatine transporter in a precocial rodent, the spiny mouse. BMC Dev Biol. 2009 Jul;9:39.
14. Avtandilov GG. Meditsinskaia morfometriia [Medical morphometry]: rukovodstvo. Moscow, RF: Meditsina; 1990. 384 p.

Received 16.11.2015

Accept 11.12.2015

Сведения об авторах:

Яроцкая Н.Н. – научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, корп. 3, УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет», научно-исследовательская лаборатория. Тел. моб: +375 (29) 714-18-76, e-mail: yardip@yandex.ru – Яроцкая Наталья Николаевна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ II СТЕПЕНИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ. ФОКУС НА АНТИАГРЕГАНТЫ

**В.И. КОЗЛОВСКИЙ, О.М. КОВТУН, Т.Н. ДУСОВА, С.М. СОБОЛЕВ, М.С. ПЕЧЕРСКАЯ,
Л.В. БАБЕНКОВА, С.П. КОЗЛОВСКАЯ**

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

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №6. – С. 32-38.

THE RESULTS OF THE LONG-TERM MONITORING OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION OF THE 2ND DEGREE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. FOCUS ON ANTIPLATELET AGENTS

**V.I. KOZLOVSKY, O.M. KOVTUN, T.N. DUSOVA, S.M. SOBOLEV, M.S. PECHERSKAYA,
L.V. BABENKOVA, S.P. KOZLOVSKAYA**

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(6):32-38.

Резюме.

Клинически обследовали 627 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) II степени и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) средней тяжести. Из них 236 получали традиционную антигипертензивную и бронхолитическую терапию (1 группа). У 215 пациентов к проводимой терапии добавляли аспирин в дозе 75 мг в сутки (2 группа) и у 176 – клопидогрел в дозе 75 мг в сутки (3 группа).

Результаты. Определено, что риск развития суммарного числа инсультов, инфарктов миокарда, летальных исходов в течение 2 лет в 8,4 раза (ДИ 4,38-12,6) больше при длительности артериальной гипертензии II степени и ХОБЛ более 10 лет, курящих, при гнойной мокроте во время обострений ХОБЛ.

В группе получавших традиционную терапию АГ и ХОБЛ зарегистрировано 10 таких значимых неблагоприятных событий, как инсульты, инфаркты миокарда и летальные исходы, во второй группе, при добавлении аспирина – 2, в третьей, при назначении клопидогрела – 1. Применение аспирина и клопидогрела сопровождалось достоверным снижением числа госпитализаций, вызовов скорой помощи, посещений поликлиник при приеме аспирина – в 1,5 раза, клопидогрела – в 1,8 раза по сравнению с традиционным лечением. Достоверных отличий в эффективности аспирина или клопидогрела не выявлено.

Вывод. Назначение аспирина или клопидогрела у пациентов с артериальной гипертензией II степени и хронической обструктивной болезнью легких средней тяжести сопровождается достоверным снижением суммарного числа инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов. Наиболее рационально назначение аспирина или клопидогрела у пациентов с длительностью артериальной гипертензии II степени и ХОБЛ более 10 лет, курящих и при наличии гнойной мокроты.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, прогнозирование инсультов, инфарктов миокарда, летальных исходов.

Abstract.

Clinical examination of 627 patients with arterial hypertension (AH) of the 2nd degree, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of moderate severity was conducted. 236 patients out of them received conventional antihypertensive and bronchodilator therapy (group 1). In 215 patients to the provided therapy aspirin at the dose of 75 mg per day (group 2) and in 176 cases clopidogrel at the dose of 75 mg per day (group 3) were added.

Results. It has been determined that the risk of the total number of strokes, myocardial infarctions, fatal outcomes within 2 years is 8,4 times (CI 4,38-12,6) higher when the duration of arterial hypertension of the 2nd degree and

COPD is more than 10 years, in smokers, in the presence of purulent sputum during exacerbations of COPD. In the group receiving conventional therapy for arterial hypertension and COPD 10 such significant adverse events as strokes, myocardial infarctions and deaths were registered. In the second group, where aspirin was added - 2, in the third group, where clopidogrel was administered - 1. The use of aspirin and clopidogrel was associated with significant reduction in the number of hospitalizations, emergency calls, visits to the polyclinics, when aspirin was received 1,5 times decrease was observed, in case of clopidogrel - 1,8 times compared to traditional treatment. No reliable differences in the effectiveness of aspirin or clopidogrel were revealed.

Conclusion. Aspirin or clopidogrel administration in patients with arterial hypertension of the 2nd degree and chronic obstructive pulmonary disease of moderate severity is accompanied by a significant reduction in the total number of strokes, myocardial infarctions and fatal outcomes. Aspirin or clopidogrel administration in patients with the duration of arterial hypertension of the 2nd degree and COPD for more than 10 years, in smokers and in the presence of purulent sputum is the most rational.

Key words: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, prediction of strokes, myocardial infarctions, fatal outcomes.

Хроническая обструктивная болезнь легких встречается почти у 10% взрослого населения и характеризуется значительными социально-экономическими затратами [1, 2]. Многими экспертами прогнозируется увеличение распространенности ХОБЛ как вследствие высокого уровня курения, так и загрязнения атмосферного воздуха [1, 3]. Заболевание характеризуется малосимптомностью на ранних стадиях развития, однако имеет неуклонно прогрессирующее течение с формированием морфологических изменений в бронхах и легких, что приводит к выраженной дыхательной недостаточности [1, 4]. ХОБЛ рассматривают как заболевание дыхательных путей и легких с системными проявлениями, к числу которых относятся снижение питательного статуса, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, анемия и сердечно-сосудистые эффекты [1, 5]. У пациентов с ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смерти повышен в 2-3 раза, причем ССЗ ответственны приблизительно за 50% всех летальных исходов [4, 5, 6]. Тяжелая и очень тяжелая ХОБЛ осложняется легочной гипертензией и хроническим легочным сердцем, в развитии которых играет роль гипоксемия, микроциркуляторные расстройства в виде агрегации клеточных элементов крови и закупорки капилляров, ремоделирование сосудистого русла легких.

ХОБЛ часто сочетается с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца [5, 6]. При этом риск развития сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в 2-3 раза [3, 6]. Артериальная гипертензия (АГ) встречается в среднем у 34% пациентов с ХОБЛ [1, 3, 6]. Полагают, что в патогене-

зе поражений сердечно-сосудистой системы значительную роль играют как одинаковые факторы риска: курение, малоподвижный образ жизни, гипоксия, системные эффекты хронического воспаления бронхиального дерева. Кроме этого определено, что как в повышении артериального давления, так и в ухудшении бронхиальной обструкции имеют значение нарушения микроциркуляции и, прежде всего, повышения агрегации тромбоцитов. Последующее повышение продукции ТхА₂, факторов роста приводят к повышению как системного сосудистого тонуса, так и тонуса легочной артерии [1, 5, 7].

Адекватное лечение обострений ХОБЛ, своевременная коррекция эритроцитоза и гиперкоагуляции сопровождаются достоверным повышением выживаемости этой группы пациентов [1, 7].

Имеющиеся в литературе данные указывают на возможности применения антиагрегантной терапии с целью профилактики инсультов и инфарктов миокарда у пациентов с АГ и ХОБЛ, однако достоверных и убедительных доказательств эффективности длительной терапии этими препаратами не получено [3].

Следует отметить, что применение аспирина или клопидогрела ассоциировано с повышением риска желудочно-кишечных кровотечений. До настоящего времени нет и убедительных данных о безопасности длительного применения этой группы препаратов у пациентов с АГ и ХОБЛ [9].

Цель исследования – определение возможности и эффективности использования аспирина или клопидогрела для профилактики неблагоприятных событий в комплексной

терапии пациентов с артериальной гипертензией II степени и ХОБЛ.

Материал и методы

Обследовано 627 пациентов с артериальной гипертензией II ст., риск II-III и сопутствующим диагнозом ХОБЛ легкой и средней тяжести. Диагноз артериальной гипертензии и оценка риска проводилась на основании национальных рекомендаций 2010 г. Средний возраст составил $55,9 \pm 11,6$ лет. Мужчин было 412, женщин – 215. Длительность заболевания АГ составила в среднем $10,3 \pm 6,8$ лет. Оценка тяжести ХОБЛ определялась на основании результатов спирометрии с помощью прибора МАС-1 и данных клинического обследования [2].

Всем пациентам проводилась гипотензивная терапия, включающая ежедневный прием эналаприла 20-40 мг/сут, лизиноприла – 5-10 мг в сутки, периндоприла – 2-6 мг в сутки, гипотиазида 25-100 мг/сут, амлодипина 5-10 мг/сут, дилтиазема 90-180 мг/сут. У пациентов младше 60 лет достигался уровень артериального давления 140/90 мм рт.ст., у пациентов старше 60 – 150/90 мм рт.ст.

Бронхолитическая терапия включала: ипратропиума бромид и бета-2 агонисты длительного действия – форметерол, солметерол. При обострениях ХОБЛ у части пациентов назначались антибиотики и муколитики [2, 10].

Пациентов с артериальной гипертензией и ХОБЛ разделили на 3 группы, сравнимые по половому составу и возрасту, числу принимаемых антигипертензивных и бронхолитических препаратов. Все они получали традиционное антигипертензивное лечение и бронхолитическую терапию. 1-я группа, 236 человек (мужчины – 137, женщины – 99, средний возраст – $54,0 \pm 10,6$ лет) – только антигипертензивные препараты, 2-я – 215 человек (мужчины – 141, женщины – 74, средний возраст – $54,9 \pm 9,69$ лет) – антигипертензивное лечение и дополнительно аспирин в дозе 75 мг в сутки, 3-я, 176 человек (мужчины – 134, женщины – 42, средний возраст – $55,3 \pm 11,1$ лет) – дополнительно клопидогрел в дозе 75 мг в сутки.

Из исследования исключали пациентов с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с острыми инфекционными заболеваниями, хронической почечной недостаточностью, сердечной недостаточностью более I

степени, нарушениями ритма сердца и проводимости, хроническими гепатитами и циррозом печени, бронхиальной астмой.

Регистрировали число инсультов, инфарктов миокарда, летальных исходов, госпитализаций, посещений поликлиник, вызовов скорой помощи (связанных как с патологией сердечно-сосудистой системы, так и обострениями ХОБЛ) в течение 1 года лечения в поликлинике под контролем участкового терапевта и двух последующих лет на основании анализа амбулаторных карт, историй болезни, регистрационных талонов скорой помощи, результатов аутопсий. Для получения сравнимых данных число неблагоприятных событий пересчитали на 100 пациентов.

Оценка желудочно-кишечных кровотечений проводилась по клиническим данным, определению изменений уровня эритроцитов в крови, наличию мелены, вызовов скорой помощи и госпитализаций.

Затраты на проведение лечебных мероприятий рассчитывались по данным за январь 2015 года в Витебске [11].

Материал обработан с помощью базы данных MS Excel и пакета статистических программ Statistica 8.0. Связь показателей оценивали с помощью коэффициента гамма-корреляции [12, 13].

Результаты

В процессе антигипертензивной терапии у пациентов основной и контрольной групп младше 60 лет достигался уровень артериального давления до 140/90 мм рт.ст., у пациентов старше 60 – до 150/90 мм рт.ст.

В группе пациентов, получавших только традиционное лечение, суммарное число инсультов и инфарктов миокарда было 10, что достоверно больше, чем у пациентов, получавших клопидогрел (1) или аспирин (2). Оказалось, что в группах, получавших антиагреганты отмечалось достоверное снижение числа госпитализаций, посещений поликлиник и вызовов скорой помощи (табл. 1).

Для сравнения динамики изменений частоты неблагоприятных событий в процессе традиционного лечения пациентов с ХОБЛ и артериальной гипертензией оценили число неблагоприятных событий в течение года, предшествовавшего началу контролируемого

Таблица 1 – Частота неблагоприятных событий у пациентов с АГ II степени и ХОБЛ при наблюдении в течение 2 лет при включении в лечение аспирина или клопидогрела

Группы пациентов	К-во пациентов	События						
		Инсульт (Инс)	Инфаркт (ИМ)	Лет исход (ЛИ)	Суммарное число Инс, ИМ, ЛИ	Госпитализации	Скорая помощь	Посещение поликлиник
АГ и ХОБЛ	236	5	2	3	10	62	37	94
АГ и ХОБЛ + аспирин	215	1	0	1	2*	38*	11*	67
АГ и ХОБЛ + клопидогрел	176	1	0	0	1*	25*	12*	71

Примечание: * - достоверное отличие от данных в группе контроля ($p < 0,05$).

лечения, и пересчитали суммарное число неблагоприятных событий на 100 человек.

Оказалось, что в течение года до начала контролируемого лечения число событий было практически одинаковым во всех трех группах (рис. 1). Последующие 2 года 1 группе число событий и (РЗ) мало отчетливую тенденцию к повышению, а у пациентов, получавших аспирин или клопидогрел было достоверное снижение числа неблагоприятных эффектов (рис. 1, Р2, Р1).

Число инсультов, инфарктов миокарда, летальных исходов достоверно коррелировало с длительностью артериальной гипертензии более 10 лет ($r=0,43$), наличием гнойной мокроты в период обострений ($r=0,58$), длительностью ХОБЛ более 10 лет ($r=0,42$) и куре-

нием ($r=0,38$). Оказалось, что наличие суммы этих факторов у пациентов сопровождается повышением риска неблагоприятного события в 8,4 раза (ДИ 4,38-12,6) по сравнению с группой без них. Эти данные показывают возможность и необходимость выделения группы пациентов с этими параметрами и добавление в комплекс терапии препаратов, достоверно снижающих инсульты и инфаркты миокарда. Наиболее обоснованной группой таких средств являются антиагреганты, в частности клопидогрел или аспирин.

Следует отметить, что у всех пациентов с ХОБЛ и артериальной гипертензией, получавших аспирин или клопидогрел, не выявлялись признаки желудочно-кишечных кровотечений: уровень эритроцитов достоверно не ме-

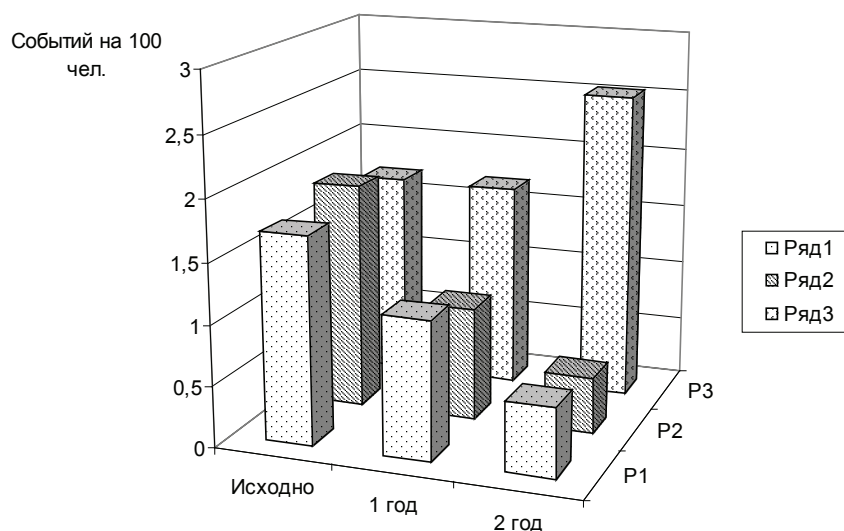


Рисунок 1 – Динамика числа неблагоприятных событий у пациентов с артериальной гипертензией и ХОБЛ при традиционной терапии и при назначении аспирина или клопидогрела.

Данные в пересчете на 100 пациентов. Исходно – данные за год до контролируемого лечения; РЗ – группа 1 получавших только бронхолитическую и антигипертензивную терапию; Р2 – группа 2 получавших дополнительно клопидогрел; Р1 – группа 3, получавших дополнительно аспирин.

нялся, клинические признаки острых кровотечений отсутствовали, госпитализаций в связи с кровотечениями не наблюдали.

Применение аспирина или клопидогрела в комплексной терапии пациентов с артериальной гипертензией II степени в сочетании с ХОБЛ сопровождалось достоверным снижением затрат на проводимое лечение. Так, в группе получавших только антигипертензивное лечение и лечение ХОБЛ затраты на госпитализации, посещение поликлиник и вызова скорой помощи составили в среднем 594 763 бел. рублей на одного пациента, а при добавлении аспирина – 393 321 бел. рубль, или в 1,5 раза меньше. При применении клопидогрела затраты на одного человека составили 327 1336 бел. рублей, или в 1,8 раза меньше. Эти данные показывают экономическую целесообразность применения антиагрегантной терапии у пациентов с АГ II степени и ХОБЛ средней тяжести.

Обсуждение

Результаты исследования позволяют заключить, что у пациентов с артериальной гипертензией II степени и ХОБЛ отмечается достоверно более частое повышение суммарного числа таких неблагоприятных событий, как инсульты, инфаркты миокарда и летальные исходы. Эти события чаще в течение 2 лет в 8,4 раза (ДИ 4,38-12,6) при длительности ХОБЛ и артериальной гипертензии более 10 лет, наличии гнойной мокроты и продолжении курения.

Применение антиагрегантов, аспирина или клопидогрела, обеспечивает достоверное снижение суммарного числа инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов в течение 2 лет у пациентов с ХОБЛ и артериальной гипертензией, что сопровождается уменьшением затрат, связанных со снижением числа госпитализаций, вызовов скорой помощи, посещений поликлиник.

Наиболее рационально применение антиагрегантной терапии у пациентов с достоверным повышением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Не удалось выявить и отличий в эффективности клопидогрела и аспирина в отношении снижения числа анализируемых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Поэтому оба препарата могли бы быть средством выбора в профилактических программах.

Следует отметить, что использованный подход в диагностике желудочно-кишечных кровотечений мог бы позволить диагностировать только тяжелые или средней тяжести кровотечения и только частично - кровотечения легкой степени [14]. В связи с этим рационально получить более детальную информацию о безопасности применения аспирина или клопидогрела у пациентов с ХОБЛ и артериальной гипертензией. Однако на основании полученных данных можно отметить, что в данном исследовании тяжелых желудочно-кишечных кровотечений не отмечалось.

Заключение

У пациентов с артериальной гипертензией II степени и ХОБЛ средней тяжести, получавших традиционную терапию, риск развития суммарного числа инсультов инфарктов миокарда, летальных исходов в течение 2 лет в 8,4 раза (ДИ 4,38-12,6) больше при длительности артериальной гипертензии II степени и ХОБЛ более 10 лет, курящих, при гнойной мокроте во время обострений ХОБЛ.

Применение аспирина или клопидогрела в комплексной терапии пациентов с АГ II степени и ХОБЛ ассоциировано с достоверным снижением суммарного числа таких значимых неблагоприятных событий, как инсульты, инфаркты миокарда и летальные исходы, а также снижением числа госпитализаций, вызовов скорой помощи, посещений поликлиник при приеме аспирина – в 1,5 раза, клопидогрела – в 1,8 раза по сравнению с традиционным лечением. Достоверных отличий в эффективности аспирина или клопидогрела не выявлено.

Наиболее рационально назначение аспирина или клопидогрела у пациентов с длительностью артериальной гипертензии II степени и ХОБЛ более 10 лет, курящих и при обострениях ХОБЛ с гнойной мокротой.

Литература

1. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни

- легких (пересмотр 2014 г.) : пер. с англ. / под ред. А. С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2015. – 92 с.
3. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD / G. C. Donaldson [et al.] // Chest. – 2010 May. – Vol. 137, N 5. – P. 1091–1097.
 4. Бова, А. А. Современные подходы к диагностике и лечению ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / А. А. Бова, Д. В. Лапицкий // Мед. новости. – 2007. – № 9. – С. 7–14.
 5. Задюченко, В. С. Артериальная гипертония при хронической обструктивной болезни легких / В. С. Задюченко. – М. : Анахарсис, 2005. – 176 с.
 6. Авдеев, С. Н. Сердечно-сосудистые заболевания у больных ХОБЛ: проблемы выбора лекарственных препаратов / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Практик. пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 3–8.
 7. Реологические свойства крови и функция эндотелия у больных гипертонической болезнью / Е. В. Шляхто [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 4. – С. 20–23.
 8. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертонии : нац. рек. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Кардиология», Бел. науч. о-во кардиологов. – Минск, 2010. – 52 с.
 9. Привалова, Е. Тактика антиагрегантной терапии у курящих пациентов с ХОБЛ / Е. Привалова, Н. Кузубова, О. Титова // Врач. – 2011. – № 3. – С. 29–32.
 10. Яшина, Л. А. Базисная терапия больных ХОЗЛ / Л. А. Яшина // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 9–11.
 11. Фармакоэкономика в кардиологии, онкологии и акушерстве / В. И. Козловский [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2014. – 238 с.
 12. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
 13. Боровиков, В. П. STATISTIKA: искусство анализа данных на компьютере / В. П. Боровиков. – СПб. : Питер, 2001. – 649 с.
 14. Маев, И. В. Диагностика и лечение неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: взгляд врача общей практики / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Т. С. Оганесян // Фарма-тека. – 2011. – № 2. – С. 32–39.

Поступила 17.11.2015 г.

Принята в печать 11.12.2015 г.

References

1. Chuchalin AG. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh i soputstvuyushchie zabolevaniya [Chronic obstructive pulmonary disease and associated diseases]. Pul'monologiya. 2008;(2):5–14.
2. Belevskiy AS, red. Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh (peresmotr 2014 g.) [Global strategy of diagnostics, treatment and prophylaxis of a chronic obstructive pulmonary disease (revision of 2014)]: per s angl. Moscow, RF: Rossiiskoe resperatornoe obshchestvo; 2015. 92 p.
3. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. Chest. 2010 May;137(5):1091–7.
4. Bova AA, Lapitskiy DV. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu ishemicheskoi bolezni serdtsa u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'iu legkikh [Modern approaches to diagnostics and treatment of coronary heart disease at patients with a chronic obstructive pulmonary disease]. Med novosti. 2007;(9):7–14.
5. Zadionchenko VS. Arterial'naya gipertoniya pri khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh [An arterial hypertension at a chronic obstructive pulmonary disease]. Moscow, RF: Anakharsis; 2005. 176 p.
6. Avdeev SN, Baymakanova GE. Serdechno-sosudistye zabolevaniya u bol'nykh KhOBL: problemy vybora lekarstvennykh preparatov [Cardiovascular diseases at sick HOBL: problems of a choice of medicinal preparations]. Prakt pul'monologiya. 2008;(2):3–8.
7. Shlyakhto EV, Moiseeva OM, Emelyanov IV, Lysnikova EA, Villevalde SV. Reologicheskie svoystva krovi i funktsiya endoteliya u bol'nykh gipertonicheskoi bolezni'iu [Rheologic properties of a blood and function of an endothelium at patients with an idiopathic hypertension]. Kardiologiya. 2004;(4):20–3.
8. М-во здравookhraneniya Resp Belarus', Resp nauch-prakt tsentr «Kardiologiya», Bel nauch o-vo kardiologov. Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noi gipertenzii [Diagnostics, treatment and prophylaxis of arterial hypertension]: nats rek. Minsk, RB; 2010. 52 p.
9. Privalova E, Kuzubova N, Titova O. Taktika antiagregantnoi terapii u kuriashchikh patsientov s KhOBL [Tactics of antiagregantny therapy at the smoking patients with HOBL]. Vrach. 2011;(3):29–32.
10. [Basic therapy of sick HOZL]. Ukrain'skii pul'monologichnyi zhurnal. 2012;(2):9–11.
11. Kozlovskiy VI, Zanko SN, Simanovich AV, Krylov EYu, Lesnichaya OV, Bogdan EL, Pishchenko YuA, Shilova SD, Soroka SA. Farmakoeconomika v kardiologii, onkologii i akusherstve [Farmakoeconomika in a cardiology, oncology and obstetrics]. Vitebsk, RB: VGMU; 2014. 238 p.
12. Rebrova OYu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTIKA [Statistical analysis of medical data. Application of a package of the applied STATISTIKA programs]. Moscow, RF: Media Sfera; 2002. 312 p.

13. Borovikov VP. STATISTIKA: iskusstvo analiza dannykh na komp'iutere [STATISTIKA: art of the analysis of data on the computer]. Saint-Petersburg, RF: Piter; 2001. 649 p.
14. Maev IV, Kucheryavyu YuA, Oganessian TS. Diagnostika i lechenie nevarikoznykh krvotochenii iz verkhnikh otdelov zheludочно-kishechnogo trakta: vzgliad vracha obshchei praktiki [Diagnostics and treatment of not varicose bleedings from the top departments of a digestive tract: view of the general practitioner]. Farmateka. 2011;(2):32–9.

Received 17.11.2015

Accept 11.12.2015

Сведения об авторах:

Козловский В.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Ковтун О.М. – аспирант кафедры факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Дусова Т.Н. – ассистент кафедры факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Соболев С.М. – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Печерская М.С. – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Бабенкова Л.В. – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Козловская С.П. – к.м.н., доцент кафедры общей и клинической биохимии, заместитель декана лечебного факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра факультетской терапии. E-mail: k_vlad@tut.by – Козловский Владимир Иосифович.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

ДЕФИЦИТ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ БРОНХО-ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

О.А. ЖИГАЛЬЦОВА-КУЧИНСКАЯ*, Л.Н. СИВИЦКАЯ, Н.Г. ДАНИЛЕНКО**, А.М. ЖИГАЛЬЦОВ***, И.В. НАГОРНОВ****, С.М. МЕТЕЛЬСКИЙ******

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г.Минск, Республика Беларусь

**ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», г.Минск, Республика Беларусь

***УО «Гродненский государственный медицинский университет», г.Гродно, Республика Беларусь

****ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь», г.Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №6. – С. 39-52.

ALPHA-1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY: GENETIC FUNDAMENTALS, EPIDEMIOLOGY, ROLE IN THE DEVELOPMENT OF BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY

O.A. ZHIGALTSOVA-KUCHINSKAYA*, L.N. SIVITSKAYA, N.G. DANILENKO**, A.M. ZHIGALTSOV***, I.V. NAGORNOV****, S.M. METELSKY******

*State Educational Establishment «Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education», Minsk, Republic of Belarus

**State Scientific Establishment «Institute of Genetics and Cytology of Belarusian National Academy of Sciences», Minsk, Republic of Belarus

***Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Republic of Belarus

****State Establishment «432 Order of the Red Star Main Military Clinical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus», Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(6):39-52.

Резюме.

Статья посвящена одному из ингибиторов сериновых протеаз – альфа-1-антитрипсину. Дефицит альфа-1-антитрипсина — это наследственное заболевание, обусловленное сниженной концентрацией альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови, возникающее вследствие различных мутаций гена PI (*Proteinase inhibitor*), проявляющееся в виде хронических неспецифических заболеваний легких с развитием эмфиземы, а также поражением печени, сосудов и других органов. При заболеваниях бронхо-легочной системы недостаточность альфа-1-антитрипсина по ряду причин распознается крайне редко. Наследственная предрасположенность является важным внутренним фактором риска развития хронической патологии органов дыхания. У пациентов с дефицитом альфа-1-антитрипсина могут наблюдаться кашель, одышка, хрипы в легких, что является поводом для установления диагноза: бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких. Бронхиальная астма – это наиболее частый предварительный диагноз, выставляемый у лиц со сниженным уровнем альфа-1-антитрипсина, предшествующий выявлению недостаточности альфа-1-антитрипсина. В то же время, важная роль в развитии бронхиальной астмы также отводится дефициту альфа-1-антитрипсина. Бронхиальная астма может проявляться как самостоятельное заболевание, а также может развиваться на фоне наследственного дефицита альфа-1-антитрипсина. В статье уделяется внимание роли альфа-1-антитрипсина в организме человека, основным механизмам действия альфа-1-антитрипсина, состояниям, обусловленным низким уровнем альфа-1-антитрипсина при различных мутациях гена PI. Данное генетическое расстройство часто встречается в европейских странах. Распространенность аллельных вариантов гена PI в Беларуси не изучена, не налажен скрининг на предмет носительства дефицитных аллелей гена PI. По расчетным данным, в Беларуси можно ожидать около 1 900–6 300 таких пациентов. С учетом этих данных заместительная терапия представляется чрезвычайно дорогой. Своевременное выявление

ние носительства патологических аллелей PI позволяет проводить мероприятия, направленные на предотвращение развития заболевания и развития манифестных форм патологии. При отсутствии адекватной терапии прогноз неблагоприятный.

Ключевые слова: дефицит альфа-1-антитрипсина, хронические заболевания легких, мутации гена *Proteinase inhibitor*.

Abstract.

The article is dedicated to one of the serine proteases inhibitors – alpha-1-antitrypsin. Alpha-1-antitrypsin deficiency is a hereditary disease caused by the diminished level of blood serum alpha-1-antitrypsin occurring as a result of different mutations in PI (*Proteinase inhibitor*) gene and manifesting itself as chronic nonspecific lung diseases with the development of emphysema, the damage of the liver, vessels and other organs. Alpha-1-antitrypsin deficiency is very rarely recognized in the respiratory system diseases for various reasons. Hereditary predisposition is an important internal risk factor for the chronic respiratory diseases development. In patients with alpha-1-antitrypsin deficiency cough, shortness of breath, wheezing may be revealed. These symptoms are the reason for the diagnosis of bronchial asthma or chronic obstructive pulmonary disease. Bronchial asthma is the most common preliminary diagnosis, made in individuals with the reduced levels of alpha-1-antitrypsin, preceding the detection of alpha-1-antitrypsin deficiency. At the same time, an important role in the development of bronchial asthma is also assigned to alpha-1-antitrypsin deficiency. Bronchial asthma may occur as an independent disease, but can also develop against the background of hereditary deficiency of alpha-1-antitrypsin. In this article the attention is paid to the role of alpha-1-antitrypsin in the human body, the main mechanisms of alpha-1-antitrypsin action, conditions caused by low levels of alpha-1-antitrypsin on different PI gene mutations.

This genetic disorder is common in European countries. The prevalence of PI gene allelic variants in Belarus has not been studied yet, screening aimed at the detection of deficient PI gene alleles carriage hasn't been set going. According to the calculated data about 1 900 – 6 300 of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency can be expected in Belarus. With these data taken into account replacement therapy appears to be extremely expensive. Timely identification of pathological PI gene alleles carriage allows to carry out measures aimed at the prevention of the development of the disease as well as manifest forms of pathology. In the absence of adequate therapy, the prognosis is unfavourable.

Key words: alpha-1-antitrypsin deficiency, chronic lung diseases, *Proteinase inhibitor* gene mutations.

Наследственная предрасположенность является важным внутренним фактором риска развития хронической патологии органов дыхания. Генетические механизмы формирования болезни легких в последние годы стали объектом широкомасштабных исследований во всем мире. Выявлено, что одной из причин хронических неспецифических заболеваний легких с развитием эмфиземы является альфа-1-антитрипсиновая недостаточность, обусловленная снижением соответствующего белка в сыворотке крови вследствие мутаций в гене *SERPINA1* [1]. Усугубляют ситуацию внешние факторы окружающей среды: атмосферные поллютанты, инфекционные агенты, активное или пассивное курение, профессиональные вредности, низкий социально-экономический статус пациента. Таким образом, при наличии неблагоприятного генетического фона развития хронической патологии органов дыхания не избежать.

По определению Всемирной Организации Здравоохранения, дефицит альфа-1-

антитрипсина (A1AT) – это заболевание, вызванное генетически детерминированной недостаточностью этого белка. Это одно из распространенных потенциально фатальных наследственных заболеваний у взрослых лиц европеоидной расы, характеризующееся низким уровнем A1AT в сыворотке крови [2, 3].

Бронхиальная астма – это наиболее частый предварительный диагноз, выставляемый у лиц со сниженным уровнем A1AT, предшествующий недостаточности A1AT [4]. Общеизвестно, что эмфизема легких является следствием воспалительного процесса в дыхательных путях, важная роль в ее развитии также отводится дефициту A1AT. У пациентов с дефицитом A1AT могут наблюдаться кашель, одышка, хрипы в легких, что является поводом для установления диагноза: бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких [1, 5]. Бронхиальная астма может проявляться как самостоятельное заболевание, а также может развиваться на фоне наследственного дефицита A1AT. При заболе-

ваниях бронхо-легочной системы недостаточность А1АТ выявляется крайне редко. Причинами этого являются: 1) заблуждение о низкой распространенности дефицита А1АТ; 2) ложное представление об обязательной клинической презентации каждого из заболеваний самостоятельными симптомами; 3) неверное мнение о том, что бронхиальная астма и дефицит А1АТ являются взаимоисключающими состояниями [6].

Общие сведения об альфа-1-антитрипсине

А1АТ представляет собой низкомолекулярный гликопротеин, состоящий из 394 аминокислотных остатков и трех гидрокарбонатных цепей [7-11]. Свойства и функции молекулы А1АТ определяются сложным строением: тремя определенным образом упакованными β -структурами и реактивным центром, содержащим метионин [8, 9, 12]. А1АТ является ингибитором сериновых протеаз, относится к семейству серпинов (serpin – serin protease inhibitors) [12-14]. Основным субстратом для А1АТ служит эластаза нейтрофилов, выделяющаяся при защитных реакциях организма [9].

А1АТ, главным образом, продуцируется в рибосомальной эндоплазматической сети гепатоцитов. В меньших количествах А1АТ вырабатывается макрофагами, мононуклеарными фагоцитами, нейтрофилами, бронхиальным эпителием, альвеолоцитами, клетками кишечного эпителия, паренхимы почек [7, 12, 13, 15-17]. Секретируемый в плазму, А1АТ благодаря относительно низкой молекулярной массе (54 000 – 61 000 Да) распределяется по сосудам и с общим кровотоком попадает в легкие, диффундирует через эндотелиальные и эпителиальные клетки и обнаруживается на поверхности эпителия в количестве 10–15% от плазменного уровня [17].

В печени в эндоплазматической сети гепатоцитов синтезируется неактивный предшественник А1АТ, состоящий из 418 аминокислотных остатков. Путем протеолитического отщепления N-концевых пептидов образуется активная форма А1АТ. В дальнейшем активный гликопротеин секретируется в кровь [6, 7, 12]. А1АТ относится к быстро синтезируемым белкам: время его синтеза занимает не более 90 минут [12].

Механизм взаимодействия альфа-1-антитрипсина с протеазами

Взаимодействие А1АТ с протеазой начинается с того, что она подвергается атаке метионин реактивного центра ингибитора антитрипсина [12]. Остаток метионина реактивного центра А1АТ служит «приманкой» для фермента. Образовавшийся комплекс претерпевает конформационные изменения, в результате которых протеаза погружается вглубь молекулы А1АТ и в дальнейшем инактивируется [16]. Этот процесс напоминает захлопывание «мышеловки». Комплекс протеаза-ингибитор распознается рецепторами печеночных клеток и элиминируется из циркуляции [16], подвергаясь лизосомальной деградации [13].

Генетический полиморфизм альфа-1-антитрипсина

За продукцию А1АТ отвечает ген, расположенный на хромосоме 14q32.1, называемый SERPINA1 (serpin peptidase inhibitor, clade A) или PI (proteinase inhibitor) [8]. Ген высоко полиморфен: известно более 500 его аллельных вариантов, из них около 30 имеют клиническое значение [3]. Наследование осуществляется по законам Менделя аутосомно-рецессивно [18] или кодоминантно [15].

Буквенная номенклатура аллелей основана на электрофоретической подвижности молекул А1АТ [15]. Нормальный белок имеет среднюю миграционную способность и обозначается буквой М. Z-А1АТ менее подвижен. При наследовании PI-null аллелей ни в плазме ни на электрофореграмме обнаружить белок не удастся [12, 13].

В таблице 1 приведены наиболее часто встречающиеся фенотипы и соответствующие уровни А1АТ [9].

Следствием полиморфизма гена PI являются разнообразные механизмы развития недостаточности А1АТ, изменение уровня А1АТ в крови и его функциональной активности [6, 12, 19]. На основании изменения уровня А1АТ в крови и его функциональной активности различают [12, 19]:

1. Нормальные аллели;
2. Дефицитные аллели. Причиной недостаточности ингибитора протеаз является его внутриклеточное накопление в гепатоцитах,

Таблица 1 – Значения альфа-1-антитрипсина в крови при различных генотипах

Генотип	Концентрация альфа-1-антитрипсина	
	г/л	мкмоль/л
<i>MM</i>	1,03	20 – 39
<i>MS</i>	1,00 – 1,80	19 – 35
<i>SS</i>	0,70 – 1,05	14 – 20
<i>MZ</i>	0,66 – 1,20	13 – 23
<i>SZ</i>	0,45 – 0,80	9 – 15
<i>ZZ</i>	0,10 – 0,40	2 – 8
<i>Null-null</i>	0	0

Таблица 2 – Аллельный полиморфизм гена *PI*

Аллель	Тип мутации	Дефект
Нормальные аллели		
<i>M (M1V, M1A, M2, M3, M4)</i>	Однонуклеотидный полиморфизм	Нет
<i>Christchurch</i>	<i>Lys363Glu</i>	Нет
Дефицитные аллели		
<i>S</i>	<i>Glu264Val</i>	Внутриклеточная деградация
<i>Z</i>	<i>Glu342Lys</i>	Аккумуляция белка в гепатоцитах
<i>M_{malton}</i>	Делеция <i>Phe52Del</i>	Аккумуляция белка в гепатоцитах
<i>S_{iiyama}</i>	<i>Ser53Phe</i>	Аккумуляция белка в гепатоцитах
<i>M_{Heerlen}</i>	<i>Pro369Leu</i>	Внутриклеточная деградация
<i>M_{procida}</i>	<i>Leu41Pro</i>	Внутриклеточная деградация
<i>M_{mineral spring}</i>	<i>Gly67Glu</i>	Внутриклеточная деградация
<i>P_{Lowell}</i>	Делеция 1 п.н., <i>Asp256Val</i>	Частичная деградация белка, сниженный уровень белка в крови
Нулевые аллели		
<i>Q0_{granite falls}</i>	Делеция 1 п.н., <i>Tyr160Stop</i>	Преждевременный стоп-кодон; мРНК отсутствует
<i>Q0_{ludwigshafen}</i>	<i>Ile92Asn</i>	Нарушение упаковки белка, быстрая деградация
<i>Q0_{hongkong1}</i>	Делеция 2 п.н., <i>Ser319Arg</i>	Усеченный белок, не транспортируемый через ЭПС; аккумуляция в гепатоцитах
<i>Q0_{isola di procida}</i>	Делеция 17 т.п.н.	Делеция экзонов 2-5; мРНК отсутствует
<i>Q0_{bellingham}</i>	<i>Lys217Stop</i>	Преждевременный стоп-кодон; нестабильный транскрипт; мРНК отсутствует
<i>Q0_{mattawa}</i>	Инсерция 1 п.н., <i>Leu353Phe</i>	Сдвиг рамки считывания; синтез усеченного белка
Дисфункциональные аллели		
<i>Pittsburg</i>	<i>Met358Arg</i>	Антитромбиновая активность
<i>Kalsheker-Poller</i>	Дефект 3'-энхансера	Отсутствие роста продукции А1АТ, индуцируемого ИЛ-6 при воспалении
<i>M_{mineral spring}</i>	<i>Gly67Glu</i>	Неполное ингибирование эластазы нейтрофилов
<i>Z</i>	<i>Glu342Lys</i>	Неполное ингибирование эластазы нейтрофилов

Примечание: варианты *Z* и *M_{mineral spring}* являются как дефицитными, так и дисфункциональными аллелями.

где он синтезируется, или деградация с высвобождением в кровотоке минимальных его количеств;

3. Нулевые аллели. Недостаточность А1АТ обусловлена нарушениями транскрипции и синтезом неполноценного или не-

стабильного белка, разрушающегося еще до секреции, в итоге белок в крови полностью отсутствует;

4. Дисфункциональные аллели обуславливают снижение или утрату антиэластазной активности A1AT.

Различные варианты аллелей гена PI, соответствующие типы мутаций и обусловленные ими нарушения представлены в таблице 2.

Аллель M является самым распространенным нормальным вариантом PI-гена и встречается у 95% населения [12]. Описано несколько субтипов аллеля M (M1V, M1A, M2, M3), продукты которых обладают нормальной функцией и представлены нормальной концентрацией A1AT в крови. Именно от M-субтипов путем мутирования произошли все остальные нормальные и аномальные варианты гена PI. К нормальным аллелям относятся также очень редкие Christschurch, B, F, X, M4, P_{St.albans} и др.

Дефицитными называют аллели гена PI, которые обуславливают снижение уровня A1AT в сыворотке крови. Наиболее частыми являются варианты S и Z [11, 12].

У носителей Z мутации от 80 до 90% молекулы A1AT в местах синтеза образуют полимеры. Из-за большой молекулярной массы полимеризованный A1AT не способен проникать через цитоплазматическую мембрану и накапливается в гепатоцитах. Оказывая гепатотоксичное действие депозиты A1AT в клетках печени вызывают повреждение паренхимы печени и могут приводить к развитию неонатального холестаза, ювенильных гепатитов, циррозов и гепатоцеллюлярных карцином [9, 11, 15, 16]. Небольшое количество A1AT, поступающего в кровоток, неспособно ингибировать эластазу нейтрофилов, поэтому носители этого аллеля имеют высокий риск развития эмфиземы легких [8]. Среди пациентов с недостаточностью A1AT на долю гомозиготных носителей ZZ приходится 95%.

Феномен полимеризации доказан также при мутациях M_{malton} и S_{iiyama} [16]. Полимеризация может происходить спонтанно или под влиянием неблагоприятных факторов среды. Снижение pH, нарастающая концентрация A1AT в очаге воспаления, локальное повышение температуры и общая гипертермия, наряду с влиянием табачного дыма, аэрополлютантов, ускоряют процесс полимеризации.

Продукты такого межмолекулярного взаимодействия накапливаются в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов, являются стабильными, но неактивными, что и приводит к α_1 -антитрипсиновой недостаточности [14, 16]. У гомозигот по M_{malton} уже в детском возрасте развивается эмфизема или цирроз печени [19].

Дефицит A1AT у носителей S-аллелей обусловлен деградацией белка в гепатоцитах. Однако остаточное количество A1AT, поступившее в кровь, сохраняет способность ингибировать нейтрофильную эластазу. Патологическое действие S-аллель оказывает лишь в гетерозиготном состоянии с Z- и Q0-вариантами гена PI [20].

Недостаточность A1AT у носителей мутаций M_{heerlen}, M_{procida}, M_{mineral spring} также обусловлена быстрой деградацией белка. В случае M_{heerlen} критичной оказалась замена пролина в первичной структуре белка, что повлекло за собой нарушение упаковки A1AT. Вариант M_{mineral spring} ассоциирован с нарушениями в посттрансляционном созревании A1AT и снижением его стабильности. Гомозиготные носители этих редких аллелей имеют высокий риск развития эмфиземы [1].

Наибольший вклад в недостаточность A1AT вносят нулевые аллели, представленные разными субтипами Q0. В случае редкого гомозиготного генотипа по этим аллелям A1AT в крови полностью отсутствует [12, 19]. Причинами такой неполноценности A1AT являются одонуклеотидные мутации в гене PI (замены, инсерции, делеции), сдвигающие рамку считывания и формирующие преждевременный стоп-кодон, например Q0_{granite falls}, Q0_{mattawa}, Q0_{bolton}, что вызывает образование неполноценных быстро разрушающихся белков [11, 13, 15]. Другой вариант – Q0_{isola di procida} – обусловлен крупной делецией протяженностью в 17 т.п.н., затрагивающей значительную часть кодирующего региона гена PI. Аллели Q0 являются крайне редкими и были идентифицированы в единичных случаях у пациентов с эмфиземой легких.

Обнаружен ряд аллелей, обеспечивающих нормальное количество A1AT в крови, но свойства и функции продуктов этих аллелей отличаются от «неизмененного» A1AT, это дисфункциональные аллели. Так, например, Pittsburg-мутация приводит к синтезу аномального A1AT - белка близкого по свойствам

к антитромбину [13]. Это увеличивает риск геморрагического шока и смерти при воспалительных процессах или травмах вследствие значительного роста концентрации А1АТ и нарушения второй фазы свертывания крови [6, 8].

Другая мутация – Kalsheker-Poller – затрагивает регуляторный участок гена – энхансер. В норме энхансер увеличивает экспрессию гена PI при повышении концентрации ИЛ-6 в ответ на воспаление. У носителей мутации Kalsheker-Poller в крови определяют нормальный уровень А1АТ, однако при воспалительном процессе, несмотря на повышение уровня ИЛ-6 и эластазы нейтрофилов, содержание А1АТ не изменяется. Дисбаланс в системе «протеолиз-антипротеолиз» возникает в данном случае из-за относительной недостаточности А1АТ. Мутацию Kalsheker-Poller несут около 17% пациентов с хроническими респираторными заболеваниями [8, 13].

Кроме перечисленных выше аллельных состояний, существуют и другие варианты гена PI, встречаемость которых в человеческой популяции крайне мала.

Наиболее часто встречаемые генотипы образованы комбинациями PIM, PIS и PIZ аллелей: PIMM, PIMS, PISS, PIMZ, PISZ и PIZZ. Лица, являющиеся гетерозиготными носителями мутаций гена PI, имеют промежуточный дефицит А1АТ, такой уровень А1АТ не обеспечивает должной защиты легочной ткани от стрессовых воздействий, но в то же время легкие гетерозиготных носителей мутаций гена PI являются более защищенными, чем у гомозигот, имеющих тяжелый дефицит А1АТ. Носители PIMZ и PIMS генотипов могут иметь и нормальный уровень А1АТ [10].

Уровень альфа-1-антитрипсина в норме и физиологические колебания

Наибольшие количества А1АТ содержатся в сыворотке крови, обеспечивая 90% всей ее антипротеазной активности [8, 12]. Также А1АТ обнаруживается в спинномозговой, тканевых жидкостях [7, 12]. А1АТ составляет 80–90% фракции α_1 -глобулинов [12, 15] и 4% всех сывороточных протеинов. Существует А1АТ в крови короткое время. Период его полураспада от 3 до 6 дней [18].

Наследование генотипа PIMM обеспечи-

вает нормальный уровень А1АТ (20 мкмоль/л и выше), принимаемый за 100% [7]. 95% индивидов с тяжелым дефицитом А1АТ гомозиготны по Z-аллелю, 5% имеют другие редкие варианты. S-аллель является причиной умеренного снижения А1АТ [18].

Нормальная концентрация А1АТ в крови составляет 2,0–4,0 г/л, по данным нефелометрии. В норме печень секретирует 34 мг/кг А1АТ в сутки, но при наличии воспалительного, опухолевого процесса продукция может возрастать в 2–5 раз [9]. На этом основании А1АТ относится к маркерам острой фазы [8, 13]. Стрессовые реакции, шок, беременность, прием эстроген-содержащих препаратов сопровождаются повышением концентрации А1АТ в крови [8, 12, 13, 15, 18]. Наблюдаются сезонные колебания А1АТ с подъемом в осенний период и уменьшением весной [12].

Заболевания, обусловленные недостаточностью альфа-1-антитрипсина

Мутация одного гена может повлечь за собой целый ряд патологических изменений. Последствия генетической «поломки» – поражение многих органов. Дефицит ингибитора протеаз сказывается, главным образом, на балансе в системе «протеолиз – антипротеолиз» и уровне противовоспалительного потенциала. Некоторым дефектным вариантам А1АТ приписываются свойства цитотоксичности. Отражением патофизиологических изменений является наиболее частое поражение легких и печени.

Дефицит А1АТ в большинстве случаев проявляется хроническими неспецифическими заболеваниями легких и поражением печени. Согласно рекомендациям ВОЗ при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме необходимо генетическое исследование на предмет носительства дефицитных аллелей гена PI [12]. Вторичный дефицит А1АТ может быть обусловлен избыточной потерей белка или снижением синтетической функции печени [18].

Полимеризованный А1АТ вызывает более интенсивный хемотаксис нейтрофилов, повреждающих окружающие ткани, к месту синтеза гликопротеина (печень, легкие, кишечник). Вполне возможно, этот провоспалительный эффект полимеров лежит в основе

разлитого воспаления [20] и развития таких состояний, как панникулит (Christian-Weber syndrome) [12], гранулематоз Вегенера [21], панкреатит, гломерулонефрит [22], астма, бронхоэктазы [23]. Следствием локального повреждения тканей в результате дисбаланса в системе «протеолиз – антипротеолиз» могут явиться рак, аутоиммунные заболевания [24]. Предполагается связь дефицита A1AT с развитием синдрома фибромиалгии [12].

Еще одним эффектом A1AT является предупреждение прогрессирования атеросклеротического поражения коронарных артерий. Основным компонентом сосудистой стенки является эластин. Деградация эластических волокон сопровождается потерей сосудистого тонуса, снижением эластичности стенки артерий. Повышенная эластазная активность при недостаточности A1AT ускоряет «затвердевание» стенки артерий и развитие атеросклероза [25].

В исследовании Eden E. et al. (2006), охватившем 2437 пациентов с дефицитом A1AT, состоявших в Национальном регистре (alpha-1 foundation research registry), бронхиальная астма выявлена у 45% лиц. Бронхиальная астма установлена у 50% носителей PIZZ, у 31% лиц с PIMZ и 42% составили другие генотипы [26].

По данным Piras B. et al. (2013), включавшим 745 пациентов из Испанского и Итальянского национальных реестров дефицита A1AT, носители PISZ, по сравнению с носителями PIZZ, были старше на момент выявления дефицита A1AT, и функция легких у них была нарушена в меньшей степени, несмотря на более длительный средний стаж курения [27].

У носителей мутаций гена PI нередким является сочетанная патология легких. По результатам исследования Edena E. et al. (2006) сочетание бронхиальной астмы с хронической обструктивной болезнью легких встречалось в 83% случаев у носителей PIZZ и в 48% случаев у носителей PIMZ [26].

Эпидемиология

Считается, что в Европе дефицит A1AT наблюдается в среднем у 1 на 1 800–2 500 человек, что в целом составляет около 125 000 индивидуумов. Это фактически одно из самых распространенных наследственных заболеваний в европейских странах. Однако существует проблема в его распознавании. Дефицит

A1AT выявляется в среднем через 7 лет после появления первых симптомов заболевания [28]. В целом каждый десятый житель Европы гетерозиготен по PIZ и PIS аллелям [26]. В клинической практике 96% пациентов имеют PIZZ генотип, остальные 4% являются носителями PISZ и других более редких мутаций [28].

Встречаемость дефицита A1AT и некоторых аллелей гена PI заметно варьирует в разных странах Европы. Предполагают, что аллель Z имеет относительно недавнее происхождение, он возник на севере Европы примерно 6000 лет назад, о чем свидетельствует градиентное распространение этого аллеля с севера на юг: 5% – у скандинавов, 4% – у британцев, 1-2% – в Южной Европе. В распространении S-аллеля наблюдается обратная тенденция – 10% носителей на юге и 5% на севере Европы. Предполагают, что этот аллель появился на севере Пиренейского полуострова, но точная дата его возникновения не установлена. Согласно расчетам, в мире проживают более 175 тыс. носителей ZZ-генотипа и свыше 3 млн. носителей дефицитных SZ- и SS-генотипов [20].

Несмотря на довольно широкую распространенность недостаточности A1AT и несомненные преимущества ее ранней диагностики, лишь в десятке стран (США, Франция, Испания и др.) осуществляются скрининговые программы по выявлению этой патологии. В настоящее время ведутся активные разработки биочипов для детекции дефицитных аллелей гена SERPINA1. В Беларуси скрининг на предмет дефицита A1AT и носительства мутаций гена, отвечающего за синтез A1AT, не налажен.

Физиологическая роль альфа-1-антитрипсина

Главная физиологическая роль A1AT состоит в ингибировании эластазы [20], участвующей в естественной деградации белков экстрацеллюлярного матрикса легочной паренхимы: эластина, коллагена, фибронектина, ламинина, протеогликанов [20], и защите тканей от протеолитического воздействия [29]. Инактивация эластазы A1AT в 10 раз интенсивнее, чем других сериновых протеаз [30].

В здоровом организме существует равновесие в системе «протеолиз – антипротеолиз».

В основе поражения легочной ткани при недостаточности А1АТ ведущая роль принадлежит теории нарушения этого равновесия. При бактериальной инфекции или воздействии поллютантов запускаются реакции неспецифической защиты. Мигрирующие в альвеолярное пространство макрофаги и лейкоциты реагируют выделением большого количества биологически активных веществ, в том числе эластазы. Выделяемые в огромном количестве протеазы создают так называемый кратковременный «взрыв» протеолитической активности. Этот механизм призван «уничтожить» проникнувший в легкие чужеродный агент. После инактивации чужеродного агента в легочной ткани сохраняется значительное количество выделившейся с избытком нейтрофильной эластазы до момента активизации антипротеаз (перипеллюлярных ингибиторов). При нормальном содержании А1АТ в сыворотке крови избыток эластазы инактивируется адекватно увеличивающимся количеством А1АТ, и воздействие протеаз на легочную ткань временно, не превышает 20 мс (PIMM) [20, 30, 31]. При альфа-1-антитрипсиновой недостаточности это время удлиняется до 80 мс (PIZ), приводя к деструкции эластических волокон [10]. Антипротеазы (к которым относится и А1АТ) в условиях их дефицита неспособны в полной мере нейтрализовать выделившееся количество протеолитических ферментов. Дисбаланс в системе «протеолиз – антипротеолиз» ведет к необратимой деструкции эластических волокон легочной ткани и раннему развитию эмфиземы [20, 30, 32]. С течением времени вследствие замещения соединительной тканью легкие теряют свою эластичность, что предрасполагает к формированию обструктивных изменений и эмфиземы. К поллютантам, которые стимулируют выброс протеаз в легкие, прежде всего относятся компоненты табачного дыма [33].

Защитное действие А1АТ не ограничивается прямым ингибированием эластазы. Помимо деградации паренхимы легких, в очаге воспаления эластаза разрушает и фосфатидилсериновые рецепторы, ответственные за инициацию фагоцитоза [10].

А1АТ контролирует секрецию фактора некроза опухолей- α [35]. Воспалительный процесс сопровождается повышением уровня А1АТ в плазме [34], мокроте [36], стенке бронхов [37]. При дефиците А1АТ продукция фактора некро-

за опухолей- α активированными макрофагами, лимфоцитами, нейтрофилами возрастает, стимулируя системное воспаление [38].

Противовоспалительная активность А1АТ реализуется увеличением количества циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках. А1АТ имеет высокое сродство к поверхностным рецепторам клеточных мембран. Активация мембранных рецепторов или снижение катаболизма цАМФ приводит к повышению его содержания в клетках воспаления и торможению высвобождения цитокинов и хемокинов при липополисахаридной стимуляции, к уменьшению миграции лейкоцитов, подавлению активации и пролиферации Т-лимфоцитов [39].

Подавление активности моноцитов в ответ на липополисахаридную стимуляцию, уменьшение миграции клеток воспаления в легких после воздействия дыма сигарет, препятствие апоптозу эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла легких относят к так называемым «несерпиновым» эффектам, характерным как для нативного А1АТ, так и для полимеризованного [31, 40, 41].

Клиническая картина дефицита альфа-1-антитрипсина и бронхиальной астмы

Ряд наблюдений показал нередкое сочетание бронхиальной астмы и дефицита А1АТ [42]. Имеются данные, которые указывают на высокую встречаемость носителей PIMS среди пациентов с бронхиальной астмой [43]. В исследовании Katz R.M. et al. (1976) такой тенденции не отмечалось: количество носителей PIMS в группе пациентов с бронхиальной астмой и в контрольной группе были сопоставимы. PIMZ-носители чаще встречались в группе пациентов с бронхиальной астмой. Заболевание у этих пациентов не отличалось более тяжелым течением, в сравнении с носителями генотипов PIMM и PIMS [10]. По данным тех же авторов, большая доля PIZ-носителей встречалась среди пациентов с тяжелым течением стероид-зависимой бронхиальной астмы. Таким образом, пациентам с отягощенным семейным анамнезом необходимо назначать глюкокортикостероиды для контроля бронхиальной астмы. Пациентам с бронхиальной астмой показано определение

уровня А1АТ и молекулярно-генетическое исследование [10]. Несколько ранее Bruttman G. (1973) продемонстрировал ассоциацию дефицита А1АТ и бронхиальной астмы в семейном анамнезе [44].

Окончательных данных в отношении PIZ аллеля нет [30]. По данным McElvaney N.G. et al. (1997), установлено, что гомозиготы PIZZ среди пациентов с бронхиальной астмой встречаются в 31% случаев [29].

Было установлено, что бронхиальная астма встречается в три раза чаще среди пациентов с генотипом PIMZ, по сравнению с носителями PIZZ [45]. Обычно интерес представляет сочетание дефицитного варианта гена PI со снижением концентрации А1АТ менее, чем до 40% от нормы. Такая ситуация встречается у гетерозигот PIMS, которые составляют около 8% от всего населения Северной Европы [42].

Хотя существуют данные, согласно которым PIMS гетерозиготы имеют повышенный риск развития бронхиальной астмы [39], PIMZ генотип в популяции пациентов с бронхиальной астмой по одним данным встречается чаще [46], по другим - нет [45-47]. В иных исследованиях сообщается о большей распространенности PIMZ среди пациентов с аспериновой бронхиальной астмой [38]. У некурящих носителей PIMZ снижение функции легких может происходить медленно. У курящих носителей PIMZ имеет место нарушение легочной функции, связанное с потерей эластичности легочной ткани, рано развиваются клинические симптомы [48]. Потеря эластичности легочной ткани у курящих носителей PIMZ сопоставима с таковой у некурящих носителей PIZZ. Начало развития симптомов отмечается в 40-50 лет у курящих, некурящие могут оставаться без симптомов на протяжении всей жизни [41]. Исследование функции легких у пациентов с мутациями гена PI, возможно, поможет выявить предикторы тяжелого течения бронхиальной астмы [42].

Риск возникновения эмфиземы возрастает при снижении уровня А1АТ в сыворотке крови до 0,8 г/л (в норме 2-4 г/л). Частой причиной обращения к врачу является возникновение одышки (67-98% пациентов), существенно снижающей качество жизни. В наблюдении Lomas D.A. (2007) 37% пациентов жаловались на кашель, 38% - на отделение мокроты, 44% - на хрипы в грудной клетке без признаков про-

студы, 18% - на сennую лихорадку [28].

Одно состояние может утяжелять другое. В исследованиях Townley R.G. (1970) симптомы бронхиальной астмы у гомозиготных носителей мутаций гена PI были более выраженными и начинались раньше у курящих пациентов и у пациентов с хроническим аллергическим ринитом и синуситом [39].

Эмфизема возникает на фоне хронической обструктивной болезни легких. Эмфизема носит панацитарный характер, при котором имеет место расширение всего ацинуса. Рентгенологические признаки эмфиземы выявляются у 85% гомозигот по PIZ, из них в 100% случаев эмфизематозные изменения затрагивают базальные отделы легких [31]. Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность может проявляться, помимо эмфиземы, идиопатическим фиброзом, бронхоэктазами. Имеются данные, подтверждающие связь альфа-1-антитрипсиновой недостаточности с развитием рака легких [48].

Дефицит А1АТ часто остается нераспознанным. Это связано с тем, что исследование концентрации А1АТ широко не назначается даже пациентам с хронической обструктивной болезнью легких, несмотря на существующие рекомендации, а также с тем, что вместе с недостаточностью А1АТ пациент чаще всего страдает и другим заболеванием бронхо-легочной системы. Подобные случаи представляют сложности для диагностики.

Возможности терапии

Лечение легочной формы заболевания проводится очищенным человеческим А1АТ (60 мг/кг внутривенно один раз в неделю, или 250 мг/кг один раз в месяц). Поскольку эмфизема приводит к постоянным структурным изменениям, терапия не может улучшить поврежденную структуру легкого или функцию, но проводится для прекращения прогрессирования поражения легких. Лечение дефицита А1АТ чрезвычайно дорого и поэтому предназначено для пациентов некурящих, с незначительными или умеренными патологическими изменениями легочной функции и сывороточным уровнем А1АТ менее 80 мг/дл. Лечение дефицита А1АТ не назначается пациентам с тяжелой формой заболевания или с нормальным или гетерозиготным фенотипом [17].

Прекращение курения, использование бронхолитических средств и раннее лечение инфекций дыхательных путей особенно важно для пациентов с дефицитом A1AT пациентов с эмфиземой. Экспериментальные препараты типа фенилбутировой кислоты, которая может полностью изменить метаболизм патологических антитрипсиновых белков в гепатоцитах, стимулируя таким образом выделение белков, находятся на стадии разработки [17].

В настоящее время около 2200 человек получают проластин в США; он разрешен к применению в Канаде, Германии, Испании и ряде других стран, где его получают еще около 2000 человек. Применяемый в зарубежных странах препарат для заместительной терапии проластин в Республике Беларусь не зарегистрирован. Для людей с выраженным дефицитом моложе 60 лет необходимо рассмотреть вариант трансплантации легкого. Генная терапия находится на стадии исследования [17].

В некоторых случаях возможна стимуляция выработки эндогенного A1AT. При этом подходе к терапии пациенты принимают лекарства, которые стимулируют синтез и секрецию A1AT из гепатоцитов. К таким препаратам относятся даназол, тамоксифен и эстроген-прогестинные препараты. Подобную терапию могут получать пациенты с мягкими фенотипами, например SZ. Препарат дапсон также относится к этой группе и применяется для лечения панникулита [17].

Пациентам с печеночной недостаточностью может быть проведена трансплантация печени [17].

При отсутствии адекватной терапии прогноз заболевания весьма неблагоприятный, так как прогрессирование патологии, а именно развитие дыхательной и сердечной недостаточности, приводит к нетрудоспособности и ранней инвалидизации пациента.

Стоимость годового курса заместительной терапии недостаточности A1AT составляет 92 091 доллар США [32]. Распространенность дефицита A1AT в мире составляет 1:1 500 – 5 000. Таким образом, в Беларуси можно ожидать около 1 900–6 300 таких пациентов. С учетом этих данных заместительная терапия представляется весьма недешевой. Более экономически выгодными могли бы быть профилактические мероприятия, направленные на раннее выявление носителей патоло-

гических аллелей PI и проведение профилактических мероприятий по предотвращению развития выраженного дефицита A1AT и тяжелой легочной патологии.

У лиц-носителей PIZ заместительная терапия A1AT приводит к облегчению симптомов бронхиальной астмы: уменьшается количество свистящих хрипов за последние 12 месяцев, хрипов после контакта с аллергеном, уменьшается частота приступов бронхиальной астмы [26]. Улучшение на фоне заместительной терапии отмечалось также у курильщиков и у бывших курильщиков [26].

Носительство неблагоприятных аллелей и, как следствие, развитие серьезной патологии, значительно ухудшающей качество жизни человека и даже сокращающей ее продолжительность, диктует необходимость выявления носителей патологических аллелей. Так, например, в США и странах Европы по рекомендации Американского торакального общества (American Thoracic Society) и Европейского Респираторного Общества (European Respiratory Society) с 2003 г. начат генетический скрининг взрослых лиц с симптомами хронической обструкции легких и бронхиальной астмой [18]. Необходимость проведения молекулярно-генетического анализа гена SERPINA1 среди лиц, относящихся к группе риска, сегодня очевидна.

Заключение

Мутация одного гена может повлечь за собой целый ряд патологических изменений. Последствия генетической «поломки» – поражение многих органов. Дефицит ингибитора протеаз сказывается на балансе в системе «протеолиз – антипротеолиз» и уровне противовоспалительного потенциала. Отражением патофизиологических изменений является наиболее частое поражение легких.

Тяжесть заболевания и индивидуальный прогноз определяются не только вариантом мутации, но и внешними факторами, способными у клинически здоровых лиц провоцировать и существенно отягощать проявления дефицита.

Исследование механизмов и полиморфизма проявлений, обусловленных недостаточностью альфа-1-антитрипсина, имеет значение для практической медицины при раз-

работке возможных мер профилактики и минимизации развития манифестных форм, способов воздействия на клинически выраженные стадии процесса.

Распространенность аллельных вариантов гена PI в Беларуси не изучена, что предполагает целесообразность популяционного скрининга и генотипирования членов семей-носителей дефицитных аллелей, позволяющих выявить лиц с изначально низкими резервами организма и определить приоритеты первичной и вторичной профилактики довольно частого в других европейских странах генетического расстройства.

Литература

1. American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 168, N 7. – P. 818–900.
2. Diagnostico y tratamiento del deficit de alfa-1-antitripsina Guidelines for the Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency / R. Vidal [et al.] // Arch. Bronconeumol. – 2006 Dec. – Vol. 42, N 12. – P. 645–659
3. α 1-Antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting // WHO Bulletin OMS. – 1997. – Vol. 75, N 5. – P. 397–415.
4. A family study of the variability of pulmonary function in alpha1-antitrypsin deficiency. Quantitative phenotypes / E. K. Silverman [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. – 1990 Nov. – Vol. 142, N 5. – P. 1015–1021.
5. Janciauskiene, S. M. New insights into the biology of α 1-antitrypsin and its role in chronic obstructive pulmonary disease / S. M. Janciauskiene, T. Stevens, I. Blanco // Curr. Respir. Med. Rev. – 2007. – Vol. 3, N 2. – P. 147–158.
6. Назаров, П. Г. Реактанты острой фазы воспаления / П. Г. Назаров. – СПб. : Наука, 2001. – 423 с.
7. Веремеенко, К. Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике / К. Н. Веремеенко. – Киев, 1971. – 216 с.
8. Дидковский, Н. А. Значение наследственных факторов в развитии эмфиземы легких / Н. А. Дидковский, М. А. Жарова // Тер. архив. – 2006. – Т. 78, № 3. – С. 70–73.
9. Веремеенко, К. Н. Протеолиз в норме и при патологии / К. Н. Веремеенко, О. П. Голобородько, А. И. Кизим. – Киев : Здоров'я, 1988. – 199 с.
10. Katz, R. M. Alpha1-antitrypsin levels and prevalence of Pi variant phenotypes in asthmatic children / R. M. Katz, J. Lieberman, S. C. Siegel // J. Allergy Clin. Immunol. – 1976. – Vol. 57, N 1. – P. 41–45.
11. Practical genetics: alpha-1-antitrypsin deficiency and the serpinopathies / D. C. Crowther [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2004 Mar. – Vol. 12, N 3. – P. 167–172.
12. Аверьянов, А. В. Дефицит α 1-антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких / А. В. Аверьянов, А. Э. Поливанова // Пульмонология. – 2007. – № 3. – С. 103–109.
13. Рекомендации по диагностике и ведению больных с дефицитом α 1-антитрипсина Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR) / Р. Видадь [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 14–28.
14. Carrell, R. W. Conformational changes in serpins and the mechanism of alpha 1-antitrypsin deficiency / R. W. Carrell, J. Whistock, D. A. Lomas // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994 Dec. – Vol. 150, N 6, pt. 2. – P. S171–175.
15. Радченко, В. Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы : учеб. пособие для системы последиплом. образования врачей / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева. – СПб. : Диалект ; М. : БИНОМ, 2005. – 862 с.
16. Development of predictive models for airflow obstruction in alpha-1-antitrypsin deficiency / P. J. Castaldi [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2009 Oct. – Vol. 170, N 8. – P. 1005–1013.
17. Hubbard, R. C. Strategies for aerosol therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency by the aerosol route / R. C. Hubbard, R. G. Crystal // Lung. – 1990. – Vol. 168, suppl. – P. 565–578.
18. Strong link between the alpha1-antitrypsin PiZ allele and Wegener's granulomatosis / A. N. Elzouki [et al.] // J. Intern. Med. – 1994 Nov. – Vol. 236, N 5. – P. 543–548.
19. The pathologic spectrum of the nephropathy associated with α 1-antitrypsin deficiency / I. D. Davis [et al.] // Hum. Pathol. – 1992 Jan. – Vol. 23, N 1. – P. 57–62.
20. α 1-Antitrypsin suppresses TNF- α and MMP-12 production by cigarette smoke-stimulated macrophages / A. Churg [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2007 Aug. – Vol. 37, N 2. – P. 144–151.
21. Asthma and allergy in alpha-1 antitrypsin deficiency / E. Edena [et al.] // Respir. Med. – 2006 Aug. – Vol. 100, N 8. – P. 1384–1391.
22. de Serres, F. J. PIS and PIZ alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data / F. J. de Serres, I. Blanco, E. Fernández-Bustillo // Monaldi Arch. Chest. Dis. – 2007 Dec. – Vol. 67, N 4. – P. 184–208.
23. Lomas, D. A. Genetic predisposition to chronic obstructive pulmonary disease: advances in alpha1antitrypsin deficiency and the serpinopathies / D. A. Lomas // Clin. Med. – 2007 Oct. – Vol. 7, N 5. – P. 446–447.
24. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha-a-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group // N. G. McElvaney [et al.] // Chest. – 1997 Feb. – Vol. 111, N 2. – P. 394–403.
25. Influence of deficient alfa-1-antitripsina phenotypes on clinical characteristics and severity of asthma in adults / M. Miravittles [et al.] // Respir. Med. – 2002 Mar. – Vol. 96, N 3. – P. 186–192.
26. Alpha-1 antitrypsin inhibits caspase-3 activity, preventing lung endothelial cell apoptosis / I. Petrache [et al.] // Am. J. Pathol. – 2006 Oct. – Vol. 169, N 4. – P. 1155–1166.

27. Clinical phenotypes of Italian and Spanish patients with α 1-antitrypsin deficiency / B. Piras [et al.] // Eur. Respir. J. – 2013 Jul. – Vol. 42, N 1. – P. 54–64.
28. Passive smoking and lung function in alpha(1)-antitrypsin heterozygote schoolchildren / G. M. Corbo [et al.] // Thorax. – 2003 Mar. – Vol. 58, N 3. – P. 237–241.
29. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma / V. M. Keatings [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996 Feb. – Vol. 153, N 2. – P. 530–534.
30. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis / R. Mueller [et al.] // Respir. Med. – 1996 Feb. – Vol. 90, N 2. – P. 79–85.
31. Alpha-1 antitrypsin in childhood asthma / R. H. Schwartz [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1977 Jan. – Vol. 59, N 1. – P. 31–34.
32. Inhibition of lipopolysaccharide-mediated human monocyte activation, in vitro, by alpha1-antitrypsin / S. Janciauskiene [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2004 Aug. – Vol. 321, N 3. – P. 592–600.
33. Alpha-1-antitrypsin ameliorates cigarette smoke-induced emphysema in the mouse / A. Churg [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003 Jul. – Vol. 168, N 2. – P. 199–207.
34. New international reference preparation for proteins in human Serum (RPPHS) / J. T. Whicher [et al.] // Clin. Chem. – 1994 Jun. – Vol. 40, N 6. – P. 934–938.
35. Fagerhol, M. K. Serum Pi types in patients with pulmonary diseases / M. K. Fagerhol, H. E. Hauge // Acta Allergol. – 1969 May. – Vol. 24, N 2. – P. 107–114.
36. Molecular basis of α 1-antitrypsin deficiency revealed by the structure of a domain-swapped trimer / M. Yamasaki [et al.] // EMBO Rep. – 2011 Sep. – Vol. 12, N 10. – P. 1011–1017.
37. Phenotypes of alpha-1antitrypsin in intrinsic asthma and ASA-triad patients / M. Prados [et al.] // Allergol. Immunopathol. (Madr.). – 1995 Jan-Feb. – Vol. 23, N 1. – P. 24–28.
38. Lindmark, B. Heterozygous alpha-1-antichymotrypsin and PiZ α 1-antitrypsin deficiency. Prevalence and clinical spectrum in asthmatic children / B. Lindmark, E. Svenonius, S. Eriksson // Allergy. – 1990 Apr. – Vol. 45, N 3. – P. 197–203.
39. Relation of alpha-1-antitrypsin phenotype to the performance of pulmonary function tests and to the prevalence of respiratory illness in a working population / R. B. Cole [et al.] // Thorax. – 1976 Apr. – Vol. 31, N 2. – P. 149–157.
40. Markers of early disease and prognosis in COPD / C. P. Hersh [et al.] // Thorax. – 2004. – Vol. 59, N 10. – P. 843–849.
41. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe α 1-antitrypsin deficiency (PiZZ) and emphysema / H. A. Tanash [et al.] // J. Heart Lung Transplant. – 2011 Dec. – Vol. 30, N 12. – P. 1342–1347.
42. Моногарова, Н. Е. Недостаточность альфа-1-антитрипсина / Н. Е. Моногарова, Т. В. Мороз, А. А. Минаев // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 304. – С. 81–86.
43. Needham, M. α 1-antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history / M. Needham, R. A. Stockley // Thorax. – 2004 May. – Vol. 59, N 5. – P. 441–445. Thorax. 2004 May;59(5):441-5.
44. Katz, R. M. Alpha-1 antitrypsin levels and prevalence Bruttman, G. Reagin asthma and familial alpha-1-antitrypsin deficiency / G. Bruttman // Nouv. Presse Med. – 1974 Mar. – Vol. 3, N 10. – P. 589–591.
45. Genotypes and serum concentrations of human alpha-1-antitrypsin «P» protein variants in a clinical population / J. A. Bomhorst [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2007 Oct. – Vol. 60, N 10. – P. 1124–1128.
46. Relation of alpha-1-antitrypsin phenotype to the performance of pulmonary function tests and to the prevalence of respiratory illness in a working population / R. B. Cole [et al.] // Thorax. – 1976 Apr. – Vol. 31, N 2. – P. 149–157.
47. Bronchial reactivity, smoking and alpha1-antitrypsin. A population-based study of middle-aged men / M. U. Kabiraj [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. – 1982 Nov. – Vol. 126, N 5. – P. 864–869.
48. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk / P. Yang [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2008 May. – Vol. 168, 10. – P. 1097–1103.

Поступила 02.11.2015 г.

Принята в печать 11.12.2015 г.

References

1. European Respiratory Society Statement, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. American Thoracic Society. Am J Respir. Crit Care Med. 2000;168(7):818-900.
2. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M. Diagnostico y tratamiento del deficit de alfa-1-antitripsina Guidelines for the Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Arch Bronconeumol. 2006 Dec;42(12):645-59.
3. α 1-Antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. WHO Bulletin OMS. 1997;75(5):397-415.
4. Silverman EK, Province MA, Rao DC, Pierce JA, Campbell EJ. A family study of the variability of pulmonary function in alpha1-antitrypsin deficiency. Quantitative phenotypes. Am Rev Respir Dis. 1990 Nov;142(5):1015-21.
5. Janciauskiene SM, Stevens T, Blanco I. New insights into the biology of α 1-antitrypsin and its role in chronic obstructive pulmonary disease. Curr Respir Med Rev. 2007;3(2):147-58.
6. Nazarov PG. Reaktanty ostroi fazy vospaleniia [Reaktanta of an acute phase of an inflammation]. Saint-Petersburg, RF: Nauka; 2001. 423 p.
7. Veremeenko KN. Fermenty proteoliza i ikh inhibitory v meditsinskoi praktike [Enzymes of a proteolysis and their inhibitors in medical practice]. Kiev, Ukraine,

1971. 216 p.
8. Didkovskiy NA, Zharova MA. Znachenie nasledstvennykh faktorov v razviti emfizemy legkikh [Value of hereditary factors in development of an emphysema of lungs]. Ter Arkhiv. 2006;78(3):70-3.
9. Veremeenko KN, Goloborodko OP, Kizim AI. Proteoliz v norme i pri patologii [Proteolysis in norm and at pathology]. Kiev, Ukraine: Zdorov'ia; 1988. 199 p.
10. Katz RM, Lieberman J, Siegel SC. Alpha-1-antitrypsin levels and prevalence of Pi variant phenotypes in asthmatic children. J Allergy Clin Immunol. 1976 Jan;57(1):41-5. Повторяет № 44
11. Crowther DC, Belorgey D, Miranda E, Kinghorn KJ, Sharp LK, Lomas DA. Practical genetics: alpha-1-antitrypsin deficiency and the serpinopathies. Eur J Hum Genet. 2004 Mar;12(3):167-72.
12. Averyanov AV, Polivanova AE. Defitsit α 1-antitripsina i khronicheskaia obstruktivnaia bolezn' legkikh [A1-antitrypsin deficiency and chronic obstructive pulmonary disease]. Pul'monologiya. 2007;(3):103-9.
13. Vidal R, Blanco I, Kasas F, Zhardi R, Miravittles M. Rekomendatsii po diagnostike i vedeniiu bol'nykh s defitsitom α 1-antitripsina Ispanskogo obshchestva pul'monologii i torakal'noi khirurgii (SEPAR) [References on diagnostics and maintaining patients with deficiency α 1-антитрипсина the Spanish society of pulmonology and thoracic surgery (SEPAR)]. Pul'monologiya. 2008;(1):14-28.
14. Carrell RW, Whisstock J, Lomas DA. Conformational changes in serpins and the mechanism of alpha 1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 1994 Dec;150(6 Pt 2):S171-5.
15. Radchenko VG, Shabrov AV, Zinovyeva EN. Osnovy klinicheskoi gepatologii. Zabolevaniia pecheni i biliarnoi sistemy: ucheb posobie dlia sistemy poslediplom obrazovaniia vrachei. Sankt-Peterburg, RF: Dialekt; Moskva, RF: BINOM; 2005. 862 p.
16. Castaldi PJ, DeMeo DL, Kent DM, Campbell EJ, Barker AF, Brantly ML, Eden E, McElvaney NG, Rennard SI, Stocks JM, Stoller JK, Strange C, Turino G, Sandhaus RA, Griffith JL, Silverman EK. Development of predictive models for airflow obstruction in alpha-1-antitrypsin deficiency. Am J Epidemiol. 2009 Oct;170(8):1005-13.
17. Hubbard RC, Crystal RG. Strategies for aerosol therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency by the aerosol route. Lung. 1990;168 Suppl:565-78.
18. Elzouki AN, Segelmark M, Wieslander J, Eriksson S. Strong link between the alpha1-antitrypsin PiZ allele and Wegener's granulomatosis. J Intern Med. 1994 Nov;236(5):543-8.
19. Davis ID, Burke B, Freese D, Sharp HL, Kim Y. The pathologic spectrum of the nephropathy associated with α 1-antitrypsin deficiency. Hum Pathol. 1992 Jan;23(1):57-62.
20. Churg A, Wang X, Wang RD, Meixner SC, Prydzial EL, Wright JL. α 1-Antitrypsin suppresses TNF- α and MMP-12 production by cigarette smoke-stimulated macrophages. Am J Respir Cell Mol Biol. 2007 Aug;37(2):144-51.
21. Eden E, Strange C, Holladay B, Xie L. Asthma and allergy in alpha-1 antitrypsin deficiency. Respir Med. 2006 Aug;100(8):1384-91.
22. de Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. PIS and PIZ alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data. Monaldi Arch Chest Dis. 2007 Dec;67(4):184-208.
23. Lomas DA. Genetic predisposition to chronic obstructive pulmonary disease: advances in alpha1antitrypsin deficiency and the serpinopathies. Clin Med. 2007 Oct;7(5):446-7.
24. McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, Prakash UB, Brantly ML, Schluchter MD, Crystal RD. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha-a-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Chest. 1997 Feb;111(2):394-403.
25. Miravittles M, Vila S, Torrella M, Balcells E, Rodriguez-Frias F, de la Roza C, Jardi R, Vidal R. Influence of deficient alfa-1-antitripsina phenotypes on clinical characteristics and severity of asthma in adults. Respir Med. 2002 Mar;96(3):186-92.
26. Petrache I, Fijalkowska I, Medler TR, Skirball J, Cruz P, Zhen L, Petrache HI, Flotte TR, Tudor RM. Alpha-1 antitrypsin inhibits caspase-3 activity, preventing lung endothelial cell apoptosis. Am J Pathol. 2006 Oct;169(4):1155-66.
27. Piras B, Ferrarotti I, Lara B, Martinez MT, Bustamante A, Ottaviani S, Pirina P, Luisetti M, Miravittles M. Clinical phenotypes of Italian and Spanish patients with α 1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2013 Jul;42(1):54-64.
28. Corbo GM, Forastiere F, Agabiti N, Dell'Orco V, Pistelli R, Massi G, Perucci CA, Valente S. Passive smoking and lung function in alpha(1)-antitrypsin heterozygote schoolchildren. Thorax. 2003 Mar;58(3):237-41.
29. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1996 Feb;153(2):530-4.
30. Mueller R, Chanez P, Campbell AM, Bousquet J, Heusser C, Bullock GR. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. Respir Med. 1996 Feb;90(2):79-85.
31. Schwartz RH, Van Ess JD, Johnstone DE, Dreyfuss EM, Abrishami MA, Chai H. Alpha-1 antitrypsin in childhood asthma. J Allergy Clin Immunol. 1977 Jan;59(1):31-4.
32. Janciauskiene S, Larsson S, Larsson P, Virtala R, Jansson L, Stevens T. Inhibition of lipopolysaccharide-mediated human monocyte activation, in vitro, by alpha1-antitrypsin. Biochem Biophys Res Commun. 2004 Aug;321(3):592-600.
33. Churg A, Wang RD, Xie C, Wright JL. Alpha-1-antitrypsin ameliorates cigarette smoke-induced emphysema in the mouse. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Jul;168(2):199-207. Epub 2003 Apr 10.
34. Whicher JT, Ritchie RF, Johnson AM, Baudner S, Bienvenu J, Blirup-Jensen S, Carlstrom A, Dati F, Ward AM, Svendsen PJ. New international reference preparation for proteins in human Serum (RPPHS). Clin Chem. 1994 Jun;40(6):934-8.
35. Fagerhol MK, Hauge HE. Serum Pi types in patients

- with pulmonary diseases. *Acta Allergol.* 1969 May;24(2):107-14.
36. Yamasaki M, Sendall TJ, Pearce MC, Whisstock JC, Huntington JA. Molecular basis of α 1-antitrypsin deficiency revealed by the structure of a domain-swapped trimer. *EMBO Rep.* 2011 Sep;12(10):1011-7.
37. Prados M, Monteseirin FJ, Carranco MI, Aragón R, Conde A, Conde J. Phenotypes of alpha-1 antitrypsin in intrinsic asthma and ASA-triad patients. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1995 Jan-Feb;23(1):24-8.
38. Lindmark B, Svenonius E, Eriksson S. Heterozygous alpha-1-antichymotrypsin and PiZ α -1 antitrypsin deficiency. Prevalence and clinical spectrum in asthmatic children. *Allergy.* 1990 Apr;45(3):197-203.
39. Cole RB, Nevin NC, Blundell G, Merrett JD, McDonald JR, Johnston WP. Relation of alpha-1-antitrypsin phenotype to the performance of pulmonary function tests and to the prevalence of respiratory illness in a working population. *Thorax.* 1976 Apr;31(2):149-57.
40. Hersh CP, Dahl M, Ly NP, Berkey CS, Nordestgaard BG, Silverman EK. Markers of early disease and prognosis in COPD. *Thorax.* 2004;59(10):843-9.
41. Tanash HA, Riise GC, Hansson L, Nilsson PM, Piitulainen E. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe α 1-antitrypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. *J Heart Lung Transplant.* 2011 Dec;30(12):1342-7.
42. Monogarova NE, Moroz TV, Minaev AA. Nedostatochnost' α 1-antitripsina [The lack of alpha-1-antitrypsin]. *Novosti meditsiny i farmatsii.* 2009;(304):81-6.
43. Needham M, Stockley RA. α 1-Antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax.* 2004 May;59(5):441-5.
44. Bruttman G. Reagin asthma and familial alpha 1 antitrypsin deficiency / G. Bruttman. *Nouv Presse Med.* 1974 Mar;3(10):589-91.
45. Bornhorst JA, Calderon FR, Procter M, Tang W, Ashwood ER, Mao R. Genotypes and serum concentrations of human alpha-1-antitrypsin «P» protein variants in a clinical population. *J Clin Pathol.* 2007 Oct;60(10):1124-8.
46. Cole RB, Nevin NC, Blundell G, Merrett JD, McDonald JR, Johnston WP. Relation of alpha-1-antitrypsin phenotype to the performance of pulmonary function tests and to the prevalence of respiratory illness in a working population. *Thorax.* 1976 Apr;31(2):149-57.
47. Kabiraj MU, Simonsson BG, Groth S, Björklund A, Bülow K, Lindell SE. Bronchial reactivity, smoking and alpha1-antitrypsin. A population-based study of middle-aged men. *Am Rev Respir Dis.* 1982 Nov;126(5):864-9.
48. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, Aubry MC, Bamlet WR, Wampfler JA, Thibodeau SN, Katzmann JA, Allen MS, Midthun DE, Marks RS, de Andrade M. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med.* 2008 May;168(10):1097-103.

Received 02.11.2015

Accept 11.12.2015

Сведения об авторах:

Жигальцова-Кучинская О.А. – ассистент кафедры общей врачебной практики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»;

Сивицкая Л.Н. – старший научный сотрудник лаборатории нехромосомной наследственности ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»;

Даниленко Н.Г. – ведущий научный сотрудник лаборатории нехромосомной наследственности ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»;

Жигальцов А.М. – к.м.н., доцент 1-й кафедры внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет»;

Нагорнов И.В. – подполковник медицинской службы, старший ординатор гастроэнтерологического отделения ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь»;

Метельский С.М. – полковник медицинской службы начальник пульмонологического отделения ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кафедра общей врачебной практики. E-mail: zhigaltsova-olga@rambler.ru – Жигальцова-Кучинская Ольга Александровна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Э. МАТЕВОСЯН*, Ю. СНОПОК**, Д. ДОЛЛЬ***

*Мюнхенский технический университет, Университетская клиника «Рехтс дер Изар», г. Мюнхен, Германия

**Клиника Св. Лукаса, г. Золлинген, Германия

***Католическая клиника Ольденбургер Мюнстерланд, больница Св. Марии, г. Фехта, Германия

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №6. – С. 53-63.

CLINICAL ASPECTS OF KIDNEY TRANSPLANTATION

E. MATEVOSSIAN*, I. SNOPOK**, D. DOLL***

*Technical University of Munich, University Hospital «rechts der Isar», Department of Surgery, Division of organ transplantation, Munich, Germany

**St.-Lucas Hospital, Department of Surgery, Sollingen, Germany

***Catholic Hospital Oldenburger Münsterland, Department of Surgery, St. Maria Hospital, Fecht, Germany

Vestnik VGMU. 2015;14(6):53-63.

Резюме.

Трансплантация почки (ТП) является одной из первых дисциплин трансплантационной медицины, утвердившейся в клинике как стандарт лечения пациентов с почечной недостаточностью в терминальной стадии. Существенные преимущества ТП в сравнении с гемодиализом в аспекте длительности жизни и ее качества, а также в экономическом аспекте, делают ее методом выбора в особенности у относительно молодых пациентов. Постановка показаний к ТП осуществляется совместно хирургом-трансплантологом и нефрологом или урологом (или/и педиатром). Такие пациенты, как правило, являются хроническими диализными пациентами. После ТП годовичная выживаемость трансплантата составляет свыше 95%, а вероятность его отторжения в течение 3-6 месяцев после трансплантации – менее 7-10%. Существуют также возможности ТП без или до применения гемодиализа – так называемая превентивная ТП от живого родственного донора (living donor). Преимуществами этого способа является плановость операционного вмешательства и еще гораздо лучшие результаты в отношении функции и выживаемости трансплантата. ТП от живого родственного донора существенно снижает дефицит донорских органов. Ко всему прочему сравнительно недавно в клинической практике была также внедрена разногруппная по системе АВ0 ТП от живого родственного донора. После ТП осуществляется подбор режима иммуносупрессивной терапии, который соответствует основному и сопутствующим заболеваниям реципиента. Особое внимание уделяется при этом нефропротекции. Перспективной и важной для дальнейшего улучшения результатов лечения пациентов после ТП является разработка новых менее токсических и недиабетогенных иммуносупрессивных препаратов, лишенных побочных действий на желудочно-кишечный тракт.

Ключевые слова: трансплантация, почка, хирургическая техника, Евротрансплант, распределение донорских органов, иммуносупрессия.

Abstract.

Kidney transplantation (KT) is one of the first disciplines of the transplantational medicine, which has become firmly established in clinical practice as a treatment standard for patients with renal insufficiency at the terminal stage. Significant advantages of KT compared with hemodialysis from the viewpoint of life-span and life quality as well as from the economic angle turn it into the method of choice especially in relatively young patients. Positing the indications for KT is performed jointly by a surgeon-transplantologist and a nephrologist or an urologist (or/and a pediatrician). Such cases are as a rule chronic dialysis patients. After KT a one-year survival rate of a transplant makes up more than 95%, and the probability of its rejection during 3-6 months after transplantation is less than 7-10%. There are also possibilities of KT without or prior to hemodialysis – the so-called preventive transplantation of the kidney from a living donor. The advantages of this method are planned character of the surgical intervention

and still better results with regard to the transplant function and survival rate. Transplantation of the kidney from a living relative donor significantly reduces the deficiency of donor organs. In addition recently the transplantation of the kidney from a living relative donor of a different group according to ABO system has been introduced into clinical practice. After KT immunosuppression treatment is selected which corresponds to the main and concomitant diseases of a recipient. Besides special attention is paid to nephroprotection. The elaboration of new less toxic and nondiabetogenic immunosuppression preparations, causing no side effects on the gastrointestinal tract is promising and important for further improvement of the treatment results in patients after KT.

Key words: transplantation, kidney, surgical technique, Eurotransplant, allocation, immunosuppression.

ТП является комплексным методом лечения терминальной почечной недостаточности, требующим тесного сотрудничества специалистов многих направлений для обеспечения оптимального результата как в пред-, так и послеоперационном периоде. Для достижения наилучших возможных результатов у реципиента и донора (при ТП от живого родственного донора) большое внимание уделяется стандартизированной диагностике и терапии. При этом нельзя забывать о часто необходимой адаптации стандартизированной терапии индивидуальным потребностям каждого пациента [1-3].

Общие сведения о распределении донорских органов

При каждом сообщении о регистрации трупного донора почки Евротрансплант (ЕТ) запускает т.н. Matching-процесс. При этом компьютер ЕТ при помощи балльно-шкальной системы составляет т.н. распределительно-ранговый список трансплантационных центров, получающих эти органы (*Allokation*). При окончательном распределении почки все данные сообщаются тому трансплантационному центру, который стоит на первом месте в данном списке. Вместе с тем сообщение о распределении органа пересылается в другие (запасные) трансплантационные центры.

Изъятие органа требует тесного и эффективного взаимодействия специалистов многих дисциплин (врачей интенсивной терапии, нефрологов, хирургов и т.д.). Его организует региональный филиал Немецкого Фонда Трансплантации Органов (Deutsche Stiftung Organtransplantation) в соответствии с правилами Федерального Медицинского Совета (Bundesärztekammer) на основании Закона о Трансплантации (Transplantationsgesetz). Эксплантация органов выполняется в операционной по стандартным хирургическим

принципам [4]. Окончательное решение о пригодности органов к трансплантации принимается интраоперационно. После изъятия органы наиболее быстрым образом доставляются в те трансплантационные центры, на листе ожидания которых стоят подходящие реципиенты. Функциональное состояние органов не обязательно зависит от возраста донора, но в большей степени от окончательного морфологического и функционального состояния органа на момент эксплантации (рис. 1).

В случае если трансплантационный центр отклоняет предложенный ему орган, его предлагают следующему по списку трансплантационному центру. Центру, который первым принимает предложенный ЕТ орган, позволяется выбрать для себя одну из двух донорских почек (правую или левую). Любое отклонение от стандартного распределительного списка (например, при т.н. маргинальном состоянии органов) должно быть предварительно разрешено медицинским сотрудником ЕТ [3, 5].

Правила распределения органов в системе Евротрансплант

Правила распределения органов устанавливаются Постоянной Комиссией по Трансплантации Органов Федерального Медицинского Совета и подлежат регулярным изменениям в соответствии с развитием медицины. Руководствуясь этими правилами, ЕТ осуществляет распределение органов при помощи системы ETKAS (Euro Transplant Kidney Allocation System).

Степени срочности ТП. Пациенты, требующие трансплантации, распределяются по различным степеням срочности ТП. Подобное распределение призвано обеспечить каждому пациенту адекватный орган, соответствующий его степени приоритета в получении донорского органа. При этом различают:

- пациентов с высокой срочностью или т.н. HU (High Urgency);
- пациентов с умеренной срочностью – T (Transplantable);
- пациентов, которым по медицинским показаниям на данный момент нельзя выполнить пересадку – NT (Not Transplantable).

High Urgency (HU) пациенты. В Германии реципиентов относят к категории «HU» только в случае угрожающей для жизни ситуации или в том случае, когда заболевание может стать угрожающим жизни пациента в ближайшем будущем. Эти случаи требуют тщательного обоснования. При квалификации пациента к категории «HU» трансплантация наиболее вероятно уже в течение ближайших 6 недель. Региональный трансплантационный центр по распределению органов обязан регулярно докладывать о подобных случаях Постоянной Комиссии по Трансплантации Органов Федерального Медицинского Совета.

Высоко иммунизированные пациенты (Highly Immunized – HI). К этой категории относят трансплантатных пациентов с терминальной почечной недостаточностью с уровнем антител в крови по т.н. шкале PRA (Panel-Reactive Antibody) 85% и выше.

Иммунизированные пациенты (Immunized – I). Это трансплантатные пациенты с терминальной почечной недостаточностью с уровнем антител по шкале PRA 6 – 85%.

Трансплантатные пациенты. Это пациенты с терминальной почечной недостаточностью и уровнем антител по шкале PRA менее 6%.

Нетрансплантатные пациенты (NT). Реципиенты, которым на данный момент противопоказана ТП.

В ходе оценки и градации пациентов на листе ожидания соблюдается баланс между обеспечением равенства шансов на получение донорского органа для каждого пациента и потенциальной эффективностью трансплантации. В настоящее время утверждаются новые стратегии распределения органов, целью которых является также минимизирование

нежелательных биологических влияний, например, преформированных антител, пролонгированной холодовой ишемии трансплантата или возраста пациента на результаты ТП. Кроме того, ЕТ разработал альтернативную программу распределения трупных органов – АММ-Programm (*Acceptable Mismatch*). Ее участниками могут стать пациенты с уровнем PRA $\geq 85\%$ против HLA-антигена донора. Какой именно уровень несоответствия по HLA-антигенам тем не менее позволяет ожидать приемлемые результаты после ТП, было установлено на основании иммунологических и клинических исследований. На сегодняшний день около 60% высоко сенсibilизированных пациентов получают подходящий трансплантат почки в сроки до 2 лет после вступления в программу АММ. Результаты лечения при этом сравнимы с таковыми у несенсибилизированных пациентов [5, 6].

Трансплантация почки

Предоперационное обследование и подготовка реципиента. Перед ТП обязательным является исследование тканевой совместимости реципиента и донора (*Cross-match*), HLA-статуса, группы крови и возможного наличия преформированных антител. Осуществляется тщательный сбор анамнеза, включающий помимо всего прочего прошлые трансплантации, вирусные и опухолевые заболевания. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, требующей гемодиализа, и прогрессирующей поликистозной дегенерацией почки изучается возможность предварительной нефректомии. Таким образом удастся точно оценить возможный иммунологический риск до самой ТП. После того, как собраны данные всех необходимых исследований, осуществляется их обсуждение на ближайшей интердисциплинарной трансплантационной конференции. Показания к трансплантации должны быть единогласно одобрены тремя специалистами (хирургом-трансплантологом, нефрологом и урологом). Только после этого данные о реципиенте передаются в ЕТ.

Относительно противоречивыми остаются такие иммунологические факторы риска ТП, как частично положительная перекрёстная проба (*Cross-match*) между донором и реципиентом, АВ0-разногруппное живое род-

ственное донорство и повторные ТП. Такие реципиенты сенсibilизированы т.н. переформированными антителами и несут высокий риск отторжения трансплантата. Положительным Cross-match является тогда, когда в крови реципиента обнаруживаются антитела против клеток донора. Необходимым условием выполнения любой ТП является отрицательная реакция Cross-match между плазмой крови реципиента и лимфоцитами донора. Решающее значение в определении результатов этой пробы имеют метод тестовой системы и критерии, определяющие положительный Cross-match. Эти критерии варьируют в различных трансплантационных центрах [2, 3]. Для достижения приемлемого риска ТП у сенсibilизированных пациентов применяются плазмаферез, иммуноабсорбция, десенсibilизация с помощью иммуноглобулинов и антилимфоцитарной плазмы [2].

В связи с существующей недостаточностью донорских органов и длительным временем пребывания на листе ожидания ТП все чаще выполняются у пациентов с относительно неблагоприятным для этого иммунологическим статусом. Сюда относится уже более десятилетия этаблированная в Германии несовместимая по системе АВ0 ТП. Подготовка реципиента к такой трансплантации осуществляется в соответствии со стандартизированным протоколом, включающим иммуноабсорбцию или плазмаферез. Эти методики предотвращают нарастание титров антител у реципиента против разногруппных антигенов

донора. После ТП процедура может повторяться для поддержания константно низкого титра антигруппных антител.

Хирургическая техника ТП. Препарирование (back-table preparation). Хирург, выполняющий препарирование трансплантата, обязан провести окончательную морфологическую оценку пригодности трансплантата (прежде всего неповрежденность капсулы почки, качество перфузии, консистенцию, анатомические структуры) (рис. 1).

Техника операции у реципиента. После выполнения экстраперитонеального фланкового доступа осуществляют поиск и выделение подвздошных сосудов без их скелетирования с сохранением видимых здесь лимфатических сосудов. Пальпаторно изучают структуру подвздошных артерий (*Aa. iliaca communis et externa*), которые в большинстве случаев поражены атеросклерозом. После этого отжимают 1/3 окружности *V. iliaca externa/communis* зажимом Сатинского. В стенке сосуда проделявают продольный разрез адекватной длины (12–14 мм). Просвет вены промывают раствором гепарина-Рингера. Венозный анастомоз накладывают по типу конец-в-бок с помощью непрерывного сосудистого шва Prolene 6/0. В дальнейшем накладывают сосудистый зажим (например, Bulldog) на почечную вену трансплантата и снимают зажим Сатинского (Satinsky), наполняя анастомоз ретроградным венозным кровотоком. Герметичность анасто-



Рисунок 1 – Подготовленная к пересадке донорская почка. Видны отпрепарированные почечные сосуды и мочеточник.

моза в местах проколов шовного материала достигается недолгой легкой компрессией или дополнительным прошиванием. После этого переходят к наложению артериального анастомоза. Для этого, после отжата *A. iliaca ext.* двумя адекватными сосудистыми зажимами проксимальнее и дистальнее места предполагаемого анастомоза, на передней стенке сосуда высекают округлое отверстие диаметром 6–8 мм. Анастомоз по типу конец-в-бок накладывают с помощью непрерывного сосудистого шва Prolene 6/0. При этом особое внимание уделяют направлению притока и оттока крови в месте анастомоза с целью предотвращения диссекции интимы сосудов. На почечную артерию трансплантата накладывают сосудистые зажимы, а сосудистый зажим с подвздошной артерии дистальнее анастомоза снимают, включая анастомоз в ретроградный артериальный кровоток. После проверки анастомоза на предмет герметичности и исключения стеноза с подвздошной артерии снимают также проксимальный зажим, обеспечивая реперфузию трансплантата. У реципиентов-детей почечную артерию и вену имплантируют соответственно в брюшную аорту и нижнюю полую вены по типу конец-в-бок. Реперфузия достигается обычно через 8–14 минут тепловой ишемии. На ее качество указывает гомотенная окраска органа и его консистенция. При этом допустим легкий реперфузионный отек (рис. 2).

В редких случаях при повреждении артерии нижнего полюса почки, чаще всего во

время забора органа, после реперфузии трансплантата отмечается недостаточный кровоток в области его полюса. Это приводит к потере примерно 10–15% ожидаемой функции трансплантата. В таких случаях необходимо отдельно выполнить реплантацию артерии нижнего полюса почки в *A. iliaca com.* ниже основного анастомоза либо в *A. epigastrica inf./sup.* этой же стороны.

После размещения органа в подвздошной ямке реципиента переходят к выполнению мочеточниково-пузырного анастомоза. При этом мочевой пузырь заполняют жидкостью ретроградно через катетер, ведущий в мочевой пузырь (NaCl 0,9%). Анастомоз накладывают с помощью непрерывного шва PDS-II 6/0 на уретеро-везикальном стенте в виде двойного J-катетера. Обязательной является антирефлюксная пластика по Lich-Gregoir или по Politano с помощью Vicryl 2/0 (рис. 3).

Живое родственное донорство

Живое донорство представляет собой еще одну возможность получения донорского органа, которая обеспечивает лучшие результаты в отношении выживаемости трансплантата и реципиента. Для подготовки и проведения подобной операции разработаны стандартные процедуры, обеспечивающие низкий риск для донора и реципиента, а также быстрое и наиболее полное восстановление функции трансплантата после пересадки.



Рисунок 2 – Формирование сосудистых анастомозов во время трансплантации почки (этап завершенных венозного и артериального анастомозов после реперфузии. Время тепловой ишемии составило 12 минут. Видны, как анатомический вариант, две почечные артерии и одна вена).

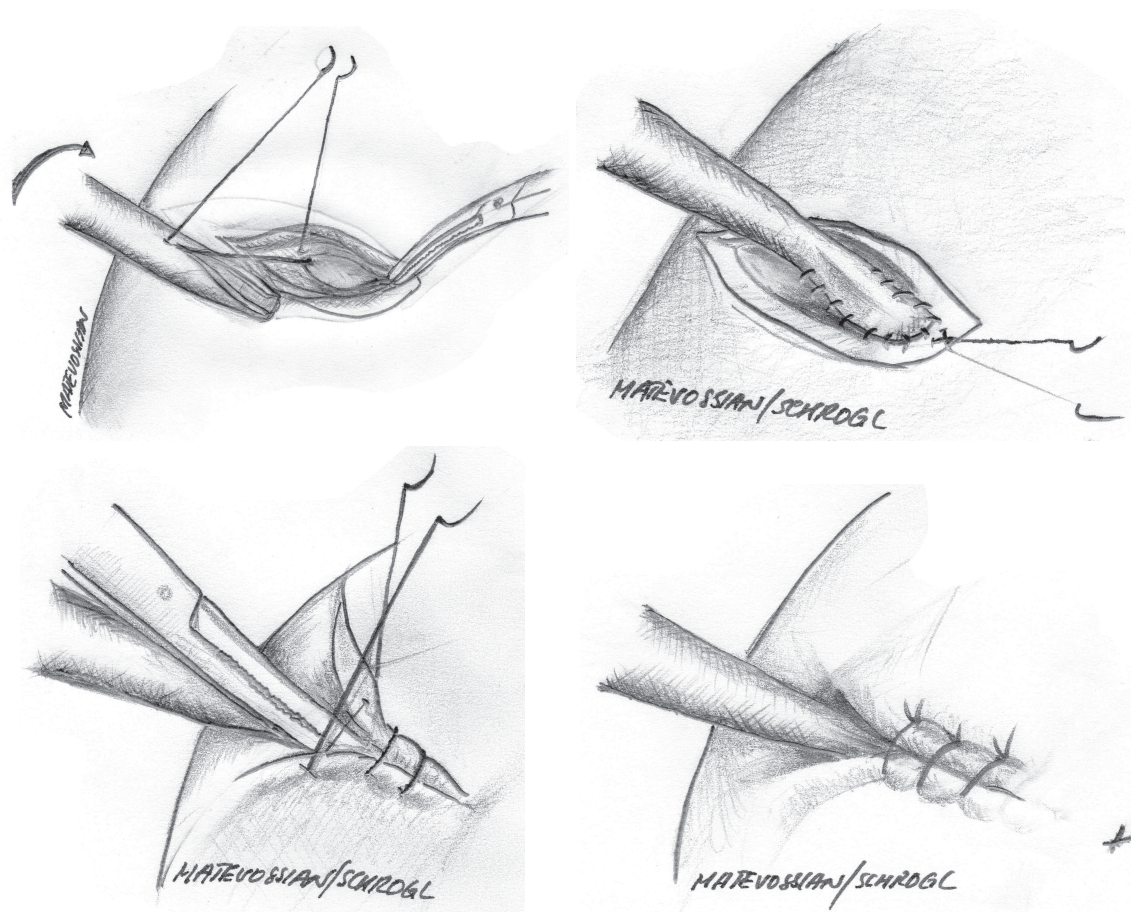


Рисунок 3 – Техника выполнения антирефлюксной пластики уретеро-везикального соустья по Lich-Gregoir.

Необходимым условием выполнения трансплантации от живого родственного донора является вотум соответствующего этического комитета, состоящего из юриста, врача и психолога (§8 Закона о Трансплантации ФРГ). В заключение подготовительной фазы проводится собеседование пары донор-реципиент с участниками этического комитета. При этом убедительными должны быть добровольность и бескорыстность донорства. Важным аспектом является психосоциальная оценка донора и его отношения к реципиенту. При этом выясняются мотивы и актуальное психосоциальное состояние донора.

В связи с демографической ситуацией все больше возрастает давление на трансплантологов со стороны пациентов, относящихся к группе риска в виду своих сопутствующих заболеваний или иммунологических особенностей и, тем не менее, желающих получить донорский орган. Сложным заданием в последующие годы станет обеспечение таким па-

циентам, после соответствующей подготовки, возможности живого родственного донорства без отступления от уже сложившихся медицинских стандартов.

Живое родственное донорство обладает несомненными преимуществами перед трупным донорством. Так, после ТП от живого родственного донора сохранение трансплантатом по меньшей мере 50%-ой функциональности в среднем длится 20 лет, в то время как после трупной ТП этот показатель не превышает 8,9 лет. Кроме того, ТП от живого родственного донора сокращает время пребывания на листе ожидания, уменьшает время холодовой ишемии органа и позволяет плановое выполнение операции. Наравне с этими очевидными преимуществами нельзя не учитывать потенциальные факторы риска для живого донора [5-7].

К иммунологическим факторам риска ТП от живого родственного донора относят пересадку от биологически неродственного донора, а также тканевую несовместимость по

системе HLA-DR. Важное значение принадлежит также множественным ТП в анамнезе, которые иммунологически сенсибилизируют реципиента и усложняют выбор нового подходящего донора [5, 6, 8, 9].

В Германии живое донорство разрешено только в случае наличия тесной эмоциональной связи между донором и реципиентом. Коммерческое или альтруистическое живое донорство запрещены законом. На международной арене подобные ограничения действуют не везде [1-3].

Нефрэктомия у донора (living donor), как и любое другое оперативное вмешательство, связано с определенным периоперационным риском. Предположительный процентуальный риск вмешательства достаточно низок, поскольку в данном случае речь идет о плановой операции на здоровом пациенте. Фундаментальные исследования, проведенные среди живых доноров почки, показали, что примерно 0,005 – 0,05% процентов из них становились в дальнейшем диализными пациентами в связи с недостаточной функцией оставшейся почки. Эти цифры соответствуют общему риску развития терминальной почечной недостаточности в общей популяции [3, 5].

Реакция отторжения трансплантата и иммуносупрессивная терапия

Традиционная классификация реакции отторжения трансплантата основывается на

временном ее течении и в меньшей степени на ее иммунологических или патологических механизмах. В соответствии с этой классификацией (BANFF-классификация) реакции отторжения упрощенно подразделяются на сверхострые, острые и хронические с дальнейшим субподразделением на интерстициальные/клеточные, васкулярные или гуморальные. Эта классификация тесно вошла в клиническую практику, хотя более точные определения, учитывающие определенные морфологические и иммунологические изменения, могли бы иметь большую ценность в отношении диагностической и прогностической точности (рис. 4) [8].

В исторической плоскости большой скачок в развитии трансплантологии произошёл в 1983 г. с внедрением в клиническую практику циклоспорина – гидрофобного циклического полипептида, состоящего из 11 аминокислот и продуцируемого грибом *Tolypocladium inflatum*. В настоящее время терапия реакции отторжения трансплантата проводится с помощью различных иммуносупрессивных субстанций. К ним относятся стероиды (Decortin®), Циклоспорин А (Sandimmun®) или Такролимус (FK506, Prograf®), а также такие антипролиферативные вещества, как Микофенолатмофетил (MMF; Cellcept®, Myfortic®) или Азотиоприн (Imurek®), которые ингибируют пролиферацию активированных специфических лимфоцитов. Так, MMF подавляет деление В-лимфоцитов и выработ-

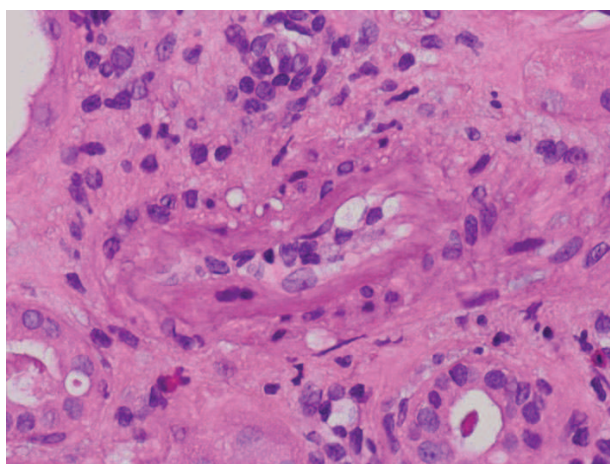


Рисунок 4 – Микрофотография биопсата пересаженной почки на пятый день после трансплантации. Биопсия была выполнена под сонографическим контролем в связи с подозрением на возникновение реакции острого отторжения трансплантата (картина выраженной интерстициальной инфильтрации и тубулита, что соответствует стадии Ia реакции острого отторжения трансплантата по классификации BANFF).

ку ими антител. Стероиды в свою очередь противодействуют развитию воспалительной реакции путем угнетения процессов запускаемых Интерфероном- γ . Кроме того, стероиды угнетают активацию воспалительных клеток и экспрессию адгезионных молекул и МНС-антигенов (МНС: Major Histocompatibility Complex) на поверхности эндотелия и в клетках трансплантата, а также уменьшают активность антигенпрезентирующих клеток. В высоких дозировках стероиды стимулируют процессы апоптоза в активированных лимфоцитах [9-12].

Как Циклоспорин А, так и Такролимус (оба вещества относятся к группе ингибиторов кальциневрина) предотвращают активацию Т-лимфоцитов путем угнетения синтеза интерлейкина 2 (IL-2). Хотя Такролимус как макролид, выделяемый актиномицетом *Streptomyces tsukubaensis*, имеет совершенно другую химическую структуру. Ко всему прочему, как Циклоспорин А, так и Такролимус угнетают выделение цитокинов, которые имеют ключевое значение в процессах активации специфических и неспецифических механизмов отторжения трансплантата [9, 12, 13].

Различные трансплантационные центры мира предпочитают различные схемы иммуносупрессии после ТП. Вместе с этим инициальный протокол иммуносупрессии т.н. de-novo-пациентов после ТП остается более-менее стандартизированным во всем мире и представляет собой тройничную схему из Преднизолона, Сандимуна либо Такролимуса, а также Микофенолатмофетила. В предоперационном периоде часто применяют т.н. индукционную терапию анти-Т-лимфоцитарным глобулином (поликлональные антитела, ATG®) либо анти-CD20-антителами (Basiliximab, Simulect®) [10, 11].

С разработкой Базиликсимаба и Даклицимаба как химерных мышино-человеческих моноклональных антител против CD25-рецепторов IL-2, применяемых для профилактики реакции острого отторжения трансплантата почки, удалось существенно снизить иммуногенность реципиентов в сравнении с ранее применяемым Муромонабом. Эти антитела оказывают специфическое влияние на Т-лимфоциты путем связывания с α -цепями IL-2-рецепторов и тем самым предотвращают связывание IL-2 с активированными Т-клетками.

В сравнении с ингибиторами кальциневрина, такие ингибиторы пролиферационных сигналов, как Сиролимус (Sirolimus) и Эверолимус (Everolimus; mTOR-ингибиторы; mTOR – mammalian target of rapamycin) оказывают влияние на более поздние стадии активации лимфоцитов. Как и Такролимус, выделяемый *Streptomyces hygroscopicus*, Сиролимус и его дериват Эверолимус связываются с рецепторами FKBP-12. Образующий при этом комплекс ингибирует не кальциневрин, а протеин mTOR [12-16].

Оценка функции трансплантата заключается в лабораторном контроле плазменного креатинина и гломерулярной фильтрации, а также достаточного уровня диуреза. На 5-7 день после ТП у некоторых реципиентов отмечается реакция острого отторжения трансплантата. При подозрении на реакцию острого отторжения трансплантата начинают ударную терапию Метилпреднизолоном 250 мг в течение 3 дней. Предварительно необходимо исключить другие возможные причины острого нарушения функции трансплантата: передозировка ингибиторами кальциневрина, инфекцию мочеполовых путей, дислокацию временного уретеро-везикального стента с последующим пост ренальным уростазом, некомпенсированный метаболический ацидоз. Для комплектации признаков отторжения (клинический диагноз) проводится УЗИ на наличие признаков повышенной плотности паренхимы трансплантата (рис. 5).

При наличии гистологически подтвержденной стероидрезистентной клеточной реакции отторжения трансплантата, а также при васкулярном отторжении по классификации BANFF проводят терапию анти-Т-лимфоцитарным глобулином в течение 3, максимально 7 дней с последующим плазмаферезом (иммунабсорбцией) при наличии также иммуногистохимически подтвержденного гуморального отторжения трансплантата [5, 8]. Для улучшения долгосрочных результатов ТП и выживаемости пациентов в некоторых случаях необходима т.н. секвенционная (последовательная) иммуносупрессивная терапия. При этом следует учитывать сопутствующие заболевания реципиента и результаты гистологических исследований, полученных при последовательных биопсиях.

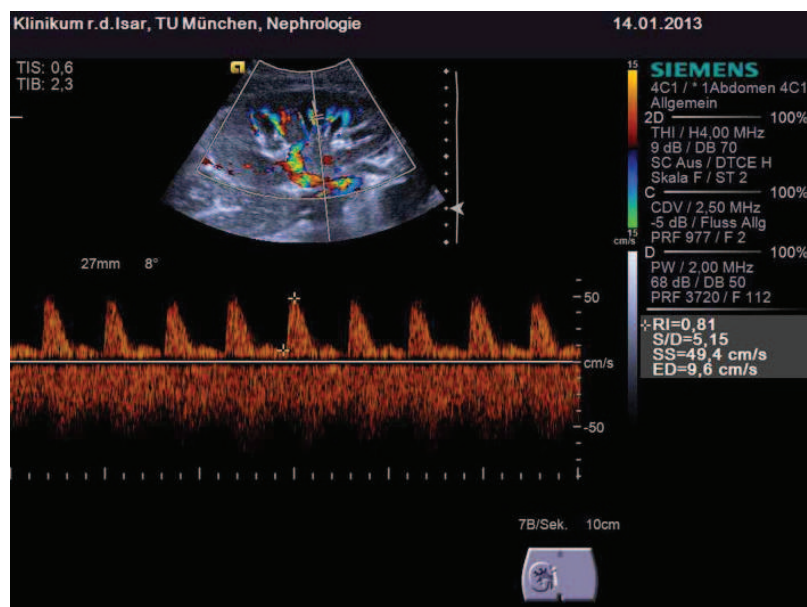


Рисунок 5 – Рутинная ультразвуковая диагностика и контроль состояния трансплантата почки (ультразвуковая картинка трансплантата на третий послеоперационный день без признаков уплотнения ткани, соответственно без наличия патологии).

Преиммунизированные пациенты и пациенты после перенесенной ранее ТП с последующей потерей трансплантата вследствие хронической васкулопатии требуют рациональной иммуносупрессивной индукционной терапии до момента новой трансплантации. Предполагается, что эта терапия вызывает «перепрограммирование» иммунной системы реципиента, позволяющее в дальнейшем редуцировать поддерживающую иммуносупрессивную терапию. Для индукционной терапии применяются антитела, разрушающие Т-клетки, кроличий антитромбоцитарный глобулин (rATG), Алемтуцимаб или такие не разрушающие антитела, как Даклицимаб или Базиликсимаб [12-14, 17].

Поддерживающая иммуносупрессивная терапия. Как правило для поддерживающей иммуносупрессивной терапии в ранней фазе после ТП применяется комбинация из двух или трех препаратов: ингибитора кальциневрина, антиметаболита (например, MMF) и стероида. Краеугольным камнем иммуносупрессивной терапии являются ингибиторы кальциневрина. В тех случаях, когда прибегают к их применению, ингибиторы кальциневрина заменяют антиметаболитами или даже применяются в т.н. протоколах, свободных от ингибиторов кальциневрина [15, 16].

Применение иммуносупрессоров повышает частоту вирусных и бактериальных инфекций. Так, в раннем послеоперационном периоде наиболее часто возникают катетер ассоциированные инфекции мочеполовых путей, бронхо-пневмонии и нозокомиальные инфекции. В дальнейшем, примерно через 1–6 месяцев после ТП, отмечается учащение вирусных инфекций (преимущественно вызванных цитомегаловирусом) [5]. Длительная иммуносупрессивная терапия примерно в 100 раз повышает риск возникновения опухолевых заболеваний, что объясняется вирусной этиологией некоторых из них [3, 5].

Диспансеризация пациентов после ТП

Исследования в рамках диспансеризации пациентов в первый год после ТП включают оценку функции почки, гематологических показателей, функции печени, показателей электролитного состава крови и обмена веществ, а также мониторинг концентрации иммуносупрессивных препаратов в крови реципиента. Необходимы регулярные УЗИ трансплантата почки и дуплексное обследование его сосудов. Диспансеризация включает также общие медицинские обследования, уделяющие особое внимание весу пациента, его артериальному давлению и диурезу.

Заключение

Трансплантация почки у пациента с (пре) терминальной почечной недостаточностью является наиболее эффективным методом лечения, обладающим несомненными преимуществами в сравнении с гемодиализом в таких аспектах, как восстановление работоспособности, качества жизни и социальной интеграции. Результаты ТП в течение нескольких десятилетий последовательно улучшаются, что наряду с улучшением хирургической техники и эффективной интердисциплинарной работой различных специалистов обусловлено также индивидуализированным подходом к иммуносупрессивной терапии. Ограничение применения стероидов стало на сегодня реальностью в клинике. Редукция или полная элиминация ингибиторов кальциневрина пока еще нельзя назвать клиническим стандартом. Современная поддерживающая иммуносупрессивная терапия основывается на комбинированном применении ингибиторов кальциневрина и MMF. Иммуносупрессивная монотерапия хотя и приемлема у некоторых пациентов, однако на сегодняшний день ещё с достаточной уверенностью не установлено, какой именно медикаментозный протокол был бы здесь наиболее эффективен [15, 16].

Литература

1. In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria / B. A. Perkins [et al.] // *Kidney Int.* – 2010 Jan. – Vol. 77, N 1. – P. 57–64.
2. Kimmelstiel, P. Benign and malignant hypertension and nephrosclerosis: a clinical and pathological study / P. Kimmelstiel, C. Wilson // *Am. J. Pathol.* – 1936 Jan. – Vol. 12, N 1. – P. 45–82.
3. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification / National Kidney Foundation // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002 Feb. – Vol. 39, N 2, suppl. 1. – P. S1–266.
4. Viszerale Organexplantation: Maßnahmen zur Verbesserung der Qualität / M. Loss [et al.] // *Der.*

- Chirurg. – 2013 Apr. – Vol. 84, N 4. – P. 263–270.
5. Complications and risks of living donor nephrectomy / E. M. Johnson [et al.] // *Transplantation.* – 1997 Oct. – Vol. 64, N 8. – P. 1124–1128.
6. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996 / S. Hariharan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000 Mar. – Vol. 342, N 9. – P. 605–612.
7. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data / A. C. Webster [et al.] // *BMJ.* – 2005 Oct. – Vol. 331, N 7520. – P. 810.
8. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology / L. C. Racusen [et al.] // *Kidney Int.* – 1999 Feb. – Vol. 55, N 2. – P. 713–723.
9. Steroid-free immunosuppression in kidney transplant recipients and prograf monotherapy: an interim analysis of a prospective multicenter trial / L. Backman [et al.] // *Transplant Proc.* – 2006 Oct. – Vol. 38, N 8. – P. 2654–2656.
10. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation / H. Ekberg [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007 Dec. – Vol. 357, N 25. – P. 2562–2575.
11. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients / F. Vincenti [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2008 Feb. – Vol. 8, N 2. – P. 307–316.
12. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation / B. L. Kasiske [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000 Oct. – Vol. 11, N 10. – P. 1910–1917.
13. Efficacy on renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation: concept study / Y. Lebranchu [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2009 May. – Vol. 9, N 5. – P. 1115–1123.
14. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal / K. Midtvedt [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004 Dec. – Vol. 15, N 12. – P. 3233–3239.
15. A pilot study of steroid-free immunosuppression in the prevention of acute rejection in renal allograft recipients / E. Cole [et al.] // *Transplantation.* – 2001 Sep. – Vol. 72, N 5. – P. 845–850.
16. Rapamycin for treatment of chronic allograft nephropathy in renal transplant patients / G. Stallone [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005 Dec. – Vol. 16, N 12. – P. 3755–3762.
17. Comparison of sequential protocol using basiliximab versus antithymocyt globulin with high-dose mycophenolate mofetil in recipients of a kidney graft from an expanded-criteria donor / N. Pallet [et al.] // *Transplantation.* – 2006 Mar. – Vol. 81, N 6. – P. 949–952.

Поступила 27.11.2015 г.

Принята в печать 11.12.2015 г.

References

1. Perkins BA, Ficociello LH, Roshan B, Warram JH, Krolewski AS. In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced

- chronic kidney disease may not require progression to proteinuria. *Kidney Int.* 2010 Jan;77(1):57–64.
2. Kimmelstiel P, Wilson C. Benign and malignant hypertension and nephrosclerosis: a clinical and pathological study. *Am J Pathol.* 1936 Jan;12(1):45–82.

3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1–266.
4. Loss M, Bald C, Breidenbach T, Engehausen D, Guba M, Klein I, Matevossian E, Müller V, Vergho D, Kleespies A. Viszerale Organexplantation: Maßnahmen zur Verbesserung der Qualität. *Der Chirurg.* 2013 Apr;84(4):263–70.
5. Johnson EM, Remucal MJ, Gillingham KJ, Dahms RA, Najarian JS, Matas AJ. Complications and risks of living donor nephrectomy. *Transplantation.* 1997 Oct;64(8):1124–8.
6. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med.* 2000 Mar;342(9):605–12.
7. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ.* 2005 Oct;331(7520):810.
8. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, Croker BP, Demetris AJ, Drachenberg CB, Fogo AB, Furness P, Gaber LW, Gibson IW, Glotz D, Goldberg JC, Grande J, Halloran PF, Hansen HE, Hartley B, Hayry PJ, Hill CM, Hoffman EO, Hunsicker LG, Lindblad AS, Yamaguchi Y, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int.* 1999 Feb;55(2):713–23.
9. Bäckman L, Aselius H, Lindberger K, Svensson L, Strömbom U, Olausson E, Hadimeri H, Deurell SI, Norrby J, Gäbel M, Ebermark A, Olausson M. Steroid-free immunosuppression in kidney transplant recipients and prograf monotherapy: an interim analysis of a prospective multicenter trial. *Transplant Proc.* 2006 Oct;38(8):2654–6.
10. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloze P, Halloran PF. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2007 Dec;357(25):2562–75.
11. Vincenti F, Schena FP, Paraskevas S, Hauser IA, Walker RG, Grinyo J. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008 Feb;8(2):307–16.
12. Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA, Ma JZ. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Oct;11(10):1910–7.
13. Lebranchu Y, Thierry A, Toupance O, Westeel PF, Etienne I, Thervet E, Moulin B, Frouget T, Le Meur Y, Glotz D, Heng AE, Onno C, Buchler M, Girardot-Seguin S, Hurault de Ligny B. Efficacy on renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation: concept study. *Am J Transplant.* 2009 May;9(5):1115–23.
14. Midtvedt K, Hjelmestaeth J, Hartmann A, Lund K, Paulsen D, Egeland T, Jenssen T. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Dec;15(12):3233–9.
15. Cole E, Landsberg D, Russell D, Zaltzman J, Kiberd B, Caravaggio C, Vasquez AR, Halloran P. A pilot study of steroid-free immunosuppression in the prevention of acute rejection in renal allograft recipients. *Transplantation.* 2001 Sep;72(5):845–50.
16. Stallone G, Infante B, Schena A, Battaglia M, Ditunno P, Loverre A, Gesualdo L, Schena FP, Grandaliano G. Rapamycin for treatment of chronic allograft nephropathy in renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Dec;16(12):3755–62.
17. Pallet N, Anglicheau D, Martinez F, Mamzer MF, Legendre C, Thervet E. Comparison of sequential protocol using basiliximab versus antithymocyt globulin with high-dose mycophenolate mofetil in recipients of a kidney graft from an expanded-criteria donor. *Transplantation.* 2006 Mar;81(6):949–52.

Received 27.11.2015

Accept 11.12.2015

Сведения об авторах:

Матевосян Эдуард – доктор медицины, профессор хирургии, университетская клиника «rechts der Isar», Мюнхенский технический университет, г. Мюнхен, Германия;

Matevossian E. – Technical University of Munich, University Hospital «rechts of Isar», Department of Surgery, Division of organ transplantation, Munich, Germany;

Снопок Юрий – хирург-ассистент, клиника Св. Лукаса, г. Золлинген, Германия;

Snopok I. – St.-Lucas Hospital, Department of Surgery, Sollingen, Germany;

Долл Дитрих – доктор медицины, профессор хирургии, Католическая клиника Ольденбурга, больница Св. Марии, г. Фехта, Германия.

Doll D. – Catholic Hospital Oldenburger Münsterland, Department of Surgery, St. Maria Hospital, Fehta, Germany.

Адрес для корреспонденции: Chirurg, Visceralchirurg, Chirurgische Klinik und Poliklinik, Transplantationszentrum München Klinikum rechts der Isar, Ismaningerstr. 22, 81675 München. E-Mail: edouard.matevossian@tum.de – Priv.-Doz. Dr. med. Edouard Matevossian.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ И РЕЦИДИВНЫХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ

В.Н. ШИЛЕНОК*, Э.Я. ЗЕЛЬДИН*, Г.Н. ГЕЦАДЗЕ*, С.Г. ПОДОЛИНСКИЙ, В.Ю. ЗЕМКО***

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

**УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №6. – С. 64-69.

VARIANTS OF POSTOPERATIVE AND RECIDIVATING VENTRAL HERNIAS TREATMENT

V.N. SHILENOK*, E.Y. ZELDIN*, G.N. GETSADZE*, S.G. PODOLINSKY, V.Y. ZEMKO***

*Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

**Public Health Establishment «Vitebsk Town Clinical Hospital of Emergency Medical Aid», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(6):64-69.

Резюме.

Число грыженосителей в последние годы не уменьшается, а количество пациентов с послеоперационными грыжами увеличивается. В Витебской области за 5 лет выполнено 15 020 грыжесечений.

Число рецидивов после операций по поводу паховых грыж достигает 8-10%. Повторные операции при рецидивных грыжах, особенно после операции Постемпски (Postempski), очень сложные.

Материал и методы. В клинике разработан и внедрен способ оперативного лечения рецидива паховых грыж, возникших после операции по Постемпски. Предложенный нами способ ненатяжной герниопластики является модификацией способа Лихтенштейна (Lichtenstein), но без выделения семенного канатика на всем протяжении. Получен положительный результат лечения у 11 пациентов. Рецидива не было.

Послеоперационные вентральные грыжи (R_0) были у 166 пациентов, рецидивные послеоперационные грыжи (R_1) у 10. Аллопластические способы с использованием пропиленовой сетки выполнены у 67 пациентов. Аллопластику выполняли при диастазе краев грыжевых ворот от 8–9 см W_2 – W_4 (SWR classification 1999 г.). Результаты. Надапоневратическая пластика «on lay» выполнена у 61, пластика по Н.И. Напалкову-Тропполи (Troppoli) с пропиленовой сеткой в модификации В.И.Белоконова у 6 пациентов. В послеоперационном периоде производим аспирацию образующихся сером методом пункции, если при УЗИ – контроле толщина слоя жидкости над сеткой превышает 1,5 см. Пунктат в обязательном порядке подвергается цитологическому исследованию, что позволяет своевременно диагностировать воспаление в ране.

Заключение. Применение методов ненатяжной аллопластики позволило значительно улучшить результаты хирургического лечения. Рецидив после аллопластики выявлен у 2 (2,9%).

Ключевые слова: рецидивные и послеоперационные грыжи, аллопластика грыжевых ворот.

Abstract.

Objectives. The number of people suffering from hernias doesn't decrease recently, and the number of patients with postoperative hernias increases. 15020 herniotomies were performed during 5 years in Vitebsk region. The number of recurrences after operations for inguinal hernias reaches 8-10%. Reoperations for recurrent hernias, especially after Postempski operation, are very complicated.

Material and methods. The method of surgical treatment of relapsing inguinal hernias, that occur after Postempski operation, has been developed and introduced in the clinical hospital. The proposed method of unstretching hernioplasty is a modification of Lichtenstein technique, but there is no isolation of the spermatic cord all the way along during this operation. A positive result was received in 11 patients. There were no recurrences of hernias.

166 patients had postoperative ventral hernias (R_0), 10 – had recurrences of postoperative hernias (R_1). Alloplastic

methods with the use of polypropylene mesh were used in 67 patients. Alloplasty was performed in case of diastasis of the edges of hernial orifice from 8 to 9 cm W_2-W (SWR classification 1999).

Results. Plasty above aponeurosis «on lay» was performed in 61 patients, plasty by Napalkov-Troppoli with polypropylene mesh in V. I. Belokonev's modification was performed in 6 patients. We aspirate seromas by using puncture in the postoperative period, if ultrasound examination shows that the thickness of the layer of liquid above the mesh is more than 1,5 cm. Punctate must be analyzed cytologically, because that allows to determine the presence of inflammation in the wound timely.

Conclusions. The application of the nontension alloplastic methods in practice enabled considerable improvement of the surgical treatment results. After alloplasty the relapse occurred in 2 cases (2,9%)

Key words: recurrent and postoperative hernias, alloplasty of hernial orifice.

В 1914 году профессор П.И.Тихов заметил, что частота грыж является хорошим показателем «общей культуры населения» и сейчас, через сто лет, можно согласиться, что количество грыженосителей обратно пропорционально не только культуре, но и здоровью населения. По данным П.И. Тихова, в Российской империи 100 лет назад из 1 300 000 лиц призывного возраста грыженосительство выявлено у 1211, т.е. почти у 1% [1]. В настоящее время считается, что количество страдающих грыжами составляет 3-4% населения. Взрослое население и сейчас не обследуется поголовно на наличие грыж. Если учесть, что в настоящее время резко увеличилось количество операций не только при острых хирургических заболеваниях, но и при акушерско-гинекологической, урологической патологии, число грыженосителей в 3-4% вероятно занижено.

В Витебской области с населением около 1 200 000 человек с 2009 по 2013 год за пять лет выполнено 15 020 грыжесечений. Доля операций по поводу ущемленной грыжи по отношению к общему количеству грыжесечений менее 9%. Летальность за 5 лет на 1342 операции при ущемленной грыже составила 0,4%, а при плановых операциях на 13 678 менее 0,06%, т.е. почти в 10 раз ниже.

Паховые грыжи по частоте возникновения занимают первое место в герниологии. Хотя методы оперативного лечения постоянно совершенствуются, достаточно часто возникают рецидивы и ререцидивы. Известно, что число рецидивов после операций по поводу паховых грыж составляет примерно 8-10%, а после ререцидивов достигает 30% [2, 3].

Вероятность рецидива зависит не только и не столько от размера грыжевого выпячивания, сколько от изменений в тканях пахового канала, грыжевых ворот (их ширины, степени атрофии мышц и истонченности апоневроза и

фасций) [4]. Другой причиной рецидива грыж может быть нерационально выбранный метод операции. В наибольшей степени изменяются топографо-анатомические взаимоотношения и морфологическая структура тканей после операции по способу Постемпски, когда семенной канатик выводится в подкожно-жировую клетчатку.

Целью исследования является разработка и анализ результатов лечения рецидивных и послеоперационных вентральных грыж в условиях общехирургического стационара.

Послеоперационные вентральные грыжи возникают вследствие сил, растягивающих переднюю стенку живота. В таких ситуациях создание мышечно-апоневрических или апоневрических дупликатур натяжными методами технически сложны и ненадежны в плане возникновения рецидива.

В последние годы при рецидивах и послеоперационных вентральных грыжах предпочтение отдается безнатяжным методам пластики. Широко используются сетки из полипропилена, который обладает выраженной биологической инертностью, редко вызывает явления воспалительного характера и отторжение.

Однако нередко вокруг сеток образуются гематомы и серомы, потенциально опасные при их инфицировании, что может привести к отторжению или вынужденному удалению аллопластического материала.

Материал и методы

В клинике разработан и применен способ оперативного лечения рецидива паховых грыж, возникших после операции по Постемпски. Произведен анализ хирургического лечения послеоперационных вентральных грыж различной локализации у 176 пациентов, на-

ходившихся на лечении в клинике факультетской хирургии на базе больницы скорой медицинской помощи (БСМП) г.Витебска.

Повторные операции при рецидивных грыжах особенно после операции Постемпски очень сложные. При рецидиве почти полностью разрушается паховая связка, задняя стенка пахового канала (*fascia transversalis*). Существующие способы оперативного лечения таких рецидивных грыж предполагают выделение семенного канатика и его элементов из рубцовых тканей в подкожно-жировой клетчатке. Однако при рецидивах после пластики пахового канала по Постемпски возникает реальная опасность травмирования семенного канатика и его элементов при выделении из сращений.

При рецидивных и ререцидивных грыжах с 2005 года оказался эффективным наш способ герниопластики, оформленный в виде рацпредложения УО «ВГМУ» № 1 от 30.01.2006 года и опубликованный в материалах IX Конференции «Актуальные вопросы герниологии» в Москве в 2012 году [5].

Предложенный нами способ ненатяжной герниопластики является модификацией способа Лихтенштейна, но без выделения семенного канатика на всем протяжении, а только напротив внутреннего отверстия пахового канала. После иссечения кожного послеоперационного рубца рассекается подкожная клетчатка и апоневроз наружной косой мышцы живота выше семенного канатика. Апоневроз косой мышцы живота медиально

рассекается до грыжевого мешка и латеральнее на 2 см внутреннего пахового кольца. Выделяется задняя поверхность рассеченного апоневроза наружной косой мышцы живота до паховой связки книзу и на 2-3 см кверху (рис. 1). Грыжевой мешок обрабатывается по одному из известных способов со вскрытием и иссечением и последующим ушиванием или погружается без вскрытия. Производится пластика по методу Лихтенштейна полипропиленовой сеткой. По латеральному краю в сетке делается разрез, через который проводится мобилизованная часть семенного канатика и латеральный край сетки фиксируется к апоневрозу наружной косой мышцы живота дистальнее внутреннего пахового кольца. Медиальная часть сетки фиксируется к лонному бугорку и куперовской связке. Верхний край сетки подшивается к остаткам нижнего края внутренней косой и поперечной мышцы живота и апоневроза наружной косой мышцы живота, нижний – к пупартовой связке. Остатки нижнего лоскута апоневроза наружной косой мышцы над сеткой сшиваются с верхним краем рассеченной фасции Томпсона. Семенной канатик остается в подкожной клетчатке. Шов на подкожную клетчатку и кожу (рис. 2).

Клиническое наблюдение. По описанной методике оперирован больной Х-ов (история болезни №4278).

Х-ов (1952 года рождения) поступил 6 июля 2005 года в 1-ое хирургическое отделение БСМП с жалобами на наличие умеренно

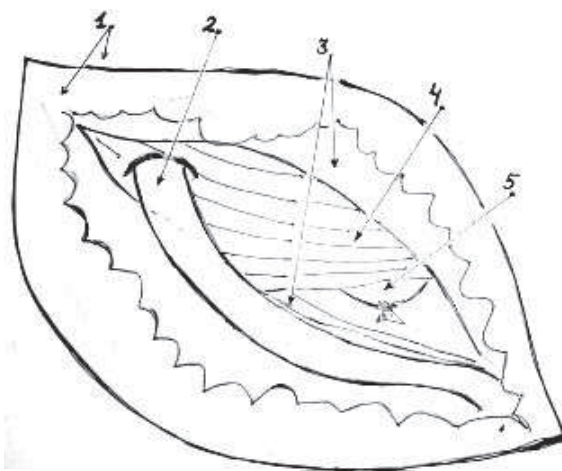


Рисунок 1 – Вид задней стенки пахового канала после мобилизации наружной косой мышцы живота:

1 - Кожа и подкожная клетчатка; 2 - Семенной канатик; 3 - Рассеченный апоневроз наружной косой мышцы живота; 4 - Внутренняя косая мышца живота; 5 - Культия грыжевого мешка.

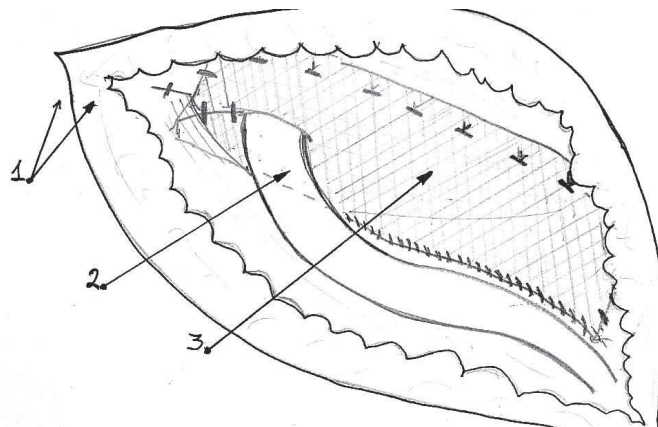


Рисунок 2 – Схема предложенной операции при рецидивной паховой грыже справа после пластики пахового канала по Постемпски (вид завершенной пластики):
1 - Кожа и подкожная клетчатка; 2 - Семенной канатик; 3 - Сетчатый трансплантат.

болезненного грыжевого выпячивания в правой паховой области.

Anamnesis morbi: Болен в течение 6-8 часов, когда грыжевое выпячивание в паховой области справа стало плотным и болезненным. Затем через 4-5 часов самостоятельно вправилось в брюшную полость. Боли уменьшились. Обратился в БСМП, госпитализирован ранее (2003 г., 2004 г.). Повторно оперирован по поводу рецидива паховой грыжи справа в другом лечебном учреждении.

Status praesens: Состояние больного удовлетворительное. Правильного телосложения, умеренного питания. Костно-мышечная система без видимой патологии. Щитовидная железа не увеличена. АД 130/80 мм рт. ст. Пульс 86 в 1 минуту, ритмичный, удовлетворительных свойств. Тоны сердца ясные, чистые. Дыхание везикулярное. Язык влажный. Живот правильной формы, в акте дыхания участвует, при пальпации умеренно болезненный в паховой области справа. Симптомов раздражения брюшины нет. Кишечные шумы обычные. Печень у края реберной дуги. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Status localis: В паховой области справа, в области послеоперационного рубца грыжевое выпячивание 8х4 см. свободно вправляется в брюшную полость, умеренно болезненное. Симптом кашлевого толчка положителен. Грыжевые ворота диаметром до 6 см.

Диагноз: Рецидивная косая паховая грыжа справа.

7.07.2005. Повторная операция – грыжесечение, аллотрансплантация полипропилено-

вой сеткой. Операция выполнена в модификации, описанной выше.

Послеоперационный период без особенностей. Швы сняты на 7-е сутки. Заживление первичным натяжением. Выписан 15.07.2005 г. под наблюдение хирурга поликлиники. Рекомендовано ограничение физической нагрузки в течение 3-х месяцев. Осмотрен через год, рецидива нет.

По предложенному способу нами прооперированы 11 пациентов, причем 4 ранее оперированы дважды по поводу рецидива. Осмотрены через 1-3 года. Рецидива нет.

Послеоперационные вентральные грыжи (R_0) были у 166 пациентов, из них у 20 – ущемленные. Рецидивные послеоперационные грыжи (R_1) отмечены у 10 пациентов, ущемленные у 2. Мужчин было 36, женщин 140.

В работе используем классификацию послеоперационных вентральных грыж (SWR classification), принятую в 1999 г. на XXI Международном конгрессе герниологов в Мадриде. Согласно ей размер грыжевых ворот обозначается буквой W (W_1 , до 5 см; W_2 до 10 см; W_3 до 15 см; W_4 более 15 см), локализация S (срединные грыжи M; боковые L). По количеству рецидивов R (R_0 ; R_1 ; R_2 и т.д.).

По сводной статистике К.Д. Тоскина и В.В. Жебровского [2] рецидивы послеоперационных грыж при использовании натяжных способов встречаются в 23,6% наблюдений.

Новые синтетические материалы открыли «второе дыхание» в герниологии, но все варианты аллопластики послеоперационных грыж эффективны лишь при использова-

нии достижений «натяжных» методов лечения грыж. На основании известных методов Н.И. Напалкова и Тропполи при вентральных грыжах мы вместо натяжного способа ушивания наружных краев рассеченных влагалищ прямых мышц с успехом стали применять полипропиленовые сетки.

Результаты и обсуждение

Выбор метод хирургического лечения зависит от локализации и размера грыжевых ворот. После полного иссечения послеоперационного рубца выполняется мобилизация грыжевых ворот на 2-3 см по периметру. Грыжевой мешок иссекается, припаянные участки большого сальника резецируются. Закрывание грыжевых ворот различными методами натяжной аутопластики произведено у 109 пациентов (W_1-W_2). Из натяжных способов чаще применяем методы Напалкова-Тропполи, Сапежко.

Аллопластические способы использованы при диастезе краев грыжевых ворот от 8-9 см (W_2-W_4). Аллопластика пропиленовой сеткой выполнена у 67 (38%). Надапоневротическая пластика «on lay» выполнена у 61, пластика по методу Напалкова-Тропполи в модификации Белоконова [6] с полипропиленовой сеткой – у 6 пациентов.

С целью предупреждения образования гематом и сером в начале использовали дренирование полости раны с вакуум-аспирацией в течение 2-3 суток.

Однако даже кратковременное нахождение дренажей около сетки у 2-х оперированных привело к инфицированию раневого содержимого. Поэтому в последующем производим аспирацию сером методом пункции. Пункцию считаем показанной, если при УЗИ-контроле толщина слоя жидкости над сеткой превышает 1,5 см. Пунктат подвергается цитологическому исследованию. Во всех наблюдениях в ближайшем послеоперационном периоде цитологически обнаруживали белковый преципитат, эритроциты, единичные лейкоциты. Количество пункции для аспирации колебалось от 1-2 до 6-8 в течение 4-6 недель.

У одного пациента через месяц после операции «on lay» после перенесенной травмы в области послеоперационного рубца количество жидкости при УЗИ резко возросло, цитологически выявлено большое количество

лейкоцитов (55-60 в поле зрения), среди которых 84% сегментоядерных, 4% моноцитов, 12% лимфоцитов. В жидкости обнаружены нити фибрина. Серома дренирована и налажено капельное промывание полости антисептиками. Явления воспаления купированы, сетку удалось сохранить.

Замечено, что частые пункции провоцируют увеличение образования выпота в ране. В последнее время мы фиксируем подкожную клетчатку к сетке тонкими пропиленовыми нитями в шахматном порядке. Эта методика позволяет уменьшить объем полости операционной раны, значительно снижается секреция серозной жидкости. Такая методика позволила отказаться от дренирования полости раны и почти отказаться от подкожных пункций.

При значительном расхождении краев белой линии живота для закрытия дефекта использовали операцию Напалкова-Тропполи в модификации Белоконова с полипропиленовой сеткой. При этом внутренние края рассеченного влагалища прямой мышцы сшиваются традиционно, а разошедшиеся наружные края укрепляются сеткой. Аллопластический трансплантат лежит непосредственно на прямых мышцах живота, вследствие чего улучшается реабсорбция сецернируемой жидкости. Возникновение сером не отмечали.

Применение методов ненатяжной аллопластики позволило значительно улучшить результаты лечения. При изучении отдаленных результатов рецидивы грыж выявлены у 2 (2,9%) пациентов.

Заключение

1. Предложенный способ лечения рецидивных паховых грыж значительно упрощает оперативное пособие и улучшает результаты хирургического лечения.

2. Дренирование в раннем послеоперационном периоде не предотвращает возникновение сером. Пунктировать лучше не чаще 1 раза в 5-7 дней с обязательным цитологическим контролем.

3. Проточное промывание антибиотиками при воспалении предупреждает нагноение раны и отторжение сетки.

4. При герниопластике по Напалкову-Тропполи в модификации Белоконова с полипропиленовой сеткой не наблюдалось сером.

Литература

1. Хирургия живота. Брюшные грыжи / Тиховъ, П. И. Частная хирургия. В 3 т. Т. 3. Хирургия живота. Хирургия верхних и нижних конечностей / П. И. Тиховъ. – Петроград, 1917. – С. 4–147.
2. Тоскин, К. Д. Грыжи брюшной стенки / К. Д. Тоскин, В. В. Жебровский. – М. : Медицина, 1990. – 272 с.
3. Тимошин, А. Д. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж передней брюшной стен-

- ки / А. Д. Тимошин, А. В. Юрасов, А. Л. Шестаков. – М. : Триада-Х, 2003. – 144 с.
4. Жебровский, В. В. Хирургия грыж живота / В. В. Жебровский. – М. : МИА, 2005. – 384 с.
5. Вариант операции Лихтенштейна при рецидивных и рересидивных паховых грыжах / В. Н. Шиленок [и др.] // IX конференция «Актуальные вопросы герниологии», Москва, 31 окт. – 1 нояб. 2012 г. : материалы конф. – М., 2012. – С. 229–230.
6. Атлас оперативной хирургии грыж / В. Н. Егеев [и др.]. – М. : Медпрактика, 2003. – 228 с.

Поступила 27.11.2015 г.

Принята в печать 11.12.2015 г.

References

1. Khirurgiia zhivota. Briushnyia gryzhi [Hirurgiya stomach. Abdominal hernias]. V: Tikhov" PI. Chastnaia khirurgiia. V 3 t. T 3. Khirurgiia zhivota. Khirurgiia verkhnikh" i nizhnikh" konechnostei. Petrograd, RF; 1917. P. 4-147.
2. Toskin KD, Zhebrovskiy VV. Gryzhi briushnoi stenki [Hernias of an abdominal wall]. Moscow, RF: Meditsina; 1990. 272 p.
3. Timoshin AD, Yurasov AV, Shestakov AL. Khirurgicheskoe lechenie pakhovykh i posleoperatsionnykh gryzh perednei briushnoi stenki [Surgical treatment of inguinal and postoperative hernias of a forward abdominal wall]. Moscow, RF:

- Triada-Kh; 2003. 144 p.
4. Zhebrovskiy VV. Khirurgiia gryzh zhivota [Surgery of hernias of a stomach]. Moscow, RF: MIA; 2005. 384 p.
5. Shilenok VN, Zeldin EYa, Kovaleva LA, Getsadze GN. Variant operatsii Likhtenshteina pri retsidivnykh i reretsidivnykh pakhovykh gryzhakh [Option of operation of Liechtenstein at recurrent and the reretsidivnykh inguinal hernias]. V: IX konferentsiia «Aktual'nye voprosy gernalogii», Moskva, 31 okt – 1 noiab 2012 g: materialy konf. Moscow, RF; 2012. P. 229-30.
6. Egiev VN, Lyadov KV, Voskresenskiy PK, Rudakova MN, Chizhov DV, Shurygin SN. Atlas operativnoi khirurgii gryzh [Atlas of operational surgery of hernias]. Moscow, RF: Medpraktika; 2003. 228 p.

Received 27.11.2015

Accept 11.12.2015

Сведения об авторах:

Шиленок В.Н. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Зельдин Э.Я. – к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Гецадзе Г.Н. – старший преподаватель кафедры факультетской хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Подолинский С.Г. – к.м.н., зам. главного врача по хирургии УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»;

Земко В.Ю. – студентка 6 курса лечебного факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра факультетской хирургии. E-mail: edzeldin@yandex.ru – Зельдин Эдуард Яковлевич.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

РАСТВОРИМАЯ ФОРМА РЕЦЕПТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА-8 CXCR2 В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРА ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Ю.В. КОТЛИНСКАЯ*, И.М. КРАСТЕЛЁВА**, Ю.А. УСТИНОВИЧ**, Е.В. ШИЛКИНА**,
Г.А. ШИШКО**, Н.Н. ВОЙТЕНОК***

*ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий»,
г. Минск, Республика Беларусь

**ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика
Беларусь

***Фонд молекулярной гематологии и иммунологии, г. Москва, Российская Федерация

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №6. – С. 70-77.

THE SOLUBLE FORM OF INTERLEUKIN-8 RECEPTOR CXCR2 AS A MARKER OF AN INFLAMMATION IN PERINATAL PATHOLOGY

Y.V. KATLINSKAYA*, I.M. KRASTELYOVA**, Y.A. USTINOVICH**, E.V. SHILKINA**,
G.A. SHISHKO**, N.N. VOYTENOK***

*State Establishment «Republican Scientific-Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies», Minsk,
Republic of Belarus

**State Educational Establishment «Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education», Minsk, Republic of
Belarus

***Fund of molecular humatology and immunology, Moscow, Russian Federation

Vestnik VGMU. 2015;14(6):70-77.

Резюме.

Целью данного исследования являлось определение уровней растворимого рецептора интерлейкина-8 второго типа CXCR2 (pCXCR2) в качестве маркера вовлечения нейтрофильных лейкоцитов крови в воспалительный процесс при патологии беременности, а также респираторном дисстресс-синдроме (РДС) недоношенных новорожденных.

Материал и методы. Уровень pCXCR2 в супернатантах активированных нейтрофилов и биологических жидкостях человека определяли «сэндвич» вариантом иммуноферментного анализа.

Результаты. Растворимый CXCR2 обнаружен в амниотической жидкости во втором триместре беременности при патологии, причем уровни pCXCR2 прямо коррелировали с уровнями растворимого рецептора фактор некроза опухолей α (ФНО- α) p55, что может свидетельствовать о продукции pCXCR2 нейтрофилами в ответ на ФНО- α , концентрация которого повышается при инфекции. Нами также обследованы группы недоношенных новорожденных с РДС без доказанной инфекционной патологии и с РДС на фоне пневмонии, внутриутробной инфекции и сепсиса. Показано, что уровни pCXCR2 в моче новорожденных в течение первых суток после рождения достоверно понижены в группах пациентов с РДС и инфекцией в сравнении с группой новорожденных с РДС, что может отражать степень выраженности воспалительных изменений при РДС и являться сигналом для раннего начала проведения системы лечебных мероприятий. Заключение. Таким образом, уровень pCXCR2 в моче новорожденных с РДС может выступать в качестве маркера оценки тяжести состояния, определение которого не будет сопряжено с проведением инвазивных процедур.

Ключевые слова: системный воспалительный ответ, инфекция, амниотическая жидкость, моча, растворимый CXCR2.

Abstract.

Objectives. To determine the levels of interleukin-8 soluble receptor CXCR2 (sCXCR2) as a marker of neutrophilic

leukocytes involvement in the inflammatory process during the pathology of pregnancy and respiratory distress syndrome (RDS) in premature infants.

Material and methods. Soluble sCXCR2 level in the supernatants of activated neutrophils and human biological fluids was determined by «sandwich» enzyme-linked immunoassay.

Results. Soluble CXCR2 was found in the amniotic fluid in the second trimester in the pathology of pregnancy. The levels of sCXCR2 directly correlated with the levels of soluble tumor necrosis factor α (TNF- α) receptor p55, which can indicate that sCXCR2 is produced by neutrophils in response to the increasing concentration of TNF- α caused by infection. We have also examined the groups of preterm infants with RDS devoid of infectious pathology and with RDS associated with pneumonia, intrauterine infection and sepsis. It has been shown that the levels of sCXCR2 in the urine of newborns on the 1st day after birth were significantly reduced in patients with RDS and infection in comparison with the group of infants with RDS without accompanying infectious pathology.

Conclusions. Thus the levels of sCXCR2 may reflect the severity of inflammatory changes during RDS, and serve as a signal for an early treatment. Moreover, the determination of sCXCR2 in newborns urine is not associated with conducting invasive procedures.

Key words: *systemic inflammatory response, infection, amniotic fluid, urine, soluble CXCR2.*

Одной из актуальных проблем современной неонатологии в Республике Беларусь является высокая заболеваемость новорожденных детей инфекционной патологией, основной причиной которой является незрелость защитных механизмов иммунитета, особенно у недоношенных новорожденных. В современной перинатологии высока вероятность комбинации гипоксических и инфекционных процессов. В то же время нет четких критериев системного воспалительного ответа (СВО) у новорожденных детей, и роль медиаторов воспаления у них изучена недостаточно. Критерии СВО, используемые у взрослых, не применимы в неонатологии в силу возрастных различий нормативных показателей витальных функций, проявлений пограничного состояния адаптации и вариабельности нормативных показателей «белой крови» у новорожденных. Существующие диагностические критерии инфекционного процесса у новорожденных детей очень часто неспецифичны, что вызывает определенные трудности в диагностике. Поэтому особую ценность могли бы представлять маркеры, позволяющие разграничить инфекцию и асептическое воспаление.

Привлечение лейкоцитов в участок проникновения патогенов является ключевым этапом в реализации ответа на инфекцию и опосредовано хемоаттрактантами, в частности хемокинами. Так, в очаге проникновения бактерий клетки иммунной системы в ответ на фактор некроза опухолей α (ФНО- α) и другие провоспалительные цитокины, а также под действием бактерий и их токсинов, способны синтезировать интерлейкин-8 (ИЛ-

8/CXCL8), один из основных хемоаттрактантов нейтрофилов [1]. ИЛ-8 действует на клетки через мембранные рецепторы первого (CXCR1) и второго (CXCR2) типов, относящихся к «серпентиновому» семейству рецепторов, связанных с G-белками. Привлеченные в очаг воспаления нейтрофилы активируются под действием ФНО- α и бактериальных продуктов, которые непосредственно вызывают снижение экспрессии CXCR2 на поверхности нейтрофилов, сопровождающееся переходом CXCR2 в растворимую форму (pCXCR2) [2-4]. Следствием такого отщепления рецептора CXCR2 может быть резкое снижение миграционных свойств нейтрофилов, приводящее к остановке клеток в участке воспаления.

Растворимый CXCR2 гликозилирован, имеет низкое значение изоэлектрической точки и может накапливаться в участках воспаления. Наличие гликозилирования увеличивает молекулярный радиус молекулы pCXCR2 с 13 кДа в денатурирующих условиях до 40 кДа в физиологических условиях [3, 5].

Мы предположили, что определение уровней pCXCR2 может служить маркером воспаления и прогноза течения патологического процесса, а также являться перспективным подходом к раннему выявлению внутриутробной инфекции (ВУИ).

Кроме того, ранее полученные клинические данные свидетельствуют, что повышение уровня провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1 [6] в амниотической жидкости женщин с инфекциями урогенетального тракта является прогностическим фактором неблагоприятного течения

беременности: преждевременных родов и, как следствие, развития дыхательной недостаточности у новорожденных [7–9]. ФНО- α является плейотропным цитокином, принимающим участие в активации и регуляции воспалительного ответа. Короткий период нахождения в кровотоке ФНО- α ограничивает его диагностическую ценность. При связывании ФНО- α с рецепторами происходит феномен «шеддинга» внеклеточного эктодомена, т. е. его протеолитическое отщепление. Эти растворимые рецепторы длительно циркулируют в крови, определяются в различных биологических жидкостях (слезной, спинномозговой, бронхиальном секрете) и экскретируются в мочу, где их можно определить количественным способом и оценить выраженность воспалительного ответа [10]. Повышение уровня растворимого р55 было обнаружено в амниотической жидкости пациенток с преэклампсией в сравнении с контрольной группой беременных [11]. Предполагается, что при данной патологии возрастание уровня растворимого р55 представляет собой защитный механизм в ответ на высокие уровни ФНО- α и является маркером активации иммунной системы.

Целью данного исследования было определение уровней растворимого CXCR2 и некоторых других маркеров воспаления в амниотической жидкости при патологии беременности, а также в моче недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

Материал и методы

Уровень рCXCR2 в супернатантах активированных нейтрофилов и биологических жидкостях человека определяли «сэндвич» вариантом иммуноферментного анализа (ИФА) [4]. Моноклональное антитело (МКА) Е, специфически распознающее последовательность 26–33 в составе рCXCR2 и его синтетического аналога пептида 1–33 и не взаимодействующее с последовательностью 26–33 в составе линейного пептида 6–48 или мембраносвязанной формы CXCR2, сорбировали на твердой фазе в концентрации 10 мкг/мл в фосфатно-солевом буфере (ФСБ), pH 7,4, в течение 12–18 часов при +4°C. Разведения антигенов в трисолевом буфере (ТСБ), содержащем 0,05% Твин-20, 0,15 М NaCl и 0,5% желатин (ТСБ-Т),

вносили и инкубировали 40–50 мин при встряхивании. Биотинилированные МКА А [3], а затем и конъюгат стрептавидин-пероксидазы хрена («Zymed») в ТСБ-Т вносили и инкубировали аналогично предыдущему шагу. Ферментативная активность пероксидазы измерялась в присутствии тетраметилбензидина при длине волны 450 нм. Определение ИЛ-8, а также растворимого рецептора ФНО- α р55 в биологических жидкостях человека проводили по описанным ранее методикам [12, 13].

В работе использованы образцы амниотической жидкости 18 беременных женщин, полученные на базе УЗ «Клинического родильного дома Минской области». Возраст пациенток варьировал от 21 до 37 лет. В исследование были включены пациентки, которым проводился амниоцентез во втором триместре беременности по показаниям, перечисленным в Инструкции по пренатальной диагностике врожденной патологии (Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь 23.12.2004 N 288). Пациентки имели в анамнезе в течение данной беременности генитальные и экстрагенитальные воспалительные заболевания: кольпит, цервицит, обострение хронического пиелонефрита, острые респираторные инфекции, что повышало риск внутриутробного инфицирования.

В работе использованы образцы мочи от 63 новорожденных детей с респираторным дистресс-синдромом, родившихся в сроке гестации 28–36 недель и находившихся в отделении интенсивной терапии и реанимации ГУ РНПЦ «Мать и дитя» г. Минска. Было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование новорожденных пациентов и исключены дети с сопутствующей гемолитической болезнью новорожденных или врожденной наследственной патологией. Мочу для лабораторного исследования забирали в 1-е сутки жизни с помощью мочевого приемника. При заборе клинического материала было получено информированное согласие пациента и/или его родителей или опекунов. После сбора образцы биологических жидкостей центрифугировали (400g) и хранили при –20°C.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel, «Статистика 6.0» и GraphPad Prism 6. Результаты представлены в виде Me (Q1–Q2), где Me – ме-

диана, Q1 и Q2 – верхняя и нижняя квартили. Сравнение групп по одному признаку проводили с помощью U-критерия Манн-Уитни для непараметрических данных. Связь между изучаемыми показателями оценивали по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (R). Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

Для того, чтобы установить корреляционные связи растворимого CXCR2 с уровнями провоспалительных факторов при патологии беременности, был проведен анализ содержания рCXCR2 в амниотической жидкости пациенток, которые имели в анамнезе генитальные и экстрагенитальные воспалительные заболевания: кольпит, цервицит, обострение хронического пиелонефрита, острые респираторные инфекции. Уровни рCXCR2 в амниотической жидкости составили Ме 2,79 (2,12 – 4,12) нг/мл и прямо коррелировали с уровнями растворимого р55 ($R=0,78$; $p<0,0001$) и ИЛ-8 ($R=0,51$; $p=0,03$).

Механизмом продукции растворимого CXCR2 является протеолитическая конверсия с поверхности нейтрофилов под воздействием факторов нелигандной природы, таких как ФНО- α) или продуктов бактериального происхождения (липополисахарида *Escherichia coli* (ЛПС) и хемотактического пептида fMet-Leu-Phe (fMLP)) (рис. 1). Примечательно, что разработанный нами «сэндвич»-ИФА обладает повышенной специфичностью к С-концевой аминокислоте лейцин 33 в составе определяемого антигена и, таким образом, выявляя 1–33

форму рCXCR2, подтверждает универсальность механизма протеолитической конверсии под воздействием разнообразных факторов нелигандной природы. В отличие от факторов нелигандной природы, лиганды рецептора CXCR2 α -хемокины CXCL1 и CXCL8 в концентрации 500 и 50 нг/мл вызывают снижение экспрессии CXCR2, которое не связано с появлением рCXCR2 в клеточном супернатанте (рис. 1), что согласуется с описанным механизмом интернализации под действием специфических лигандов, сопровождающейся перераспределением мембранного пула рецепторов внутрь клетки.

Известно, что ВУИ является одной из возможных причин развития респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденных. Прогноз РДС зависит от наличия и степени тяжести сопутствующей патологии. В связи с этим, ранняя идентификация степени выраженности воспалительных изменений при РДС важна для своевременного проведения системы лечебных мероприятий. Нами было проведено исследование по определению уровня рCXCR2 в группах недоношенных новорожденных, родившихся в сроке гестации 28-36 недель, с РДС без подтвержденной инфекционной патологии и с РДС в сочетании с инфекцией (пневмония, ВУИ, сепсис новорожденного в форме септицемии) в течение первых суток после рождения. Для оценки взаимосвязи уровней растворимого CXCR2 с клиническими факторами были проанализированы такие показатели, как длительность респираторной поддержки методами искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и спонтанного дыхания под постоянным положительным дав-

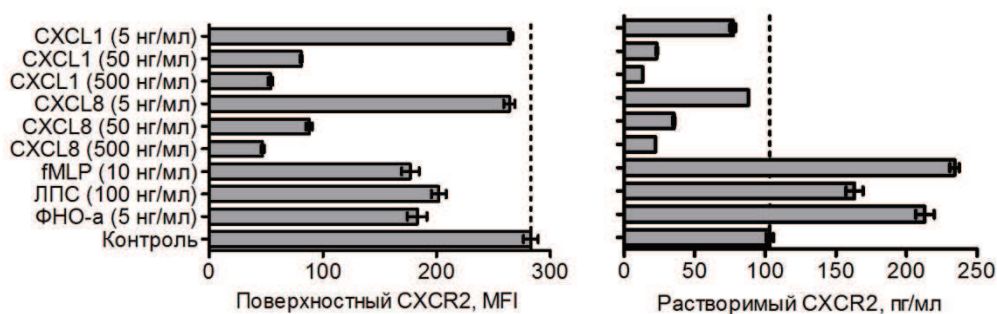


Рисунок 1 – Протеолитическая конверсия рCXCR2 с поверхности очищенных нейтрофилов и выявление образовавшейся 1–33 формы рCXCR2 в супернатантах. Прерывистая линия показывает уровень экспрессии поверхностного CXCR2 или выявление рCXCR2 в контрольных образцах.

Представлены средние значения $\pm$ SD, $n=3$.

лением (Continuous Positive Airway Pressure – CPAP), а также длительность терапии кислородом и антибиотикотерапии. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таким образом, пониженный уровень pCXCR2 в моче новорожденных с РДС свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и ассоциирован с необходимостью пролонгированного лечения в постнатальном периоде.

Для определения прогностической ценности измерения растворимого CXCR2 в моче недоношенных новорожденных мы использовали метод ROC-анализа (Receiver Operating

Characteristic). Было выявлено, что уровень pCXCR2 в моче 6,49 нг/мл является прогностически значимым для РДС, осложненного инфекцией и площадь под ROC-кривой составила достаточно высокое значение (пневмония – AUC=0,84; ВУИ – AUC=0,78; сепсис – AUC=0,88), что свидетельствует о хорошей диагностической эффективности показателя и позволяет рассматривать pCXCR2 в качестве показателя степени выраженности воспалительных изменений у новорожденных с РДС (рис. 2, табл. 2). Следует отметить, что нами не было выявлено корреляционной связи между

Таблица 1 – Зависимость продолжительности лечения недоношенных новорожденных с РДС от уровня растворимого CXCR2 в моче

Показатель	Без инфекции	Пневмония	ВУИ	Сепсис
n	8	25	26	4
pCXCR2, нг/мл	9,8 (4,49–16,79)	2,63 (0,9–6,41)**	4,56 (3,41–6,67)*	2,68 (1,68–3,2)*
Длительность ИВЛ, ч	7,2 (1,02–28,8)	72,0 (4,5–96,00)	13,5 (4,08–24,00)	228,0 (179,4–534,0)**
CPAP, ч	1,5 (0,0–18,75)	72,0 (15,6–228)**	60 (24–174)***	72,0 (12–492)
Кислородотерапия, сут	0,35 (0,1–1,0)	5 (1,75–22,0)**	5 (1,0–7,0)*	14,0 (11,0–15,00)*
Антибиотикотерапия, сут	22,5 (21,0–32,25)	41,0 (30,0–51,5)**	32,5 (22,5–43,25)	25,5 (15,25–68,75)

Примечание. * – статистически значимые различия по сравнению с группой РДС без инфекции: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$; приведены (Me (Q1–Q2)).

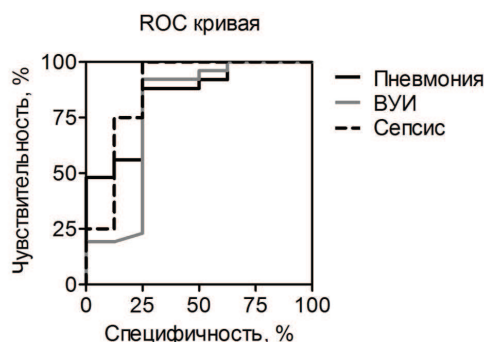


Рисунок 2 – ROC-кривые тестовых переменных (уровень растворимого CXCR2 в моче недоношенных новорожденных с РДС и наличие инфекции).

Таблица 2 – Площадь под кривой, пределы тестовых переменных и 95% доверительный интервал при проведении ROC-анализа

Группа	AUC	95% доверительный интервал		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Пневмония	0,84	0,68	1	0,004
ВУИ	0,78	0,54	1	0,02
Сепсис	0,88	0,67	1	0,042

уровнями рCXCR2 и уровнем нейтрофилов крови новорожденных ($R=0,118$; $p=0,357$).

Обсуждение

В нашем исследовании уровни рCXCR2 в амниотической жидкости при патологии беременности прямо коррелировали с уровнями растворимого р55, что может свидетельствовать о продукции рCXCR2 нейтрофилами в ответ на ФНО- α , концентрация которого повышается при инфекции. Интересно, что рCXCR2 выявляется в образцах амниотической жидкости с концентрацией ИЛ-8 более 50 нг/мл, которая, по нашим данным, способна вызвать интернализацию поверхностного CXCR2 *in vitro*, что может свидетельствовать о доминировании процесса протеолитической конверсии над интернализацией *in vivo* в месте воспаления. Протеолитическая конверсия, в отличие от интернализации, является необратимым процессом и может приводить к полной остановке нейтрофила, мигрировавшего из периферического пула в участок проникновения патогена.

В свою очередь, ВУИ может приводить к развитию дыхательной недостаточности у новорожденных. В настоящее время многие клиникopatологические черты РДС связывают с особенностями течения воспалительного ответа: исследования бронхоальвеолярной жидкости новорожденных с РДС показали повышенную продукцию лейкоцитарных протеаз, ФНО- α и ИЛ-8 [14-17]. Можно предположить, что, как и при описанном нами ранее остром перитоните [3], сопровождающемся уменьшением концентрации рCXCR2 в моче и возрастанием концентрации рCXCR2 в перитонеальной жидкости, сниженная концентрация рCXCR2 в моче новорожденных с РДС является неблагоприятным фактором прогноза, ассоциирована с необходимостью пролонгированного лечения и свидетельствует о протекании неконтролируемого воспалительного процесса с накоплением рCXCR2 в тканях.

Заключение

Растворимый CXCR2 впервые обнаружен в амниотической жидкости при патологии беременности, где его уровни прямо коррелируют с уровнями растворимого р55 и ИЛ-

8. Уровни рCXCR2 в моче новорожденных в течение первых суток после рождения достоверно понижены в группах пациентов с РДС и инфекцией в сравнении с группой новорожденных с РДС без доказанной инфекционной патологии, что может отражать степень выраженности воспалительных изменений при РДС и являться сигналом для раннего начала лечебных мероприятий. Таким образом, полученные результаты обосновывают проведение дальнейших исследований, которые позволят разработать конкретные рекомендации по использованию «сэндвич»-ИФА для выявления рCXCR2 в качестве диагностического метода в клинической практике.

Информация об источнике поддержки в виде грантов: Тема «Оптимизация лечебно-диагностического процесса при патологии беременных и новорожденных с перинатальной гипоксией на основании исследования маркеров системного воспаления и оксидативного стресса» (2010-2012 гг., № ГР 20100994, зарегистрировано в Государственном реестре НИОК(Т) Р 17.05.2010 г.).

Литература

1. Baggiolini, M. Chemokines in pathology and medicine / M. Baggiolini // J. Intern. Med. – 2001 Aug. – Vol. 250, N 2. – P. 91–104.
2. Phagocytosing neutrophils down-regulate the expression of chemokine receptors CXCR1 and CXCR2 / T. Doroshenko [et al.] // Blood. – 2002 Oct. – Vol. 100, N 7. – P. 2668–2671.
3. Выявление и иммунохимическая характеристика растворимой формы рецептора CXCR2 интерлейкина-8 человека / С. Т. Акалович [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2008. – Т. 52, № 6. – С. 87–92.
4. Роль металлопротеиназ в регуляции экспрессии рецептора интерлейкина-8 CXCR2 на нейтрофилах человека / Ю. В. Котлинская [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2011. – Т. 55, № 3. – С. 83–87.
5. Биохимическая характеристика растворимой формы рецептора CXCR2 интерлейкина-8 человека / К. В. Котлинский [и др.] // Весці НАН Беларусі. Сер. біял. навук. – 2009. – № 2. – С. 85–89.
6. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia / B. H. Yoon [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1997 Oct. – Vol. 177, N 4. – P. 825–830.
7. The fetal inflammatory response syndrome / R. Gomez [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1998 Jul. – Vol. 179, N 1. – P. 194–202.
8. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia / B. H.

- Yoon [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999 Oct. – Vol. 181, N 4. – P. 773–779.
9. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops / K. L. Watterberg [et al.] // Pediatrics. – 1996 Feb. – Vol. 97, N 2. – P. 210–215.
10. Tumor necrosis factor (TNF)-dependent shedding of the p55 TNF receptor in a baboon model of bacteremia / H. Redl [et al.] // Infect. Immun. – 1995 Jan. – Vol. 63, N 1. – P. 297–300.
11. Soluble tumor necrosis factor receptors in maternal plasma and second-trimester amniotic fluid / M. J. Kupferminc [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1995 Sep. – Vol. 173, N 3, pt. 1. – P. 900–905.
12. A monoclonal antibody and an enzyme immunoassay for human Ala-IL-8(77) / N. N. Nashkevich [et al.] // J. Immunol. Methods. – 2002 Dec. – Vol. 270, N 1. – P. 37–51.
13. Иммуноферментный метод определения растворимого P55 рецептора ФНО человека / Н. В. Петёвка [и др.] // Клиническая аллергология и иммунология. Иммунодиагностика и иммунореабилитация : тр. 2-й Междунар. конф. и 1-го съезда БААКИ. – Минск ; Витебск, 1998. – С. 193–195.
14. Elastase and alpha 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. Role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia / T. A. Merritt [et al.] // J. Clin. Invest. – 1983 Aug. – Vol. 72, N 2. – P. 656–666.
15. Neonatal lung neutrophils and elastase/proteinase inhibitor imbalance / B. E. Ogden [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. – 1984 Nov. – Vol. 130, N 5. – P. 817–821.
16. Mucosal tumor necrosis factor-alpha production and extensive disruption of sulfated glycosaminoglycans begin within hours of birth in neonatal respiratory distress syndrome / S. H. Murch [et al.] // Pediatr. Res. – 1996 Sep. – Vol. 40, N 3. – P. 484–489.
17. Increase in interleukin-8 and soluble intercellular adhesion molecule-1 in bronchoalveolar lavage fluid from premature infants who develop chronic lung disease / S. Kotecha [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 1995 Mar. – Vol. 72, N 2. – P. F90–96.

Поступила 02.10.2015 г.

Принята в печать 11.12.2015 г.

References

1. Baggiolini M. Chemokines in pathology and medicine. J Intern Med. 2001 Aug;250(2):91-104.
2. Doroshenko T, Chaly Y, Savitskiy V, Maslakova O, Portyanko A, Gorudko I, Voitenok NN. Phagocytosing neutrophils down-regulate the expression of chemokine receptors CXCR1 and CXCR2. Blood. 2002 Oct;100(7):2668-71.
3. Kotlinskiy KV, Doroshenko TM, Kotlinskaya YuV, Kirkovskiy LV, Sholukh AM, Chalyy YuV, Voytenok NN. Vyiavlenie i immunokhimicheskaya kharakteristika rastvorimoi formy retseptora CXCR2 interleikina-8 cheloveka [Identification and immunochemical characteristic of a soluble form of a receptor of CXCR2 interleykina-8 person]. Dokl Nats Akad Nauk Belarusi. 2008;52(6):87-92.
4. Kotlinskaya YuV, Kotlinskiy KV, Doroshenko TM, Akalovich ST, Voytenok NN. Rol' metalloproteinaz v reguliatsii ekspressii retseptora interleikina-8 CXCR2 na neutrofilakh cheloveka [A role of metalproteinases in a regulation of an expression of a receptor interleykina-8 CXCR2 on neutrophils of the person]. Dokl Nats Akad Nauk Belarusi. 2011;55(3):83-7.
5. Kotlinskiy KV, Kotlinskaya YuV, Sholukh AM, Akalovich ST, Doroshenko TM, Chalyy YuV, Voytenok NN. Biokhimicheskaya kharakteristika rastvorimoi formy retseptora CXCR2 interleikina-8 cheloveka [Biochemical characteristic of a soluble form of a receptor of CXCR2 interleykina-8 person]. Vestsi NAN Belarusi Ser Biial Navuk. 2009;(2):85-9.
6. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F, Kim BI. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. Am J Obstet Gynecol. 1997 Oct;177(4):825-30.
7. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazon M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. Am J Obstet Gynecol. 1998 Jul;179(1):194-202.
8. Yoon BH, Romero R, Kim KS, Park JS, Ki SH, Kim BI, Jun JK. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. Am J Obstet Gynecol. 1999 Oct;181(4):773-9.
9. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. Pediatrics. 1996 Feb;97(2):210-5.
10. Redl H, Schlag G, Adolf GR, Natmessnig B, Davies J. Tumor necrosis factor (TNF)-dependent shedding of the p55 TNF receptor in a baboon model of bacteremia. Infect Immun. 1995 Jan;63(1):297-300.
11. Kupferminc MJ, Peaceman AM, Aderka D, Wallach D, Peyser MR, Lessing JB, Socol ML. Soluble tumor necrosis factor receptors in maternal plasma and second-trimester amniotic fluid. Am J Obstet Gynecol. 1995 Sep;173(3 Pt 1):900-5.
12. Nashkevich NN, Akalovich S, Louneva N, Heavner GA, Voitenok NN. A monoclonal antibody and an enzyme immunoassay for human Ala-IL-8(77). J Immunol Methods. 2002 Dec;270(1):37-51.
13. Petevka NV, Nashkevich NN, Tikhonov II, Kolesnikova TS, Koleda ST, Butenko SS, Doroshenko TM, Voytenok NN. Immuofermentnyi metod opredeleniia rastvorimogo R55 retseptora FNO cheloveka [Immunoenzymatic method of definition of soluble P55 of a receptor TNF of the person]. V: Klinicheskaya allergologiya i immunologiya. Immunodiagnostika i immunoreabilitatsiya: tr 2-i Mezhdunar konf i 1-go

- s"ezda BAAKI. Minsk, RB; Vitebsk, RB; 1998. P. 193–5.
14. Merritt TA, Cochrane CG, Holcomb K, Bohl B, Hallman M, Strayer D, Edwards DK 3rd, Gluck L. Elastase and alpha 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. Role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. J Clin Invest. 1983 Aug;72(2):656-66.
 15. Ogden BE, Murphy SA, Saunders GC, Pathak D, Johnson JD. Neonatal lung neutrophils and elastase/proteinase inhibitor imbalance. Am Rev Respir Dis. 1984 Nov;130(5):817-21.
 16. Murch SH, Costeloe K, Klein NJ, Rees H, McIntosh N, Keeling JW, MacDonald TT. Mucosal tumor necrosis factor-alpha production and extensive disruption of sulfated glycosaminoglycans begin within hours of birth in neonatal respiratory distress syndrome. Pediatr Res. 1996 Sep;40(3):484-9.
 17. Kotecha S, Chan B, Azam N, Silverman M, Shaw RJ. Increase in interleukin-8 and soluble intercellular adhesion molecule-1 in bronchoalveolar lavage fluid from premature infants who develop chronic lung disease. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1995 Mar;72(2):F90-6.

Received 02.10.2015

Accept 11.12.2015

Сведения об авторах:

Котлинская Ю.В. – аспирант ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», г.Минск, Республика Беларусь;
 Крастелёва И.М. – к.м.н., доцент кафедры неонатологии и медицинской генетики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г.Минск, Республика Беларусь;
 Устинович Ю.А. – к.м.н., доцент кафедры неонатологии и медицинской генетики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г.Минск, Республика Беларусь;
 Шилкина Е.В. – к.м.н., ведущий лаборант кафедры акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г.Минск, Республика Беларусь;
 Шишко Г.А. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неонатологии и медицинской генетики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г.Минск, Республика Беларусь;
 Войтенко Н.Н. – д.м.н., Фонд молекулярной гематологии и иммунологии, г.Москва, Российская Федерация.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220013, г. Минск, ул. П.Бровки, 3, корп. 3, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кафедра неонатологии и медицинской генетики. E-mail: shumaher33@gmail.com – Крастелёва Ирина Михайловна.

© ЯСКЕВИЧ В.В., МАРОЧКОВ А.В., 2015

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ СЕКТОРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.В. ЯСКЕВИЧ*, А.В. МАРОЧКОВ**

*УЗ «Бобруйский межрайонный онкологический диспансер», г.Бобруйск, Республика Беларусь

**УЗ «Могилевская областная больница», г.Могилев, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №6. – С. 78-83.

THE POSSIBILITIES OF THE USE OF PARAVERTEBRAL BLOCKADE ON THE PERFORMANCE OF THE SECTORIAL RESECTION OF THE BREAST

V.V. YASKEVICH*, A.V. MAROCHKOV**

*Public Health Establishment «Bobruisk Inter-District Oncologic Dispensary», Bobruisk, Republic of Belarus

**Public Health Establishment «Mogilev Regional Hospital», Mogilev, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(6):78-83

Резюме.

Цель – исследовать эффективность и безопасность паравертебральной блокады (ПВБ) для обеспечения секторальной резекции молочной железы в зависимости от количества блокируемых спинномозговых нервов, и использования малых доз местных анестетиков.

Материал и методы. В ходе исследования проведен анализ 21 случая лечения у 18-и женщин и 3-х мужчин. Нами проводилась паравертебральная блокада на разных уровнях с Th1 по Th6, под ультразвуковым наведением методом «out of plane» (вне плоскости датчика).

В 4 из 21 случая нами проведена блокада трех спинномозговых нервов на уровне Th3, Th4, Th5. В 15 случаях блокаду производили на 5 уровнях: Th2, Th3, Th4, Th5, Th6. В 2 случаях производили блокаду на 6 уровнях: с Th1 по Th6.

Результаты. При секторальной резекции молочной железы ПВБ трех спинномозговых нервов на уровнях с Th3 по Th5 явно недостаточна, также недостаточной является блокада пяти спинномозговых нервов с Th2 по Th6.

Заключение. Для обеспечения малых оперативных вмешательств на молочной железе посредством только ПВБ необходимо увеличить количество блокируемых нервов до 3-4 нервов проксимальнее и 3-4 нервов дистальнее требуемого уровня (Th1 – Th7). Применение малых объемов и количества местных анестетиков при ПВБ обеспечивает безопасность анестезии при операциях на молочной железе. Необходимо дальнейшее исследование возможностей применения ПВБ в грудном отделе для обеспечения эффективного обезболивания операций на молочной железе.

Ключевые слова: паравертебральная блокада, секторальная резекция, молочная железа.

Abstract.

Objectives. To investigate the efficiency and safety of paravertebral blockade (PVB) for the ensurance of the sectorial resection of the mammary gland depending on the number of blocked cerebrospinal nerves, and the use of small doses of local anesthetics.

Material and methods. The analysis of 21 cases of treatment in 18 women and 3 men was made during the investigation. We performed paravertebral blockade at different levels from Th1 to Th6, under ultrasonic guidance using the «out of plane» techniques. In 4 out of 21 cases we conducted the blockade of the three cerebrospinal nerves at the level of Th3, Th4, Th5. In 15 cases the blockade was performed at 5 levels: Th2, Th3, Th4, Th5, Th6. In 2 cases the blockade was produced at 6 levels: from Th1 to Th6.

Results. The PVB of three cerebrospinal nerves at the levels from Th3 to Th5 during sectorial resection of the breast is obviously insufficient as well as the blockade of five cerebrospinal nerves from Th2 to Th6.

Conclusions. It is necessary to increase the number of blocked nerves up to 3-4 ones located more proximally and 3-4 nerves located more distally than the required level (Th1 – Th7 segments) for using only PVB during minor surgical interventions on the breast. The usage of small volumes and quantities of local anesthetics during PVB provides the safety of anaesthesia in breast surgery. Further study of the possibilities of the application of PVB in the thoracic region is necessary to ensure effective pain relief during breast surgeries.

Key words: paravertebral blockade, sectorial resection, breast.

Первичная и вторичная профилактика рака молочной железы является приоритетным направлением в онкологии. Для лечения пациенток с предраковыми заболеваниями и доброкачественными опухолями молочной железы широко применяют секторальную резекцию молочной железы [1].

Для обезболивания при выполнении секторальной резекции молочной железы чаще всего применяют инфильтрационную анестезию, которую выполняют непосредственно в области операции. Однако введение местного анестетика в ткани молочной железы может приводить к неполной анестезии, а также к изменению анатомических взаимоотношений тканей молочной железы. К недостаткам такого обезболивания относится и введение больших объемов местного анестетика (40-120 мл) [2].

Альтернативой инфильтрационной анестезии может быть блокада спинномозговых нервов в паравертебральном пространстве.

Однако многие авторы отмечают, что применение изолированной паравертебральной блокады (ПВБ) недостаточно эффективно. Например, признанный авторитет в регионарной анестезии James P. Rathmell, анализируя опыт применения ПВБ, констатировал, что «эта блокада редко бывает достаточной для надежной анестезии при любой простой, даже короткой процедуре» [2]. В то же самое время, James P. Rathmell отмечает положительные эффекты блокады при комбинированном её применении с общей анестезией.

Анализ имеющихся литературных данных показал, что нет единого мнения о количестве спинномозговых нервов, которые необходимо блокировать для обеспечения эффективного обезболивания при хирургических вмешательствах на грудной клетке. Блокада одного-единственного нерва в грудном отделе, ввиду перекрестной иннервации, неэффективна [3]. M. Malroy et al. отмечают необходимость блокады, для обеспечения эффективного обезболивания, нескольких спин-

номозговых нервов: на один уровень проксимальнее и один - дистальнее в дополнении к требуемым уровням блокады [4].

Другие исследователи отмечают, что для обезболивания операций на молочной железе блокировать три нерва недостаточно, а необходима блокада спинномозговых нервов на два сегмента проксимальнее и два сегмента дистальнее к требуемому уровню блока [5].

До настоящего времени оптимальное число блокируемых сегментов для эффективного обезболивания при операциях на молочной железе не установлено.

Кроме того, при проведении блокады нескольких спинномозговых нервов общее количество анестетика увеличивается и может быть достаточно большим, что увеличивает риск общей системной токсичности применяемых препаратов [6].

Цель – исследовать эффективность и безопасность паравертебральной блокады для обеспечения секторальной резекции молочной железы в зависимости от количества блокируемых спинномозговых нервов и использования малых доз местных анестетиков.

Материал и методы

Исследование проведено за период времени с 09.12.2014 г. по 01.08.2015 г. в УЗ «Бобруйский межрайонный онкологический диспансер». На исследование было получено разрешение Комитета по этике УЗ «Бобруйский межрайонный онкологический диспансер» (протокол от 01.10.2014 №2). При выполнении работы у каждого пациента получено информированное согласие на проведение анестезиологического пособия. Всем пациентам было показано хирургическое вмешательство в объеме секторальной резекции молочной железы.

Критерии включения пациентов в исследование: показания к оперативному вмешательству, требующие анестезиологического обеспечения; наличие письменного информи-

рованного согласия пациента о виде обезболивания и возможных осложнениях анестезии.

Критерии исключения: отказ пациента от предложенного вида обезболивания, аллергические реакции в анамнезе на используемые препараты, инфекционные поражения кожи в месте проведения блокады, невозможность сотрудничать с пациентом.

В исследовании принял участие 21 человек. Проведен анализ 21 случая лечения у 18-и женщин и 3-х мужчин. Возраст пациентов составил от 20 до 78 ($56,9 \pm 13,6$) лет. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов

Критерии оценки (n=21)	М	б
Возраст, лет	56,9	13,6
Масса, кг	81,5	14,8
Рост, см	163,5	10,2
Индекс массы тела, кг/м ²	30,6	5,1
Соотношение по полу (жен/муж)	18/3	
Физический статус по ASA 1-2/3-4	18/3	
Анестезиологический риск по AAA 1-2/3-4	18/3	

В качестве премедикации 15 пациентов накануне вечером (22:00) и утром (07:00) в день операции получали энтерально зопиклон по 7,5 мг. Шесть пациентов зопиклон не получали, так как поступили в стационар в день операции. За 20-30 минут до начала анестезии всем пациентам внутримышечно вводили атропин 0,5 мг и димедрол 10 мг.

При поступлении пациентов в операционную устанавливали периферический венозный катетер, подключали систему мониторингирования пациента «Интеграл» (ОАО «Интеграл», Республика Беларусь).

Техника блокады спинномозговых нервов в грудном отделе малыми дозами местного анестетика заключалась в следующем. Положение пациента — сидя на операционном столе. Обработка кожи раствором антисептика. Для обработки кожи применяли «Септоцид-синерджи» (ЗАО «БелАсептика», Республика Беларусь) согласно инструкции по применению. Для обезболивания кожи проводили инфильтрацию 1% раствором лидокаина в общем объеме от 6 до 8 мл по линии на 2,5 см латеральнее от остистых от-

ростков позвонков на стороне блокады. Для верификации положения иглы и контроля за введением анестетика применяли ультразвуковую визуализацию аппаратом «HITACHI EUB-405» (Hitachi Medical Corp., Japan) с использованием линейного датчика 7,5 МГц. Для блокады применяли иглы типа «Quinke» 22-23G (Greatcare Medical Instruments Co., Ltd. China). После верификации на мониторе сонографической картины паравертебрального пространства на требуемых уровнях с Th1 по Th6, под ультразвуковым наведением методом «out of plane» (вне плоскости дат-

чика), вводили инъекционную иглу в ткани до достижения кончиком иглы паравертебрального пространства на требуемом уровне. Затем, после выполнения аспирационной пробы, вводили тест-дозу в объеме 0,5 мл местного анестетика, с ультразвуковым контролем за распространением анестетика, а далее, после проведения аспирационной пробы повторно, вводили еще 1,0 мл местного анестетика (в 4 случаях вводили 1,5 мл местного анестетика).

В качестве местного анестетика использовали у 19 пациентов 2% раствор лидокаина (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь), в 2 случаях применяли 0,75% раствор ропивакаина (Фрезениус Каби Нордж АС, Норвегия).

Оптимальное положение инъекционной иглы в паравертебральном пространстве для введения анестетика в расчетном объеме и количестве определяли: а) по ультразвуковой визуализации кончика иглы в паравертебральном пространстве; б) распространению местного анестетика в тканях под ультразвуковым контролем в реальном времени; в) смещению

мягких тканей во время введения местного анестетика.

После выполнения блокады производили оценку сенсорного блока методом «pin prick» (касание иглой) на стороне блокады. Для оценки сенсорного блока использовали следующую шкалу: «++» - полный сенсорный блок (анестезия); «+» - неполный сенсорный блок (пациент не может дифференцировать тип раздражителя) и гипоалгезия (снижение болевой чувствительности); «-» - кожная чувствительность сохранена в полном объеме.

Во время анестезии и оперативного вмешательства проводили непрерывный интраоперационный мониторинг: контролировали неинвазивное АД, ЭКГ, ЧСС, пульсоксиметрию. Полученные данные регистрировали в «Протоколе анестезии и мониторинга» с интервалом в 5 минут.

Критерием для использования местной инфильтрационной анестезии в дополнение к ПВБ было: а) отсутствие сенсорного блока после проведенной ПВБ; б) неполный сенсорный блок с преобладанием гипоалгезии; в) жалобы пациента на дискомфорт или на болевые ощущения при выполнении операции.

Для статистической обработки полученных данных применяли методы описательной статистики с вычислением среднего арифметического (M), среднего квадратичного отклонения (σ).

Результаты

В 4 из 21 случая нами проведена блокада трех спинномозговых нервов на уровне Th3, Th4, Th5. Для блокады использовался 2% раствор лидокаина по 2 мл на каждый блокируемый уровень (общее количество лидокаина для ПВБ в этих случаях составило по 120 мг). В 2 случаях блокада не наступила, чувствительность сохранена на всех участках молочной железы. В 2 других случаях отмечено изменение сенсорной чувствительности в области оперативного вмешательства с развитием алгезии и гипоалгезии. Во всех 4 случаях потребовалось дополнительное применение инфильтрационной анестезии, для которой оперировавший хирург применял 0,5% раствор новокаина от 10 до 100 мл.

В 15 случаях блокаду производили на 5 уровнях: Th2, Th3, Th4, Th5, Th6. Для блокады

использовали 2% раствор лидокаина. Из этих 15 пациентов: в 3 случаях применяли 2 мл на каждый уровень (общее количество лидокаина для ПВБ составило по 200 мг), а в 12 случаях применяли 1,5 мл на каждый уровень (общее количество лидокаина для ПВБ составило по 150 мг).

Во всех 15 случаях имело место снижение болевой чувствительности в зоне операции различной степени выраженности: от анестезии до гипоалгезии. В 1 случае достигнута полная сенсорная блокада болевой чувствительности в виде анестезии. Операция выполнена только в условиях проведенной паравerteбральной блокады, дополнительного применения инфильтрационной анестезии не требовалось. В остальных 14 случаях, где проведена блокада спинномозговых нервов с Th2 по Th6, потребовалось дополнительное использование инфильтрационной анестезии. Применяли 0,5% раствор новокаина от 10 до 70 мл.

Время наступления блокады при применении лидокаина составило $27,2 \pm 11,2$ мин.

В 2 случаях производили блокаду на 6 уровнях: с Th1 по Th6. На каждый уровень вводили 1,5 мл 0,75% раствора ропивакаина (общее количество ропивакаина 56,25 мг). В 1 случае через 17 минут отмечено появление сенсорного блока в виде алгезии, однако при проведении операции потребовалась дополнительная местная инфильтрация 10 мл 0,5% раствора новокаина. Еще в одном случае через 30 минут отмечено «мозаичное» [7] снижение болевой чувствительности в зоне операции до появления алгезии: участки алгезии чередовались с участками сохраненной болевой чувствительности без какой-либо упорядоченности. Дополнительно потребовалась местная инфильтрация 40 мл 0,5% раствора новокаина.

Полученные результаты ПВБ и время операции представлены в таблице 2.

Всем пациентам в первые сутки после операции выполнено рентгенологическое исследование органов грудной клетки для исключения пневмоторакса. Во всех случаях пневмоторакс исключен. Также не было отмечено каких-либо других осложнений ПВБ.

Обсуждение

Уменьшение объема и дозы местных анестетиков привело к тому, что у данных паци-

Таблица 2 – Результаты паравертебральной блокады и время операции

Оцениваемые параметры	М	σ
Время, затраченное на проведение ПВБ, мин	16,9	5,6
Время начала блока (лидокаин, n=19), мин	27,2	11,2
Время начала блока (ропивакаин, n=2), мин	23,5	9,2
Длительность операции, мин	19,5	7,6
Количество 0,5% новокаина, мл	40,2	27,2

ентов не отмечено случаев системной токсичности. Но в литературе имеются достоверные данные, что абсорбция местных анестетиков имеет различную скорость при проведении регионарных блокад в разных анатомических областях. Так, А.М. Овечкин с соавт. приводит в своей работе данные о том, что при ПВБ скорость абсорбции местных анестетиков в системную циркуляцию одна из самых высоких, по сравнению с блокадами в других анатомических областях [8]. Выполнение паравертебральной блокады спинномозговых нервов сопряжено с увеличенной и быстрой абсорбцией местного анестетика, что повышает риск развития системного токсического действия местного анестетика [9].

При секторальной резекции молочной железы ПВБ трех спинномозговых нервов на уровнях с Th3 по Th5 явно недостаточна, также недостаточной является блокада пяти спинномозговых нервов с Th2 по Th6. Эти данные в литературе отсутствуют. Наши данные подтверждают, что для обеспечения малых оперативных вмешательств на молочной железе посредством только ПВБ необходимо увеличить количество блокируемых нервов до 3-4 нервов проксимальнее и 3-4 нервов дистальнее требуемого уровня (Th1 – Th7). Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Мы связываем развитие «мозаичного» блока с тем, что анатомы давно обосновали существование грудного сплетения [10] по аналогии с шейным, плечевым, поясничным и крестцовым сплетениями. Грудное сплетение заполняет логический «пробел» между плечевым и поясничным сплетениями. Однако анатомические исследования не дали окончательного ответа на вопрос об особенностях афферентной иннервации, осуществляемой посредством грудного сплетения. В клинической анатомии Grey's [11] нет данных о структуре грудного сплетения и сам термин «груд-

ное сплетение» необоснованно не используется.

Заключение

1. Полная блокада всех видов чувствительности: болевой, тактильной, температурной в области операции при секторальной резекции молочной железы была получена в 1 случае из 21 ПВБ, что составило 4,8%. Для эффективной анестезии использовалась блокада спинномозговых нервов с Th2 по Th6. Необходимо дальнейшее исследование возможностей применения ПВБ в грудном отделе для обеспечения эффективного обезболивания операций на молочной железе.

2. Применение малых объемов и количества местных анестетиков при ПВБ обеспечило безопасность анестезии при операциях на молочной железе.

Литература

1. Клинико-анатомическое обоснование операций на грудной стенке, молочной железе, плевре и лёгких : учеб. пособие для студентов мед. вузов / В. Д. Иванова [и др.]. - Самара : ОФОРТ ; СамГМУ, 2003. - 130 с.
2. Рафмелл, Д. П. Регионарная анестезия: самое необходимое в анестезиологии / Д. П. Рафмелл, Д. М. Нил, К. М. Вискоуми. - Москва : МЕДпресс, 2007. - 272 с.
3. Овечкин, А. М. Клиническая патофизиология и анатомия острой боли / А. М. Овечкин // Регионар. анестезия и лечение острой боли. - 2012. - Т. 6, № 1. - С. 32-40.
4. Малрой, М. Местная анестезия : ил. практ. рук. / М. Малрой. - Москва : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. - 301 с.
5. Калашников, Р. Н. Практическое пособие по оперативной хирургии для анестезиологов и реаниматологов : учеб. пособие / Р. Н. Калашников, Э. В. Недашковский, А. Я. Журавлев ; Арханг. мед. акад. - 3-е изд., испр. и доп. - Архангельск : Изд-во АГМА, 1999. - 312 с.
6. Регионарная блокада плечевого сплетения межлестничным доступом с использованием минимальных доз местного анестетика / А. В. Брухнов [и др.] // Но-

вости хирургии. - 2014. - Т. 22, № 6. - С. 715-720.

7. Канус, И. И. Основы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии: вопросы, задачи и ответы : учеб. пособие / И. И. Канус. - Минск : ЭКО Перспектива, 2008. - 308 с.
8. Овечкин, А. М. Клиническая фармакология местных анестетиков / А. М. Овечкин, С. А. Осипов // Регионар. анестезия и лечение боли : темат. сб. - Москва ; Тверь : Триада, 2004. - С. 23-34.
9. Fentanyl and clonidine as adjunctive analgesics with levobupivacaine in paravertebral analgesia for breast surgery / C. L. Burlacu [et al.] // J. Anesthesia. - 2006 Oct. - Vol. 61, N 10. - P. 932-937.
10. Лобко, П. И. Имеют ли место строго сегментарные связи периферических нервов и внутренних органов с центральной нервной системой? / П. И. Лобко, А. Р. Ромбальская // Здоровоохранение. - 2011. - № 5. - С. 46-51.
11. Mancall, E. L. Gray's clinical neuroanatomy : the anatomic basis for clinical neuroscience / E. L. Mancall, D. G. Brock, H. Gray. - Philadelphia : Elsevier/Saunders, 2011. - 433 p.

Поступила 20.10.2015 г.

Принята в печать 11.12.2015 г.

References

1. Ivanova VD, Yaremin BI, Kolsanov AV, Alkhimovich VL. Kliniko-anatomicheskoe obosnovanie operatsii na grudnoi stenke, molochnoi zheleze, plevre i legkikh [Kliniko-anatomicheskoy justification of operations on a thoracic wall, a mammary gland, a pleura and lungs]: ucheb posobie dlia studentov med vuzov. Samara, RF: OFORT, SamGMU; 2003.
2. Rafmell DP, Nil DM, Viskoumi KM. Regionarnaia anestezia: samoe neobkhodimoe v anesteziiologii [Regional anesthesia: the most necessary in anesthesiology]. Moscow, RF: MEDpress; 2007.
3. Ovechkin AM. Klinicheskaya patofiziologiya i anatomiya ostroi boli [Clinical pathophysiology and anatomy of an acute pain]. Regionar anestezia i lechenie ostroi boli. 2012;6(1):32-40.
4. Malroy M. Mestnaia anestezia [Local anaesthesia]: il prakt ruk. Moscow, RF: BINOM Laboratoriia znaniy; 2003.
5. Kalashnikov RN, Nedashkovskiy EV, Zhuravlev AY. Arkhang med akad. Prakticheskoe posobie po operativnoi khirurgii dlia anestezilogov i reanimatologov [Practical grant on operational surgery for anesthesiologists and resuscitators]: ucheb posobie. 3-e izd ispr i dop. Arkhangelsk, RF: Izd-vo AGMA; 1999.
6. Brukhnov AV, Pecherskiy VG, Marochkov AV, Kokhan ZV. Regionarnaia blokada plechevogo spletenia mezhestnichnym dostupom s ispol'zovaniem minimal'nykh doz mestnogo anestetika [Regional blockade of a humeral plexus interscalene access with use of the minimum doses of local anesthetic]. Novosti khirurgii. 2014;22(6):715-20.
7. Kanus II. Osnovy anesteziiologii, reanimatologii i intensivnoi terapii: voprosy, zadachi i otvety [Fundamentals of anesthesiology, reanimatology and intensive care: questions, tasks and answers]: ucheb posobie. Minsk, RB: EKO Perspektiva; 2008.
8. Ovechkin AM, Osipov SA. Klinicheskaya farmakologiya mestnykh anestetikov [Clinical pharmacology of local anesthetics]. V: Regionar anestezia i lechenie boli: temat sb. Moscow, Tver, RF: Triada; 2004. P. 23-34.
9. Burlacu CL, Frizelle HP, Moriarty DC, Buggy DJ. Fentanyl and clonidine as adjunctive analgesics with levobupivacaine in paravertebral analgesia for breast surgery. Anaesthesia. 2006 Oct;61(10):932-7.
10. Lobko PI, Rombalskaya AR. Imeiut li mesto strogo segmentarnye svyazi perifericheskikh nervov i vnutrennikh organov s tsentral'noi nervnoi sistemoi? [Whether strictly segmentary communications of peripheric nerves and internals with the central nervous system take place?] Zdravookhranenie. 2011;(5):46-51.
11. Mancall EL, Brock DG, Gray H. Gray's clinical neuroanatomy: the anatomic basis for clinical neuroscience. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2011.

Received 20.10.2015

Accept 11.12.2015

Сведения об авторах:

Яскевич В.В. – врач-анестезиолог-реаниматолог УЗ «Бобруйский межрайонный онкологический диспансер»;

Марочков А.В. – д.м.н., профессор, заведующий отделением анестезиологии и реанимации УЗ «Могилевская областная больница».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 213825, Могилевская область, г. Бобруйск, пер. Сосновый, 40, УЗ «Бобруйский межрайонный онкологический диспансер». Тел.моб.: +375 (29) 601-94-21, e-mail: varera@tut.by – Яскевич Валерий Викторович.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

РОЛЬ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРОВ АНГИОГЕНЕЗА В ПРОГНОЗЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Т.Т. ШТАБИНСКАЯ*, М. БОДНАР**, С.А. ЛЯЛИКОВ*, В.А. БАСИНСКИЙ*, А. МАРШАЛЭК**

*УО «Гродненский государственный медицинский университет», г.Гродно, Республика Беларусь

**Collegium Medicum в Быдгоще, университет им Н. Коперника, г. Торун, Польша

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №6. – С. 84-92.

THE ROLE OF THE LEVEL OF ANGIOGENESIS MARKERS EXPRESSION IN PROGNOSTICATING THE EFFECTIVENESS OF POSTOPERATIVE CHEMOTHERAPY FOR COLORECTAL CANCER

T.T. SHTABINSKAYA*, M. BODNAR**, S.A. LYALIKOV*, V.A. BASINSKY*, A. MARSHALEK**

*Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Republic of Belarus

**Collegium Medicum in Bydgoszcz, the University named after N.Kopernik, Poland

Vestnik VGMU. 2015;14(6):84-92.

Резюме.

Цель – определить значение уровня экспрессии некоторых маркеров ангиогенеза в прогнозе эффективности послеоперационной адъювантной химиотерапии колоректального рака.

Материал и методы. Проведен клинико-морфологический анализ 72 случаев колоректального рака, удаленного в период с 2001 по 2011 гг. в Гродненском областном онкологическом диспансере (Беларусь). Исследуемые случаи были разделены на 2 группы. В 1 группу включены 22 пациента, получавших химиотерапию после резекции толстой кишки с опухолью. Во вторую – 50 пациентов без химиотерапии. Иммуногистохимическое исследование выполнено в лаборатории Collegium Medicum им. Л. Рыдыгера в Быдгоще (Польша) с использованием мышиных моноклональных антител к MMP-2, VEGF, CD 105, кроличьих поликлональных антител к Erk2, iNOS, NRP1, TGF- β , MMP-9. Экспрессия маркеров оценивалась количественно при помощи компьютерной программы Aperio Image Scope_v9.1.19.1567. Статистический анализ проводили с использованием STATISTICA 10.0 (SNAXAR207F394425FA-Q). Построение многофакторной модели прогнозирования 3- и 5-летнего исхода проводилось с использованием дискриминантного анализа. Результаты. 1) не обнаружено значения уровня общей позитивности TGF- β , MMP2,9, iNOS, NRP1, Erk2 в прогнозе выживаемости пациентов, прошедших курс послеоперационной химиотерапии; 2) достоверно высокий уровень позитивности CD105 выявляется в группе пациентов с выживаемостью менее 3 (p=0,002) и 5 лет (p=0,038), а общей позитивности VEGF достоверно выше в группе с выживаемостью более 3 лет (p=0,05); 3) высокий уровень позитивности VEGF в строме опухоли, низкая позитивность Erk2 в клетках опухоли и низкая экспрессия CD105 ассоциированы с хорошим эффектом от применения химиотерапии и выживаемостью больше 3 лет; 4) низкие уровни позитивности CD 105, Erk2 в клетках опухоли и MMP-9 в строме опухоли ассоциированы с хорошим эффектом от применения химиотерапии и выживаемостью более 5 лет.

Заключение. Построенные модели могут использоваться в клинической практике для прогноза эффективности послеоперационной химиотерапии колоректального рака.

Ключевые слова: колоректальный рак, ангиогенез, послеоперационная химиотерапия, прогноз.

Abstract.

Objectives. To determine the value of the expression level of some markers of angiogenesis in the prediction of the effectiveness of postoperative adjuvant chemotherapy for colorectal cancer.

Material and methods. The clinical and morphological analysis of 72 cases of colorectal cancer removed in the

period from 2001 to 2011 in Grodno Regional Oncology Center (Belarus) was made. The investigated cases were divided into 2 groups. The first group included 22 patients treated with chemotherapy after the resection of the colon with tumor. The second group consisted of 50 patients without chemotherapy. Immunohistochemical study was performed in the laboratory of Collegium Medicum in Bydgoszcz (Poland) using mice monoclonal antibodies to MMP-2, VEGF, CD 105, rabbits polyclonal antibodies to Erk2, iNOS, NRP1, TGF- β , MMP-9. The expression of markers was quantified by means of the computer program Aperio Image Scope_v9.1.19.1567. The statistical analysis was made using STATISTICA 10.0 (SNAXAR207F394425FA-Q). The construction of multifactor model of the prediction of three- and five-year outcome was performed using discriminant analysis.

Results. 1) The dependence between the level of total positivity of TGF- β , MMP 2,9, iNOS, NRP1, Erk2 and the survival of patients who have undergone postoperative chemotherapy has not been detected; 2) the reliably high level of CD105 positivity is detected in the group of patients with the survival rate of less than 3 ($p=0,002$) and 5 years ($p=0,038$) and total VEGF positivity was significantly higher in the group with the survival rate of more than 3 years ($p=0,05$); 3) high level of positivity of VEGF in the tumor stroma, low Erk2 positivity in tumor cells and low expression of CD105 are associated with good effect of chemotherapy and the survival over 3 years; 4) low levels of CD 105 positivity, Erk2 in tumor cells and MMP-9 in the tumor stroma are associated with good effect of chemotherapy and the survival over 5 years.

Conclusions. The constructed models can be used in the clinical practice for the prognostication of the effectiveness of postoperative chemotherapy for colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, angiogenesis, postoperative chemotherapy, prognosis.

Колоректальный рак (КРР) в развитых странах занимает второе место среди причин смерти онкологических пациентов [1]. Каждый четвертый больной во время установления первичного диагноза рака имеет метастазы, а каждый второй из вновь выявленных будет страдать в дальнейшем от метастатического процесса. Циркулирующие в крови опухолевые клетки, по данным Vogel с соавт. [2], обнаружены в 40% наблюдений КРР, а микрометастазы в костный мозг – у 39% пациентов I–II стадии рака ободочной кишки. Это является обоснованием необходимости использования адъювантного лечения (лучевая терапия и/или химиотерапия) после радикальных хирургических операций с целью улучшения отдаленных результатов лечения [3, 4]. Адъювантная химиотерапия колоректального рака сегодня является областью наиболее активных клинических исследований в онкологии [5]. Согласно алгоритмам диагностики и лечения злокачественных новообразований, используемым в Республике Беларусь (Приказ МЗ Республики Беларусь №258 от 11.03.2012 г.), адъювантная химиотерапия показана пациентам с III стадией заболевания (N1–2). При II стадии компенсированным пациентам с неблагоприятными гистологическими факторами прогноза (уровень инвазии T4 (прорастание серозы), низко- и недифференцированный рак, аденокарцинома со слизееобразованием, опухолевая инвазия кровеносных и лимфатических сосудов, периневральных пространств, перфорация опухо-

ли) возможно назначение адъювантной химиотерапии консилиумом.

Важнейший показатель эффективности методов лечения – отдаленные результаты. Под этим понятием большинство исследователей подразумевают общую (наблюдаемую) выживаемость. Однако этот показатель не учитывает, что в отдаленные сроки пациенты могут умереть от причин, не связанных с онкологическим заболеванием. Кроме того, при наличии рецидивов или метастазов продолжают лечение другими методами и при этом пациенты могут пережить 5-летний срок наблюдения, что никак не свидетельствует об эффективности (радикальности) впервые примененного метода лечения опухоли. Более значимым показателем для сравнительной оценки отдаленных результатов радикальных методов является безрецидивная выживаемость, когда пациенты, у которых выявлен рецидив заболевания и/или отдаленные метастазы, учитываются так же, как все умершие (наблюдение завершено) – по времени диагностики рецидива заболевания. Наиболее точным показателем, отражающим по сути излеченность от рака, является скорректированная безрецидивная выживаемость. При ее расчете пациенты, умершие от основного заболевания (собственно посмертный диагноз рецидива болезни), а также те, у которых еще при жизни был выявлен локорегионарный рецидив или отдаленные метастазы, учитываются как умершие (наблюдение завершено) – по вре-

мени диагностики рецидива и/или метастазов или смерти. При этом умерших от причин, не связанных с основным заболеванием, следует рассматривать как наблюдения с неопределенным, вероятностным прогнозом и учитывать аналогично пропавшим или наблюдаемым, но еще не дожившим до конца анализируемого интервала [6].

Целью данного исследования стало определение значения уровня экспрессии некоторых маркеров ангиогенеза в прогнозе эффективности адъювантной химиотерапии после удаления КРР.

Материал и методы

Материалом для исследования стали 72 наблюдения КРР, удаленного у 29 мужчин и 43

женщин в период с 2001 по 2011 гг. в Гродненском областном онкологическом диспансере (Беларусь). Исследуемые случаи были разделены на 2 группы. В 1 группу включены 22 пациента (13 женщин и 9 мужчин) с КРР, получавших химиотерапию после резекции толстой кишки с опухолью. Во вторую – 50 пациентов без химиотерапии. Клинико-морфологическая характеристика пациентов обеих групп приведена в таблице 1.

9 пациентов 1-й группы получали монохимиотерапию (МХТ), 13 – полихимиотерапию (ПХТ) и 5 из них – комплексную химиолучевую терапию (КХЛ) (табл. 2). Характер распределения вариантов химиотерапии, а также факты получения лучевой терапии не были статистически значимо связаны со скорректированной безрецидивной выживаемостью.

Таблица 1 – Клинико-морфологическая характеристика наблюдений с применением и без применения химиотерапии

Клинико-морфологический показатель		Группа 1 N=22	Группа 0 N=50
Медиана возраста		65,6 (51,3-76,1)	64,7 (61,5-72,8)
Локализация опухоли	проксимальная	4 (18,2%)	8 (16%)
	дистальная	18 (81,8%)	42 (84%)
Стадия	I	-	10 (20%)
	II	4 (18,2%)	12 (24%)
	III	12 (54,5%)	23 (46%)
	IV	6 (27,3%)	5 (10%)
Лимфогенные метастазы	N0	4 (18,2%)	24 (48%)
	N1	12 (54,5%)	21 (42%)
	N2	6 (27,3%)	5 (10%)
Гематогенные метастазы	M0	14 (63,6%)	44 (88%)
	M1	8 (36,4%)	6 (12%)
Степень дифференцировки	G1	6 (27,3%)	23 (46%)
	G2	9 (40,9%)	18 (36%)
	G3	5 (22,7%)	9 (18%)
	G4	2 (9,1%)	-
Рецидив		11 (50%)	14 (28%)
Медиана времени наступления рецидива		2,29 (2,01-4,33)	2,22 (1,59-3,47)
Количество умерших пациентов с 2001-2015		13 (59,1%)	21 (42%)
Медиана общей выживаемости		3,6 (2,1-7,8)	6,09 (3,4-11,9)
Медиана безрецидивной выживаемости		2,35 (1,9-5,3)	5,05 (2,8-11,9)
Медиана скорректированной безрецидивной выживаемости		2,2 (1,3-3,4)	3,25 (1,65-4,75)

Примечание: группа 1 – пациенты, прошедшие курс химиотерапии после резекции опухоли; группа 0 – пациенты без химиотерапии в анамнезе.

Таблица 2 – Распределение вариантов химиотерапии и лучевой терапии, полученных пациентами 1-й группы в зависимости от скорректированной безрецидивной выживаемости

Вид терапии	Скорректированная безрецидивная выживаемость			
	< 3 лет	≥ 3 лет	< 5 лет	≥ 5 лет
Всего человек	13	9	15	7
ПХТ	7 (53,8%)	6 (66,7%)	9 (60%)	4 (57,1%)
МХТ	6(46,2%)	3 (33,3%)	6 (40%)	3 (42,9%)
КХЛ из числа с ПХТ	2 (28,6%)	3 (50%)	4 (44,4%)	1 (25%)

Иммуногистохимическое исследование выполнено в лаборатории Collegium Medicum им. Л. Рыдыгера в Быдгоще (Польша) на серийных парафиновых срезах ткани опухолей с использованием мышиных моноклональных антител к MMP-2 (ab1828), VEGF(ab1316), CD 105 (ab66947), кроличьих поликлональных антител к Erk2 (ab72096), iNOS (ab15323), NRP1 (ab 81321), TGF- β (ab66043) (Abcam, Cambridge, UK), MMP-9 (Dako A0150) (Dako, Denmark). Депарафинизацию и демаскировку антигенов осуществляли с помощью PTLink. Для MMP2 депарафинизацию и демаскировку антигенов произвели по стандартной методике, используя Epitope Retrieval Solution pH-9 (Dako, Denmark). Срезы толщиной 3 мкм инкубировали с первичными антителами на протяжении 16 часов при +4°C для VEGF, TGF- β , MMP2,9, iNOS, Erk2, CD105 и 30 мин при температуре +37°C для NRP1. В качестве вторичных антител и пероксидазного комплекса использовали стандартный набор EnVision (фирма «Dako», Дания). Для визуализации реакции применяли раствор диаминобензида DAB+ (фирма «Dako», Дания). Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера. Контрольный срез оставляли без первой инкубации.

Для количественной оценки результатов иммуногистохимической реакции микропрепараты были сфотографированы в максимально возможном количестве неперекрывающихся полей зрения, полученных с использованием объектива $\times 20$ с разрешением 1600 $\times$ 1200 пикселей, при помощи микроскопа Leica и цифровой камеры Leica 425 C. Экспрессия маркеров оценивалась количественно при помощи компьютерной программы Aperio Image Scope_v9.1.19.1567. Программа калибровалась, после чего результаты иммуногистохимических реакций оценивались исходя из показателя «позитивность» (в интерфейсе программы «positivity»), определяемого

компьютерной программой, по стандартному алгоритму подсчёта позитивных пикселей «PositivePixelCount v9». Данный показатель представляет собой отношение количества позитивно окрашенных пикселей к общему количеству пикселей в оцениваемых участках. Анализировались все участки. Из анализа исключались гистологические артефакты при помощи инструмента «negative pen tool». Значение для каждого случая рассчитывалось как среднее значение позитивности всех изображений по правилам нахождения среднего. Определялись общий уровень позитивности, уровень позитивности в паренхиматозном и стромальном компонентах опухоли.

Статистический анализ проводили с использованием STATISTICA 10.0 (SNAXAR207F394425FA-Q). Построение многофакторной модели прогнозирования 3- и 5-летнего исхода проводилось с использованием дискриминантного анализа (прямым пошаговым методом). Нулевая гипотеза (об отсутствии различий между переменными, отсутствии влияния группирующей переменной) отвергалась на уровне значимости $\alpha=0,05$ ($p \leq 0,05$) для каждого из использованных тестов.

Данные в работе представлены в формате: медиана (нижняя квартиль-верхняя квартиль).

Результаты и обсуждение

Уровни позитивности изучаемых антигенов в зависимости от клинико-морфологических показателей у пациентов, прошедших курс химиотерапии. Результаты отображены в таблице 3.

Как видно из таблицы, статистически значимыми оказались различия в экспрессии CD105 и VEGF в зависимости от выживаемости пациентов с химиотерапией и без нее. Уро-

Таблица 3 – Уровень общей позитивности CD105, VEGF, NRP1, Erk2, TGF- β , MMP2,9,iNOS в опухоли в зависимости от выживаемости пациентов с химиотерапией в анамнезе и без нее

Антиген		Скорректированная безрецидивная выживаемость					
		3 года		p	5 лет		p
		< 3	≥ 3		< 5	≥ 5	
CD105	Группа 0	0,69 (0,46-0,84)	0,69 (0,46-0,77)	0,44	0,69 (0,46-0,82)	0,66 (0,47-0,73)	0,14
	Группа 1	0,86 (0,83-0,94)	0,69 (0,48-0,70)	0,002*	0,86 (0,77-0,94)	0,69 (0,48-0,72)	0,02*
	p	0,005*	0,65		0,006*	0,73	
VEGF	Группа 0	0,99 (0,98-0,99)	0,98 (0,96-0,99)	0,2	0,98 (0,98-0,99)	0,99 (0,84-0,99)	0,07
	Группа 1	0,92 (0,81-0,95)	0,99 (0,98-0,99)	0,03*	0,95 (0,81-0,98)	0,98 (0,90-0,99)	0,34
	p	0,02*	0,78		0,02*	0,82	
NRP1	Группа 0	0,66 (0,57-0,78)	0,73 (0,63-0,80)	0,97	0,68 (0,57-0,8)	0,74 (0,66-0,80)	0,69
	Группа 1	0,77 (0,71-0,83)	0,67 (0,59-0,80)	0,36	0,71 (0,61-0,83)	0,76 (0,61-0,82)	0,7
	p	0,75	0,59		0,95	0,83	
Erk2	Группа 0	0,007 (0,0006-0,03)	0,018 (0,003-0,032)	0,43	0,019 (0,002-0,03)	0,009 (0,003-0,03)	0,82
	Группа 1	0,03 (0,004-0,10)	0,017 (0,01-0,03)	0,59	0,020 (0,004-0,10)	0,017 (0,01-0,03)	0,59
	p	0,05	0,59		0,17	0,44	
TGF- β	Группа 0	0,52 (0,38-0,73)	0,53 (0,23-0,69)	0,41	0,56 (0,48-0,73)	0,48 (0,13-0,67)	0,62
	Группа 1	0,73 (0,25-0,93)	0,49 (0,31-0,89)	0,65	0,78 (0,27-0,94)	0,49 (0,24-0,89)	0,94
	p	0,84	0,47		1,0	0,34	
MMP2	Группа 0	0,02 (0,01-0,06)	0,05 (0,03-0,09)	0,14	0,04 (0,02-0,1)	0,04 (0,02-0,08)	0,76
	Группа 1	0,04 (0,02-0,06)	0,05 (0,03-0,05)	0,29	0,05 (0,02-0,06)	0,04 (0,02-0,06)	0,21
	p	0,17	0,26		0,7	0,33	
MMP9	Группа 0	0,59 (0,49-0,78)	0,51 (0,37-0,64)	0,15	0,59 (0,45-0,72)	0,49 (0,35-0,64)	0,11
	Группа 1	0,52 (0,31-0,59)	0,59 (0,48-0,69)	0,52	0,52 (0,31-0,59)	0,58 (0,45-0,65)	0,99
	p	0,12	0,42		0,31	0,46	
iNOS	Группа 0	0,76 (0,70-0,89)	0,71 (0,63-0,87)	0,26	0,74 (0,68-0,86)	0,7 (0,59-0,87)	0,57
	Группа 1	0,74 (0,65-0,89)	0,79 (0,67-0,83)	0,24	0,74 (0,65-0,90)	0,73 (0,66-0,82)	0,7
	p	0,38	0,48		0,75	0,59	

Примечание: * – $p < 0,05$.

вень позитивности CD105 достоверно выше в группе пациентов с химиотерапией при выживаемости меньше 3 и 5 лет по сравнению с пациентами без химиотерапии. Уровень общей

позитивности VEGF при низкой выживаемости (<3 и 5 лет) выше в группе пациентов без химиотерапии. Экспрессия VEGF у пациентов с химиотерапией в анамнезе достоверно выше,

если выживаемость более 3 лет. У пациентов, не проживших 3 лет и получавших химиотерапию, позитивность Erk2 существенно выше, чем у представителей группы 0.

Статистически значимых различий в экспрессии остальных антигенов не обнаружено.

При построении математической модели прогнозирования исхода заболевания (дискриминантной функции) прямым пошаговым методом у больных колоректальным раком с химиотерапией в анамнезе были использованы 59 клинико-анамнестических и морфологических показателей. Установлено, что достоверно влияют на трехлетнюю скорректированную безрецидивную выживаемость только 3 из них (табл. 4). Классификационная функция, полученная с использованием указанных переменных, представлена в таблице 5, классификационная матрица – в таблице 6.

Анализ классификационной матрицы, значение лямбды Уилкса, равное 0,33, значение F-критерия, равного 9,90 при $p < 0,00081$, позволяют сделать вывод, что данная классификация является корректной. Чувствительность предлагаемой дискриминантной модели

составляет 100%, специфичность – 88,9%. Прогностическая значимость положительного результата (неблагоприятный прогноз трехлетней скорректированной безрецидивной выживаемости) – 100%. Прогностическая значимость отрицательного результата (благоприятный прогноз) – 90,9%. Общая прогностическая значимость – 94,7%.

Указанная классификационная функция – основа способа прогнозирования трехлетней скорректированной безрецидивной выживаемости при наличии химиотерапии в анамнезе. Для ее осуществления необходимо определить уровень позитивности VEGF в строме опухоли, Erk2 в клетках опухоли и общий уровень позитивности CD 105. Затем, используя полученные значения этих показателей, посчитать дискриминантное уравнение:

$$y = 8,7808 + (-23,0247)m_1 + 14,9021m_2 + 33,2538m_3,$$

где m_1 – уровень позитивности VEGF в строме опухоли;

m_2 – общий уровень позитивности CD 105;

m_3 – уровень позитивности Erk2 в клетках опухоли.

Таблица 4 – Характеристика переменных, включенных в модель прогнозирования трехлетней скорректированной безрецидивной выживаемости

Антитело	Лямбда Уилкса	F-исключить	p
VEGF в строме опухоли	0,440	4,67	0,05
CD 105	0,587	11,23	0,004
Erk2 в клетках опухоли	0,439	4,64	0,05

Таблица 5 – Функция классификации для прогнозирования трехлетней скорректированной безрецидивной выживаемости

Переменные	Коэффициенты Y
VEGF в строме опухоли	-23,0247
CD 105	14,9021
Erk2 в клетках опухоли	33,2538
Константа	8,7808

Таблица 6 – Классификационная матрица, полученная в результате применения классификационной функции (таблица 5) для прогноза трехлетней скорректированной безрецидивной выживаемости

	Доля правильных прогнозов	Неблагоприятный исход (прогнозируемое состояние)	Благоприятный исход (прогнозируемое состояние)
Неблагоприятный исход (наблюдаемое состояние)	100%	10	0
Благоприятный исход (наблюдаемое состояние)	88,9%	1	8
Всего	94,7%	11	8

Скорректированная безрецидивная выживаемость у пациентов с химиотерапией в анамнезе прогнозируют больше 3 лет, если $y \leq 0$. Если $y > 0$, прогнозируют высокий риск неблагоприятного исхода в течение 3 лет (смерть от основного заболевания, выявление отдаленных метастазов или локорегионарного рецидива).

Учитывая знаки перед коэффициентами дискриминантного уравнения, можно сделать вывод, что при исходно высоком уровне позитивности VEGF в строме опухоли, низкой позитивности Erk2 в клетках опухоли, а также низкой экспрессии CD105 можно прогнозировать хороший эффект от применения химиотерапии – скорректированная безрецидивная выживаемость составит более 3 лет.

На пятилетнюю скорректированную безрецидивную выживаемость также влияют 3 иммуногистохимических маркера (табл. 7). Классификационная функция, полученная с использованием указанных переменных, представлена в таблице 8, классификационная ма-

трица – в таблице 9.

Анализ классификационной матрицы, значение лямбды Уилкса, равное 0,33, значение F-критерия, равное 7,53 при $p < 0,0052$, позволяют сделать вывод, что данная классификация является корректной. Чувствительность предлагаемой дискриминантной модели составляет 83,3%, специфичность – 100%. Прогностическая значимость положительного результата (неблагоприятный прогноз пятилетней скорректированной безрецидивной выживаемости) – 71,4%. Прогностическая значимость отрицательного результата (благоприятный прогноз) – 100,0%. Общая прогностическая значимость – 88,2%.

Для прогнозирования пятилетней скорректированной безрецидивной выживаемости при наличии химиотерапии в анамнезе необходимо определить общий уровень позитивности CD 105, уровни позитивности Erk2 в клетках опухоли и ММП-9 в строме опухоли. Затем подставить полученные значения в дискриминантное уравнение:

Таблица 7 – Характеристика переменных, включенных в модель прогнозирования пятилетней скорректированной безрецидивной выживаемости

Антитело	Лямбда Уилкса	F-исключить	p
CD 105	0,566	8,00	0,02
Erk2 в клетках опухоли	0,635	10,31	0,008
ММП-9 в строме опухоли	0,615	9,65	0,01

Таблица 8 – Функция классификации для прогнозирования пятилетней скорректированной безрецидивной выживаемости

Переменные	Коэффициенты Y
CD 105	15,0461
Erk2 в клетках опухоли	75,3570
ММП-9 в строме опухоли	31,5051
Константа	-25,7033

Таблица 9 – Классификационная матрица, полученная в результате применения классификационной функции (таблица 8) для прогноза пятилетней скорректированной безрецидивной выживаемости

	Доля правильных прогнозов	Неблагоприятный исход (прогнозируемое состояние)	Благоприятный исход (прогнозируемое состояние)
Неблагоприятный исход (наблюдаемое состояние)	83,3%	10	2
Благоприятный исход (наблюдаемое состояние)	100%	0	5
Всего	88,2%	10	7

$$y = -25,7033 + 15,0461m_1 + 75,3570m_2 + 31,5051m_3,$$

где m_1 – общий уровень позитивности CD 105;

m_2 – уровень позитивности Erk2 в клетках опухоли;

m_3 – уровень позитивности ММП-9 в строме опухоли.

Скорректированную безрецидивную выживаемость у пациентов с химиотерапией в анамнезе прогнозируют больше 5 лет, если $y \leq 0$. Если $y \geq 0$, прогнозируют высокий риск неблагоприятного исхода в течение 5 лет (смерть от основного заболевания, выявление отдаленных метастазов или локорегионарного рецидива).

Положительные коэффициенты перед переменными в дискриминантном уравнении являются свидетельством того, что при исходно низких уровнях позитивности CD105, Erk2 (в клетках опухоли) и ММП-9 (в строме опухоли) можно прогнозировать, что скорректированная безрецидивная выживаемость у пациентов, получающих химиотерапию, превысит 5 лет.

Заключение

1. Не обнаружено значения уровня общей позитивности TGF- β , MMP2,9, iNOS, NRP1, Erk2 в прогнозе выживаемости пациентов с КРР, прошедших курс послеоперационной химиотерапии.

2. Достоверно высокий уровень позитивности CD105 выявляется в группе пациентов с выживаемостью менее 3 ($p=0,002$) и 5 лет ($p=0,038$), а общей позитивности VEGF достоверно выше в группе с выживаемостью более 3 лет ($p=0,05$).

3. Построенная с использованием многофакторного дискриминантного анализа математическая модель для прогнозирования трехлетней скорректированной безрецидивной выживаемости пациентов с КРР, получающих послеоперационную химиотерапию, и ее характеристики (лямбда Уилкса=0,33, $F=9,90$, $p<0,0008$, чувствительность=100%, специфичность=88,9%) свидетельствуют о ее корректности. Высокий уровень позитивности VEGF в строме опухоли, низкая позитивность Erk2 в клетках опухоли и низкая экспрессия CD105 ассоциированы с хорошим эффектом от при-

менения химиотерапии, а продолжительность скорректированной безрецидивной выживаемости с высокой достоверностью превысит 3 года.

4. Построенная математическая модель для прогнозирования пятилетней скорректированной безрецидивной выживаемости пациентов с КРР, получавших в послеоперационном периоде химиотерапию, и ее характеристики (лямбда Уилкса=0,33, $F=7,53$, $p<0,0052$, чувствительность=88,3%, специфичность=100%) свидетельствуют о ее корректности. Низкие уровни позитивности CD 105, Erk2 в клетках опухоли и ММП-9 в строме опухоли ассоциированы с хорошим эффектом от применения химиотерапии, а продолжительность скорректированной безрецидивной выживаемости с высокой достоверностью превысит 5 лет.

Таким образом, математические модели, построенные с помощью многофакторного дискриминантного анализа для прогнозирования трех- и пятилетней скорректированной безрецидивной выживаемости, могут использоваться в клинической практике для прогноза эффективности послеоперационной химиотерапии КРР.

Литература

1. Брусина, Е. Б. Эпидемиология рака : учеб. пособие для последиплом. подгот. специалистов / Е. Б. Брусина, Ю. А. Магарилл, А. Г. Кутихин. – Кемерово : КеМГМА, 2011. – 179 с.
2. Disseminated tumor cells in the blood and/or bone marrow of patients with colorectal carcinoma are an independent prognostic factor / I. Vogel [et al.] // Ann. Oncol. – 2000. – Vol. 11, suppl. 4. – P. 43.
3. Моисеенко, В. М. Адьювантное лечение больных раком ободочной кишки / В. М. Моисеенко, Р. В. Орлова // Практ. онкология. – 2000. – № 1. – С. 19–23.
4. Rougier, P. Palliative and adjuvant chemotherapy in colorectal cancer / P. Rougier // Eur. J. Cancer. – 2001 Oct. – Vol. 37, suppl. 7. – P. S189–212.
5. Haller, D. G. New Approaches to Adjuvant Therapy for Colorectal Cancer / D. G. Haller // Third International Conference Perspectives in Colorectal Cancer, a consensus meeting. – Dublin, 2001. – P. 107–111.
6. Сравнительный анализ хирургического и комбинированного лечения больных операбельным раком прямой кишки: (результаты рандомизированного исследования) / Ю. А. Барсуков [и др.] // Практ. онкология. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 105–113.

Поступила 16.11.2015 г.

Принята в печать 11.12.2015 г.

References

1. Brusina EB, Magarill YuA, Kutikhin AG. Epidemiologiya raka [Cancer epidemiology]: ucheb posobie dlia poslediplom podgot spetsialistov. Kemerovo, RF: KemGMA; 2011. 179 p.
2. Voqel I, Soeth E, Roder C, Kremer B, Henne-Bruns D, Kalthoff H. Disseminated tumor cells in the blood and/or bone marrow of patients with colorectal carcinoma are an independent prognostic factor. Ann Oncol. 2000;11(suppl 4):43.
3. Moiseenko VM, Orlova RV. Ad'iuvantnoe lechenie bol'nykh rakom obodochnoi kishki [Adjuvantny treatment of patients with cancer of a colonic intestine]. Prakt Onkologiya. 2000;(1):19-23.
4. Rougier P. Palliative and adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. Eur J Cancer. 2001 Oct;37 Suppl 7:S189-202.
5. Haller DG. New Approaches to Adjuvant Therapy for Colorectal Cancer. In: Third International Conference Perspectives in Colorectal Cancer, a consensus meeting. Dublin; 2001. P. 107-11.
6. Barsukov YuA, Nikolaev LV, Tamrazov RI, Tkachev SI. Sravnitel'nyi analiz khirurgicheskogo i kombinirovannogo lecheniia bol'nykh operabel'nykh rakom priamoi kishki: (rezul'taty randomizirovannogo issledovaniia) [The comparative analysis of the surgical and combined treatment of patients with a resectable cancer of a rectum: (results of randomized research)]. Prakt Onkologiya. 2002;3(2):105-13.

Received 16.11.2015

Accept 11.12.2015

Сведения об авторах:

Штабинская Т.Т. – ассистент кафедры патологической анатомии УО «Гродненский государственный медицинский университет»;

Боднар М. – к.м.н., доцент кафедры клинической патоморфологии Collegium Medicum в Быдгоще, Университет им. Н. Коперника, г. Торун, Польша;

Ляликов С.А. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии УО «Гродненский государственный медицинский университет»;

Басинский В.А. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии УО «Гродненский государственный медицинский университет»;

Маршалэк А. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической патоморфологии Collegium Medicum в Быдгоще, Университет им. Н. Коперника, г. Торун, Польша.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230017, г. Гродно, б-р Ленинского Комсомола, 52. e-mail: shtabik@list.ru – Штабинская Татьяна Тадеушевна.

© АРТЕМЕНКО Н.А., ПЕТРИЩЕ Т.Л., 2015

НАРКОМАНИЯ В 1920-Е ГОДЫ: МЕДИЦИНСКИЕ, ПРАВОВЫЕ И СОЦИОКУЛЬТУРНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

Н.А. АРТЕМЕНКО*, Т.Л. ПЕТРИЩЕ**

*УЗ «Витебская городская клиническая поликлиника №3», г.Витебск, Республика Беларусь

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

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №6. – С. 93-103.

DRUG ADDICTION IN THE 1920's: MEDICAL, LEGAL AND SOCIOCULTURAL ASPECTS OF THE PROBLEM

N.A. ARTYOMENKO*, T.L. PETRISHCHE**

*Public Health Establishment «Vitebsk Town Outpatient Clinic № 3», Vitebsk, Republic of Belarus

**Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(6):93-103.

Резюме.

Проблема наркомании в Российской империи, как и во всем мире, начала формироваться в XIX в. – начале XX в. Многие тенденции, заложенные в тот период, повлияли на ее развитие после 1917 г.

В развитии наркомании нами были выделены несколько составляющих: а) социокультурная (влияние традиционного быта и культуры, социально-экономических и политических факторов); б) медицинская, в том числе фармацевтическая (применение наркотиков в качестве лекарственных средств; широкое распространение наркомании среди медицинских работников); в) правовая (сопряженность проблемы наркомании с общей криминогенной ситуацией в стране; законодательное регулирование наркомании, в том числе привлечение к уголовной ответственности; участие правоохранительных органов).

В период НЭП (1921-1929 гг.) наблюдался расцвет наркомании. Наиболее популярными наркотиками были морфий и кокаин. Во многом рост наркомании был обусловлен маргинализацией общества и ростом девиантного поведения.

Постепенному снижению распространения наркомании способствовали: уменьшение социальной напряженности в обществе и относительная экономическая стабилизация; укрепление государственных границ, создание таможенной службы и введение жестких ограничений на ввоз, производство и реализацию наркотических средств; ужесточение фармацевтического контроля; искоренение негативных общественных явлений (проституции, нищенства, бродяжничества и др.); снижение уровня преступности; решение проблемы безработицы и безнадзорности детей; отмена «сухого закона» и выпуск дешевой водки.

Ключевые слова: история, наркотики, наркотизм, правовая регламентация, аптека.

Abstract.

The problem of drug addiction in the Russian Empire as well as in the whole world came into existence in the 19th – the beginning of the 20th century. Many tendencies introduced at that time influenced its development after 1917. In the development of drug addiction we have singled out several components: a) sociocultural (the influence of traditional daily way of life and culture; of socio-economic and political factors); b) medical, including pharmaceutical (the use of drugs as medicines; a wide spread of drug dependence among medical professionals); c) legal (the conjugation of the problem of narcotics abuse and crime rate in the country in general; legislative regulation of narcotics abuse criminal prosecution included; the role of law-enforcement bodies).

There was the peak of drug addiction in the period of NEP (1921-1929). The most popular drugs of that time were cocaine and morphine. To a great extent the increase of drug addiction was determined by the marginalization of

the society and the growth of deviant behavior.

Factors contributing to the decrease of narcotics abuse were the following: lessening of social tension in the society and a relative economic stabilization; the reinforcement of state borders, the formation of customs and the introduction of strict import limitations, drug production and realization, tightening of pharmaceutical control, liquidation of negative social phenomena (prostitution, beggary, vagrancy, etc.), decline in crime rate; the solution of the unemployment problem and that of homeless children; the abolition of «dry law» and the production of cheap vodka.

Key words: history, drugs, narcotism, legal regulation, chemist's.

В истории применения наркотических веществ и наркомании можно выделить несколько значимых событий. Прежде всего, это выделение из растительного сырья новых алкалоидов – морфина из опиума (Ф. Сертюрнер, 1803 г.) и кокаина из листа коки (А. Ниманн, 1859-1860 гг.), а также получение их синтетических производных, например деривата морфия героина (А. Райт, 1874 г.). Большое значение имело открытие новых способов введения лекарственных средств (ЛС) в организм человека, в частности шприца для инъекций (Ш.-Г. Праваз, 1853 г.). Благодаря этому стало возможным вводить наркотические непосредственно в кровь, что усиливало их действие в несколько раз [1-4]. Эти важные открытия в истории медицины и фармации позволили человечеству получить новые эффективные ЛС и усовершенствовать способы их применения. Но они же открыли в истории человечества новую печальную эру – эру наркомании [1, 5, 6].

Материал и методы

Посредством исторического, логического и статистического методов проанализированы литература и исторические источники по проблеме наркомании и выявлены медицинские, правовые и социокультурные аспекты наркомании, в частности кокаинизма и морфинизма в 1920-е гг.

Результаты и обсуждение

В 1920-е гг. наркомания рассматривалась как «болезненное непреодолимое влечение» к одному или нескольким наркотическим веществам. В их числе были алкоголь, гашиш, опий, морфий, кокаин и др. Выделяли также понятие «наркотизм» (из этого же термина произошли названия «морфинизм» и «кокаинизм») – охват наркоманией значительной части человечества [1, 2]. В 1920-е гг. наркотики по составу делились на 2 группы: химического

происхождения (алкоголь, эфир, сульфонал, веронал, хлоралгидрат и др.) и растительно-го происхождения (в листьях коки – кокаин, в опии – морфий, наркотин, кодеин; в конопле – каннабинон; в табаке – никотин) [1]. По степени воздействия на организм человека наркотики делились на легкие (гашиш, опий), средней тяжести (кокаин, морфий) и тяжелые (героин). Бесспорными лидерами по потреблению в 1920-е гг. были кокаин и морфий [3-6].

Анализ исторических источников показал, что проблема наркомании в Российской империи, как и во всем мире, начала формироваться в XIX в. – начале XX в. Именно тогда в стране появились первые морфинисты, эфироманы, курильщики гашиша и опиума [5, 6]. Но на тот момент опасность наркомании до конца не осознавалась, прежде всего, из-за незначительных размеров распространения. Хотя в некоторых работах того периода уже отмечаются ядовитые свойства наркотиков и их разрушительное действие на организм [5–10].

Прежде всего, следует выделить социокультурную составляющую развития наркомании. Употребление наркотиков в то время во многом было «данью моде». Наркотики принимали «для компании», с целью «взвинтиться» и «все испытать». К концу XIX – началу XX в. в Европе наркотики становятся атрибутом жизни определенных социальных слоев. Культурные и экономические центры страны, прежде всего Москва и Петербург, всегда находились во главе научного и духовного прогресса, философских течений и модных веяний. В начале XX в. наркотики стали сопутствующим элементом культуры модерна в России [1, 10]. Немаловажную роль в наркотизации населения сыграл и тот факт, что во многих регионах, которые входили в состав Российской империи, употребление наркотических веществ было частью традиционной культуры и быта. К таким регионам относились Средняя Азия, Дальний Восток, Кавказ,

Сибирь. В первое десятилетие XX века наркотики постепенно распространялись по всей территории Российской империи [3, 11, 12].

Но в результате разрушительных социально-политических потрясений изменился социальный профиль лиц с наркотической зависимостью, а проблема наркомании приобрела катастрофические размеры. Наиболее значимым фактором макросреды стала первая мировая война (1914-1918), которая оказала влияние на все сферы социально-экономической и политической жизни. Последовавшие революционные события 1917 г. в конечном итоге привели страну к катастрофе.

Первая мировая война во многом обусловила «демократизацию» наркомании. После 1917 г. наркомания окончательно перестала быть «столичной болезнью» и «элитарной болезнью», а наркотики – товаром для богатых. Наркотики стали применять широкие слои населения. Употребление наркотиков стало достаточно распространенным явлением в губернских и уездных городах и даже в сельской местности [3]. Многие представители угнетаемых до 1917 г. классов считали употребление наркотиков частью роскоши, доступной ранее только имущим классам. Не последнюю роль в популяризации наркотиков и их распространении сыграло и то, что с началом войны в стране был введен «сухой закон». В результате морфий, кокаин и опий стали гораздо доступнее алкоголя. В 1914-1924 гг. водку можно было приобрести только на «черном рынке», а наркотики достаточно широко использовались в медицине [3, 11]. Были и другие факторы, сопряженные с войной и революциями, которые прямо или косвенно способствовали распространению наркомании: недостаточный медико-полицейский контроль; усиление контрабанды из-за слабой охраны границ; отсутствие серьезного противодействия властей распространению наркотических веществ и др. [3, 11, 12].

Прямым следствием потрясений в обществе стали психологические причины, из-за которых люди все чаще прибегали к употреблению психоактивных веществ. Люди находились под длительным воздействием сильного стресса – страх за свою жизнь и жизнь близких, потеря близких, изменение привычного образа жизни, нищета и т.п. Население, измученное постоянными неврозами, все чаще

было вынуждено прибегать к действию искусственных психических стимуляторов. В отсутствии алкоголя альтернативой становились наркотики, прежде всего морфий и кокаин. Кроме того, значительная часть населения практически постоянно недоедала или голодала, а наркотики (в частности кокаин) создавали иллюзию сытости [3, 11].

Еще одним прямым следствием социально-политического кризиса была маргинализация общества и рост девиантного поведения: преступности, алкоголизма, наркомании, проституции. Безработные, дезертиры, беженцы, беспризорники и другие социальные группы были наиболее подвержены неблагоприятному воздействию внешней среды, а с другой стороны, сами содействовали распространению наркотиков и росту наркотизма [11, 13, 14].

Следует также выделить медицинскую составляющую в распространении наркомании. Прежде всего, это создание и применение новейших ЛС. Новые «патентованные лекарства» из-за их высокой стоимости были наиболее доступны представителям имущих классов и жителям столичных городов. В их состав нередко входили наркотические вещества – морфий, опиум, кокаин и др. [15]. ЛС, содержащие наркотические вещества, широко рекламировались и использовались для лечения астмы, бронхита и др., а также применялись в педиатрической практике. Например, детям назначался успокоительный сироп (Soothing syrup), в его состав входил опиум [16]. Морфий и опий использовался врачами для наркоза и купирования боли различной этиологии (при перитоните, диарее), как снотворное средство; при кашле (часто в комбинации с отхаркивающими, например, Доверов порошок), одышке легочного происхождения, астме, кровоизлияниях, диабете и др. [17, 18]. Кокаин применялся для местной анестезии при операциях (чаще всего в офтальмологии), назначался для лечения стенокардии и при токсикозе во время беременности [2, 19, 20].

В конце XIX в. фирма Bayer AG выпустила новое перспективное ЛС с широким спектром действия – героин. Он назначался при различных заболеваниях для замены морфина и кодеина: при туберкулезе, ларингите, бронхите, пневмонии, бронхиальной астме, неврозах сердца, гриппе, эмфиземе, коклюше,

катаре желудка и др. Но клинические наблюдения показали, что героин более токсичен, чем морфий или кодеин, и часто вызывает серьезные побочные реакции. Тем не менее, в конце 1920-х гг. героин все еще применялся в клинической практике в виде порошков и пилюль. В Государственной Фармакопее VII издания (1925 г.) была даже указана его максимальная терапевтическая доза – 0,005 [4, 10, 16].

Во время первой мировой войны страсти людей к морфию значительно увеличилось. Многие люди были ранены и получили физические увечья и соответственно нуждались в обезболивающих средствах. Медицинские работники назначали опиаты в лечебных целях менее сдержанно, чем в мирное время. Наиболее доступным в то время был морфий. Причем еще в период первой мировой войны значительную часть среди морфинистов составляли медицинские и фармацевтические работники (врачи, фармацевты, лекарские помощники, акушерки, медицинские сестры), которым морфий был доступен в силу их профессии [18]. Ситуация не изменилась и в последующие годы. По данным Военно-Медицинской Академии, из 42 больных с наркотической зависимостью, прошедших через клинику в 1919-1922 гг., более 50% наркоманов имели отношение к медицинской среде – врачи и их родственники, медицинские сестры, фельдшера, санитары, студенты-медики [3]. В конце 1920-х гг. из 1000 случаев морфинизма врачи составляли примерно 30% [18].

Проблема наркомании среди врачей блестяще раскрыта в художественно-документальном произведении М.А. Булгакова «Морфий» из серии «Записки юного врача». В этом рассказе описана ситуация, когда молодой доктор погибает от пристрастия к морфию. Оно развилось быстро и в течение года привело к истощению организма. В этом рассказе поражает не только реалистичность событий, но и личная сопричастность автора. Это объясняется фактами из биографии писателя. Летом 1917 г. молодой земский врач М.А. Булгаков пристрастился к морфию. И лишь весной 1918 г. благодаря поддержке жены ему удалось избавиться от пагубного пристрастия. Фактически рассказ М.А. Булгакова «Морфий» – это исповедь бывшего наркомана [21].

Таким образом, к началу 1920-х гг. наркомания стала достаточно распространен-

ным социальным явлением. Но периодом ее расцвета стал период новой экономической политики (НЭП). На первое место по распространенности и популярности среди населения вышел кокаинизм. К тому времени кокаин перестал быть «наркотиком для богатых». Он не требовал специальной обстановки (опиум, гашиш) или средств введения (шприц в случае морфия). В бытовой и жаргонной лексике того периода кокаин называли «антрацит», «кикер», «кокс», «марафет», «мел», «мура», «нюхара», «нюхта», «белая фея», «бешеный порошок». Чистый кокаин («кошка») встречался очень редко, потому что торговцы разбавляли его аспирином, мелом, хинином и т. п. Поэтому многие кокаинисты в 1920-е гг. принимали по 30-40 гр. в день без серьезных последствий для здоровья. Но в конечном итоге регулярное употребление наркотиков приводило к духовной и физической деградации личности [3, 22].

Социальный состав потребителей кокаина в 1920-е гг. характеризовался следующим образом: 1) проститутки (в их среде употребление наркотиков было распространено еще до революции); 2) безработные; 3) беспризорники (дети, нюхавшие кокаин, были нечувствительны к холоду, голоду, побоям и др.; они могли по несколько дней не есть и не спать); 4) криминальные элементы (прежде всего – мелкие воришки, т.к. крупные «авторитеты» считали, что наркотики «притупляют реакцию»); 5) представители интеллигенции, особенно творческой; 6) «бывшие» (многие бывшие дворяне, офицеры, церковнослужители и представители других социальных групп не приняли Октябрьскую революцию 1917 г., поэтому испытывали серьезные психические потрясения и находились в состоянии постоянного стресса); 7) «чистые» социальные слои: работники комендатур, красноармейцы и революционные матросы (многие из них не смогли устоять перед искушением попробовать конфискованные наркотики); 8) рабочая молодежь и «организованный пролетариат» [3, 5, 13, 14, 22, 23].

Каналы поступления наркотиков на рынок в 1920-е гг. можно разделить на 2 группы: 1) легальные; 2) нелегальные. Легальные каналы – это официальный экспорт наркотических ЛС и их ввоз в страну по линии гуманитарной помощи для голодающих регионов. Например, в числе грузов Американской Администрации Помощи (American Relief Administration) в

страну ввозился кокаин [24]. Однако в источниках отмечается, что «аровские» ЛС нередко попадали на «черный рынок» [25]. Нельзя исключить, что в их числе был и кокаин.

Помимо этого, наркотики поступали в страну по нелегальным каналам. Еще до 1917 г. в Россию из Китая, Персии и Европы контрабандным путем ввозились тонны наркотических средств, прежде всего опиум. В годы войны нелегальный импорт наркотиков увеличился в десятки раз. В 1917-1918 гг. кокаин доставлялся в Петроград из оккупированных немцами городов - Пскова, Риги и Орши, а также из других стран - Финляндии, Польши, Японии. В 1920-е гг. значительное количество наркотиков по-прежнему поступало в страну контрабандным путем (например, кокаин по налаженным каналам привозился из аптек в Германии). Еще одним поставщиком наркотиков на внутренний рынок были закрытые частные аптеки [11, 22].

Исследователи говорят о полулегальном или «сером» рынке наркотиков в 1920-е гг. [11]. Наркотики можно было достаточно просто приобрести на рынках и улицах городов. Чаще всего ими торговали проститутки и мальчишки-беспризорники. Долгое время кокаином открыто торговали мальчишки, продававшие папиросы. Кроме того, в стране существовало множество тайных наркопритонов – опикурильни, морфинилочки, орловки, баночки и др. [11, 12, 14]. В пьесе «Зойкина квартира» (1926) М.А. Булгаков описал антураж наркотической субкультуры Москвы 1920-х гг.: торгующие морфием и кокаином китайцы, бывшие аристократы, употребляющие морфий и кокаин и др. Кокаин царил в литературных клубах и кафе, на собраниях художников и артистов [21].

И, наконец, третий путь получения наркотических веществ – это приобретение их через аптеки. Отсюда вытекает фармацевтическая составляющая проблемы наркомании в 1920-е гг. В данном случае можно выделить легальные и криминальные механизмы. В 1920-е гг. наркотические вещества (морфий, опий, кокаин, героин) легально применялись в повседневной медицинской практике. Они хранились в аптеках и отпускались по рецептам врачей для лечения различных заболеваний (рассмотрено выше). Многие отрасли здравоохранения (особенно стоматология, офтальмология,

оториноларингология и гинекология) все еще сильно зависели от их использования для анестезии и аналгезии [1, 11, 22].

Кроме того, в некоторых регионах страны местные органы власти проводили мероприятия в отношении наркозависимых лиц, которые с современных позиций можно рассматривать как социальный контроль. Например, в Свердловске до 1929 г. наркоманы могли получать наркотики без особых затруднений в любой аптеке. В 1929 г. распоряжением Горздравотдела наркоманы были прикреплены к одной аптеке, где они получали наркотики по рецептам наркопункта. Благодаря таким мерам наркоманам не нужно было добывать наркотики преступным путем [3].

Поведение наркоманов 1920-х гг. было направлено на получение доступа к наркотикам, в том числе путем обмана и подделки рецептов [18]. В марте 1921 г. в аптеках Могилевского уезда было выявлено большое количество поддельных («подложных») рецептов [26, л.30]. В аптеки поступали рецепты, подписанные знахарями и наркоманами. Аптечные работники должны были отслеживать такие рецепты [27]. Наркоманы также использовали утерянные врачами печати или похищали печати во время посещения врачей, подделывали печати и подписи врачей. Если в аптеку поступал рецепт на наркотическое вещество, аптечный работник должен был внимательно изучить такой рецепт, прежде чем отпустить по нему требуемое ЛС. В случае сомнений необходимо было уточнить вопрос у врача по телефону. Но в 1920-е гг. телефоны были лишь у небольшого числа врачей. Задержка с отпуском ЛС провоцировала очереди в аптеках, пререкания, оскорбления и угрозы со стороны посетителей, особенно если это были наркоманы. С целью регулирования отпуска наркотических средств из аптек предлагалось, чтобы здравотделы снабжали врачей цветными талонными книжками для прописывания наркотических ЛС в больших дозах [27, 28].

В особую группу следует включить злоупотребления со стороны медицинских и фармацевтических работников, которые имели доступ к наркотическим веществам. В 1919-1920 гг. отмечались факты нарушения правил отпуска кокаина в государственных аптеках и на складах [12]. На наш взгляд, нельзя исклю-

чить, что подобные факты имели место и в последующие годы.

Историко-правовой аспект проблемы наркомании связан с ухудшением криминогенной ситуации в обществе в связи с военными действиями (1914-1918 гг.) и последующими революционными событиями [11, 12]. Прямое отношение к проблеме наркомании имел криминальный и политический бандитизм. Бандиты стремились получить доступ не только к материальным ценностям, но и к наркотическим веществам. Так, например, при разграблении больницы в Мозыре в 1920 г. бандиты под угрозой расстрела требовали от медицинского персонала, помимо денег и золота, кокаин, морфий и спирт [29]. В регулирование проблемы «наркотизма» и борьбе с незаконным оборотом наркотических веществ участвовали работники Всероссийской Чрезвычайной Комиссии (ВЧК), милиции и уголовного розыска. Фактически борьба с преступностью, в том числе с наркопреступностью, способствовала решению проблемы наркомании. В 1920-е гг. наркоманы часто совершали преступления (50–80% мелких краж, убийств и грабежей). С одной стороны, получение наркотиков было целью преступников. С другой стороны, наркотики использовались для совершения преступлений. Кроме того, тайные наркопритоны одновременно были притонами крупных уголовных элементов [12].

Важную роль в сдерживании распространения наркомании играла юридическая регламентация оборота наркотических веществ. Основными правовыми документами были Уголовный Кодекс (УК) РСФСР, декреты Всероссийского Центрального Исполнительного Комитета (ВЦИК) и Совета Народных Комиссаров (СНК) РСФСР, а также распоряжения местных органов власти. Многие законодательные акты действовали и на территории БССР. К тому же часть, значительная часть белорусских территорий в первой половине 1920-х гг. входила в состав РСФСР.

Жесткие меры по отношению к лицам, уличенным в нелегальной торговле наркотическими веществами, были введены сразу после революционных событий 1917 г. В 1918-1920 гг. в период «военного коммунизма» в стране действовали революционные трибуналы и чрезвычайные комиссии. За спекуляцию и торговлю наркотическими средствами (кокаин,

опий) был предусмотрен расстрел. С 1919 г. за распространение наркотиков стали арестовывать и приговаривать к лишению свободы сроком на 10 и более лет.

С введением НЭП постепенно происходил отказ от революционного экстремизма и чрезвычайных мер. В мае 1922 г. был введен первый Уголовный Кодекс РСФСР. Центральный Исполнительный Комитет БССР ввел кодекс без изменений с 01.07.1922 г. В УК 1922 г. отсутствовал состав преступления, связанный с обращением наркотических веществ. Но некоторые статьи УК 1922 г. все-таки распространялись на торговлю наркотическими веществами. По статье 136 лица, признававшиеся виновными в нарушении положений, регулирующих проведение в жизнь государственной монополии, подлежали уголовной ответственности – принудительные работы или лишение свободы сроком не меньше 6 месяцев. Подобные меры применялись по данной статье и к лицам, которые сеяли опийный мак в размерах, превышавших разрешенную норму, или которые сеяли его без разрешения. Статья 139 предусматривала уголовную ответственность за «скупку и сбыт в виде промысла продуктов, материалов, изделий, относительно которых имеется специальное запрещение или ограничение» (в данном случае – разрешение на розничную или оптовую торговлю ЛС) – лишение свободы на срок не меньше 6 месяцев с конфискацией имущества и запрещением права торговли. Статья 141 предусматривала уголовную ответственность за нарушение правил о торговле продуктами или изделиями, когда была установлена ответственность по суду – лишение свободы или принудительные работы на срок не меньше 6 месяцев или штраф до 500 руб. золотом. В 1924 г. УК 1922 г. был дополнен пунктом «д» статьи 140. В ней предусматривалось уголовная ответственность «за изготовление и хранение с целью сбыта и сам сбыта кокаина, опия, морфия, эфира и других одурманивающих веществ без надлежащего разрешения».

Постановлением ВЦИК от 22.11.1926 г. был утвержден новый УК РСФСР (вступил действие с 01.01.1927 г.). В УК РСФСР 1926 г. ст. 104 (вместо ст. 140д) предусматривала уголовную ответственность за изготовление и хранение с целью сбыта и сбыт кокаина, опия, морфия, эфира и других одурманивающих

веществ без надлежащего разрешения. Было определено наказание – лишение свободы или исправительно-трудовые работы на срок до 3-х лет; лишение свободы или исправительно-трудовые работы на срок до 1 года с конфискацией части имущества или без конфискации. То же преступление, совершавшееся в виде промысла, а также содержание притонов, где сбывались или употреблялись наркотики, наказывалось лишением свободы на срок не ниже 3-х лет с конфискацией всего имущества [3, 12, 30].

С образованием СССР на торговлю наркотическими веществами была установлена государственная монополия, регламентирован порядок их отпуска и учета. В 1924 г. было создано государственное общество по сбору и переработке опия, а в 1926 г. на опий была введена государственная монополия. Декретом от 27.08.1926 г. она была передана акционерному обществу «Акоспо». Все плантаторы должны были сдавать ему свой урожай согласно заключенным контрактам. В 1930 г. «Акоспо» было слито со Всесоюзным обществом «Лектехсырье» [1, 30].

Ввоз, производство и реализация наркотических веществ и ЛС, их содержащих, постепенно ставились под строгий государственный контроль и становились жестко регламентированными. Строгие правила отпуска ЛС и их применения вводились в аптеках и лечебных учреждениях. Циркуляры Народного Комиссариата Здравоохранения (НКЗ РСФСР) № 138 от 13.06.1923 г. и № 282 от 12.12.1923 г. указывали на необходимость упорядочения отпуска морфия, кокаина и опия по специальным ордерным книжкам. Согласно циркуляру Госмедторгпрома от 15.09.1924 г. при получении заказов на препараты опиума, морфия и кокаина в обязательном порядке должны были предоставляться талоны специальных ордерных книжек [32, 33].

Постановлением СНК РСФСР от 06.11.1924 г. «О мерах регулирования торговли наркотическими средствами» воспрещалось свободное обращение сильно действующих средств, служащих или могущих служить для различного видов опьянения, разрушительным образом действующих на народное здоровье (кокаин и его соли, опий и его производные, как то: морфий, героин и др.). Импорт, производство и торговля нар-

котическими средствами осуществлялось по разрешению НКЗ РСФСР, который согласовывал свои действия с НКВТ РСФСР и ВСНХ РСФСР [33].

Постановлением ЦИК и СНК СССР от 23.05.1928 г. «О мерах по регулированию торговли наркотическими веществами» в пределах СССР было запрещено свободное обращение кокаина, его солей, гашиша, опия, морфия, героина, дионина, пантопона и их солей. Их количество для лечебных целей ежегодно определялось соглашением НКЗ союзных республик. Порядок производства и торговли на территории СССР определялся законодательством союзных республик, а порядок импорта и экспорта – НКВТ СССР по соглашению с НКЗ РСФСР [30].

Фактически распространение наркотиков в 1920-е гг. приняло характер эпидемии. К концу 1920-х гг. государство и медицинские деятели были обеспокоены тем, что «зло это ширится и растет на почве повального невежества, нищеты и беспризорности» [22]. Борьба с распространением наркотической зависимости в обществе предполагала проведение административных и «широких социальных профилактических мероприятий» [1, 2]. Медицинская профилактика оказалась бессильной, административные и законодательные меры – недостаточными. В связи с этим существенный акцент был сделан на санитарное просвещение населения. Прежде всего, требовалось донести информацию об опасности приема наркотиков и наркомании до сознания «широких народных масс». Кроме того, в информировании о наркотиках и их опасности нуждались врачи и студенты-медики [22]. По данной тематике издавались научно-популярные книги и брошюры [22, 34, 35, 36].

Советские врачи и юристы 1920-х гг. выделяли три большие группы потенциальных причин наркотизма: 1) социально-политические (война, революция); 2) экономические (капитализм, свободная торговля); 3) личностно-психологические («моральное одиночество», поиск романтики, употребление наркотиков «за компанию» и др.) [1, 11]. В 1920-е гг. в общественном сознании наркомания постепенно конструировалась как капиталистическая и буржуазная болезнь, а также как экономический и политический вызов социалистической системе [11]. Помимо этого, наркомания в

СССР стала также восприниматься как порочная болезнь, которая ассоциировалась с преступным образом жизни, поскольку она была широко распространена среди воров, проституток, бродяг и других маргинальных групп [11, 6]. Тем не менее, в середине 1920-х гг. в РСФСР начали создаваться наркосекции, наркопункты и наркодиспансеры. В некоторых городах лечение больных наркоманией проводили районные наркологи при районных тубдиспансерах. Постепенно стали создаваться учреждения для лечения детей-наркоманов. Кроме того, наркоманам оказывали амбулаторную и стационарную психиатрическую помощь [1, 3, 36].

Заключение

1. В 1920-е гг. в СССР наблюдался рост наркомании, во многом обусловленный социально-политическими потрясениями – первая мировая война и революции 1917 г. Но многие предпосылки этого были заложены еще до 1917 г. Они были связаны с применением наркотиков в качестве лекарственных средств и социокультурными традициями. После 1917 г. произошла «демократизация» наркомании – широкое распространение среди всех классов населения и регионов страны.

2. Кризисные явления в обществе способствовали расцвету наркомании в период НЭП. Это связывают с маргинализацией общества и усилением девиантного поведения (рост преступности, проституции, появление беспризорников и др.). Наиболее популярными наркотиками в тот период были кокаин и морфий.

3. На основании проведенного анализа исторических источников и литературы в истории наркомании можно выделить медицинскую составляющую: появление большого числа наркозависимых из-за неграмотного и бесконтрольного назначения опиатов и кокаина, значительное число среди наркозависимых медицинских работников и их родственников. Фармацевтическая составляющая – это возможность легального и нелегального приобретения наркотических веществ непосредственно через аптеки. Успешной борьбе с наркоманией способствовало повышение уровня медико-гигиенической грамотности медицинского персонала и населения в целом относи-

тельно воздействия наркотических веществ на организм человека.

4. Согласно данным исследователей, в сдерживании наркотизма и постепенном снижении его уровня большую роль играла юридическая регламентация оборота наркотических веществ: введение соответствующих статей в Уголовный кодекс, разработка нормативных правовых актов, регламентирующих оборот наркотических веществ.

5. В конечном итоге распространение наркомании («наркотизм») удалось сдержать и приостановить. Как отмечается в исторических источниках, постепенному снижению наркотизма содействовали: снижение социальной напряженности в обществе и относительная экономическая стабилизация; укрепление государственных границ, создание таможенной службы и введение жестких ограничений на ввоз, производство и реализацию наркотических средств; ужесточение фармацевтического контроля; искоренение негативных общественных явлений (проституции, нищенства, бродяжничества и др.); снижение уровня преступности; решение проблемы безработицы и безнадзорности детей; отмена «сухого закона» и санкционирование выпуска дешевой водки.

Литература

1. Большая медицинская энциклопедия / гл. ред. Н. А. Семашко. – М. : Советская энциклопедия, 1931. – Т. 20 : Мюллер – Нервы. – 799 с.
2. Большая медицинская энциклопедия / гл. ред. Н. А. Семашко. – М. : Советская энциклопедия, 1930. – Т. 13 : Кишечный шов – Корреляция. – 797 с.
3. Панин, С. Е. Потребление наркотиков в Советской России (1917–1920-е годы) / С. Е. Панин // *Вопр. истории*. – 2003. – № 8. – С. 129–134.
4. Большая медицинская энциклопедия / гл. ред. Н. А. Семашко. – М. : Советская энциклопедия, 1929. – Т. 6 : Вывихи – Гимза. – 858 с.
5. Золотов, Я. А. Наркотики: историческая ретроспектива [Электронный ресурс] / Я. А. Золотов // *Экономика образования*. – 2013. – № 1. – Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/narkotiki-istoricheskaya-retrospektiva>. – Дата доступа: 01.06.2015.
6. Валькова, У. В. История наркотизма от древних времен до современности : (социол. анализ) [Электронный ресурс] / У. В. Валькова // *Изв. Рос. гос. пед. ун-та им. А. И. Герцена*. – 2011. – № 130. – Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/istoriya-narkotizma-ot-drevnih-vremen-do-sovremennosti-sotsiologicheskii-analiz>. – Дата доступа: 17.09.2015.
7. Рише, Ш. Р. Умственные яды [Алкоголь, хлоро-

- форм, опиум и др.] / Ш. Рише ; пер. с фр. с примеч. – Нижний Новгород : тип. Н. Ройского и Д. Душина, 1886. – 72 с.
8. Блюменау, Е. Б. Охмеляющие дурманы. Табак, опий и морфий, кокаин, эфир и гашиш, их вред и последствия / Е. Б. Блюменау. – Л. : Сеятель Е. В. Высоцкого, 1925. – 80 с.
 9. Данилло, С. Н. О влиянии некоторых ядов (спирт, опий, гашиш) на сознание у человека / С. Н. Данилло. – СПб. : К. Л. Риккер, 1894. – 39 с.
 10. Ладыженский, М. А. Героин и кодеин (диацетил- и метилморфин) и их сравнительное фармакологическое действие на животный организм : (эксперим. исслед.) : дис. ... д-ра медицины / М. А. Ладыженский ; Из Юрьев. фармакол. ин-та проф. С. И. Чирвинского. – Юрьев : тип. К. Маттисена, 1901. – 204 с.
 11. Васильев, П. А. Наркотизм в Петрограде-Ленинграде в 1917–1929 гг.: социальная проблема и поиски ее решения : автореф. дис. ... канд. ист. наук : 07.00.02 / П. А. Васильев ; Санкт-Петербург. ин-т истории РАН. – СПб., 2013. – 19 с.
 12. Шабельникова, Н. А. Деятельность милиции по противодействию наркопреступности на Дальнем Востоке России в 1920-е гг. [Электронный ресурс] / Н. А. Шабельникова // Актуальные вопросы борьбы с преступлениями. – 2015. – № 2. – Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/deyatelnost-militsii-po-protivodeystviyu-narkoprestupnosti-na-dalnevostoke-rossii-v-1920-e-gg>. – Дата доступа: 17.09.2007.
 13. Панин, С. Е. Повседневная жизнь советских городов: пьянство, проституция, преступность и борьба с ними в 1920-е годы : (на материалах Пензенской губернии) : автореф. дис. ... канд. ист. наук : 07.00.02 / С. Е. Панин ; Пенз. гос. пед. ун-т им. В. Г. Белинского. – Пенза, 2002. – 19 с.
 14. Лебина, Н. Б. Повседневная жизнь советского города: нормы и аномалии, 1920-1930 годы / Н. Б. Лебина. – СПб. : Нева, Летний сад, 1999. – 320 с.
 15. Сущинский, П. П. О некоторых новых лекарственных средствах. (Новые действующие начала спорыньи Корень Hydrastis. Canadensis – кокаин) : из лекций фармакологии, читан. в Воен.-мед. акад. / П. П. Сущинский. – СПб. : тип. Эттингера, 1887. – 41 с.
 16. Gorgeous Vintage Advertisements for Heroin, Cannabis and Cocaine [Electronic resource] // io9 We come from the future : popular from all blogs. – Mode of access: <http://io9.com/how-todays-illegal-drugs-were-marketed-as-medicines-510258499>. – Date of access: 20.09.2015.
 17. Краевский, В. И. Морфий и его дериваты (героин, перонин, дионин и кодеин) и их сравнительное влияние на дыхательную деятельность и общее состояние организма : (эксперим. исслед.) / В. И. Краевский. – СПб. : паровая скоропеч. П. О. Яблонского, 1902. – 249 с.
 18. Большая медицинская энциклопедия / гл. ред. Н. А. Семашко. – М. : Советская энциклопедия, 1931. – Т. 18 : Метроном – Морфин. – 800 с.
 19. Лашкевич, В. Г. Кокаин при лечении стенокардии / В. Г. Лашкевич. – СПб. : тип. П. И. Шмидта, 1886. – 4 с.
 20. Звонников, Н. И. Кокаин при неукротимой рвоте беременных / [соч.] Н. И. Звонникова. – М. : Т-во тип. А. И. Мамонтова, ценз. 1899. – 2 с.
 21. Петрище, Т. Л. О роли творчества М. А. Булгакова в формировании здорового образа жизни современной молодежи / Т. Л. Петрище, В. С. Глушанко, О. А. Шарапова // Весн. Віцеб. дзярж. ун-та. – 2009. – № 3 (53). – С. 42–50.
 22. Шоломович, А. С. Кокаин и его жертвы : (науч.-популяр. очерк) / А. С. Шоломович. – М., 1926. – 36 с.
 23. Калачев, Б. Ф. Развитие наркомании и незаконного оборота наркотиков в России [Электронный ресурс] / Б. Ф. Калачев, П. Н. Сбирунов, А. Н. Сергеев // Русский народный сервер против наркотиков NarCom.ru. – Режим доступа: <http://www.narcom.ru/parents/agit/8.html>. – Дата доступа: 17.09.2015.
 24. Итоги борьбы с голодом в 1921–22 гг. : сб. ст. и отчетов. – М. : ЦК Помгол ВЦИК, 1922. – 499 с.
 25. Бабский (фарминспектор). Волянь. Из деятельности фарминспекции / Бабский // Вестн. фармации. – 1924. – № 5/6. – С. 99–100.
 26. Государственный архив Гомельской области. – Ф. 11. Оп. 1. Д. 115. Л. 30.
 27. Акты обследования губернским фармуправлением аптек уездов. 02.06.1924 г. – 03.12.1924 г. // Государственный архив Гомельской области. – Ф. 11. Оп. 1. Д. 1156. Л. 15–16об.
 28. Койфман, С. А. Освободите аптеку от розыска / С. А. Койфман // Вестн. фармации. – 1928. – № 11. – С. 693–694.
 29. Книга погромов. Погромы на Украине, в Белоруссии и европейской части России в период Гражданской войны 1918–1922 гг. : сб. док. / отв. ред. Л. Б. Миляков. – М. : РОССПЭН, 2007. – 1032 с.
 30. Аникин, В. А. Исторические аспекты становления российского уголовного законодательства об ответственности за нарушение правил оборота наркотических средств или психотропных веществ [Электронный ресурс] / В. А. Аникин // Общество и право. – 2010. – № 2 (29). Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/istoricheskie-aspekty-stanovleniya-rossiyskogo-ugolovnogo-zakonodatelstva-ob-otvetstvennosti-za-narushenie-pravil-oborota>. – Дата доступа: 17.09.2015.
 31. Русакова, М. Наркотики в России [Электронный ресурс] / М. Русакова // Русский народный сервер против наркотиков NarCom.ru. – Режим доступа: <http://www.narcom.ru/ideas/socio/27.html>. – Дата доступа: 17.09.2015.
 32. Декреты, Постановления, Распоряжения и Циркуляры по фармацевтической части // Всерос. фармацевт. вестн. – 1923. – № 4/5. – С. 21–22.
 33. Постановление СНК РСФСР от 06.11.1924 г. «О мерах регулирования торговли наркотическими средствами» // Вестн. фармации. – 1924. – № 8/9. – С. 155–156.
 34. Горовой-Шалтан, В. А. Морфинизм, его распространение и профилактика / В. А. Горовой-Шалтан // Вопр. наркологии. – 1928. – № 2. – С. 48–52.
 35. Зандер, Н. В. К вопросу о чрезвычайном развитии наркомании (особенно кокаинизма) среди взрослого и преимущественно детского населения и о мерах борьбы с этим социальным бедствием / Н. В. Зандер.

– М., 1926. – 12 с.

36. Йозель, Э. Лечение наркоманий. Алкоголизм. Морфинизм. Кокаинизм : пер. с нем. с прил. ст. об амбу-

латор. лечения алкоголиков / Э. Йозель ; пер. П. Я. Гальперин. – Харьков : Науч. мысль, 1930. – 135 с.

Поступила 17.11.2015 г.

Принята в печать 11.12.2015 г.

References

1. Semashko NA, gl red. Bol'shaia meditsinskaia entsiklopediia [Big medical encyclopedia]. Moscow, RF: Sovetskaia entsiklopediia; 1931. T 20: Miuller–Nervy. 799 p.
2. Semashko NA, gl red. Bol'shaia meditsinskaia entsiklopediia [Big medical encyclopedia]. Moscow, RF: Sovetskaia entsiklopediia, 1930. T 13: Kishechnyi shov–Korrelitsiia. 797 p.
3. Panin SE. Potreblenie narkotikov v Sovetskoi Rossii (1917–1920-e gody) [Consumption of drugs in the Soviet Russia (the 1917-1920th years)]. Vopr Istorii. 2003;(8):129–34.
4. Semashko NA, gl red. Bol'shaia meditsinskaia entsiklopediia [Big medical encyclopedia]. Moscow, RF: Sovetskaia entsiklopediia, 1929. T 6: Vyvikh–Gimza. 858 p.
5. Zolotov YaA. Narkotiki: istoricheskaya retrospektiva [Drugs: historical retrospective]. Ekonomika Obrazovaniia [Internet]. 2013[cited 2015 Jun 01];(1). Available from: <http://cyberleninka.ru/article/n/narkotiki-istoricheskaya-retrospektiva>.
6. Valkova UV. Istoriia narkotizma ot drevnikh vremen do sovremennosti [Drug addiction history from ancient times to the present]: (sotsiol analiz). Izv Ros Gos Ped Un-ta Im AI Gertsena [Internet]. 2011 [cited 2015 Sep 17];(130). Available from: <http://cyberleninka.ru/article/n/istoriya-narkotizma-ot-drevnih-vremen-do-sovremennosti-sotsiologicheskii-analiz>.
7. Rishe ShR. Umstvennye iady [Alkohol', khloroform, opium i dr] [Intellectual poisons [Alcohol, chloroform, opium, etc.]. Nizhny Novgorod, RF: tip N Roiskogo i D Dushina; 1886. 72 p.
8. Blyumenau EB. Okhmelaiushchie durmany. Tabak, opii i morfii, kokain, efir i gashish, ikh vred i posledstviia [Okhmelaiushchy dopes. Tobacco, opium and morphine, cocaine, air and hashish, their harm and consequences]. Leningrad, RF: Seiatel' EV Vysotskogo; 1925. 80 p.
9. Danillo SN. O vliianii nekotorykh iadov (spirt, opii, gashish) na soznanie u cheloveka [About influence of some poisons (alcohol, opium, hashish) on consciousness at the person]. Saint-Petersburg, RF: KL Rikker; 1894. 39 p.
10. Ladyzhenskiy MA, Iur'ev farmakol in-t prof SI Chirvinskogo. Geroin i kodein (diatsetil- i metilmorfin) i ikh sravnitel'noe farmakologicheskoe deistvie na zhivotnyi organizm [Heroin and codeine (diatsetil-and metilmorfin) and their comparative pharmacological action on an animal organism]: (eksperim issled): dis ... d-ra meditsiny. Yuryev, RF: tip K Mattisena; 1901. 204 p.
11. Vasilyev PA, Sankt-Peterburg in-t istorii RAN. Narkotizm v Petrograde-Leningrade v 1917–1929 gg.: sotsial'naia problema i poiski ee resheniia [A drug addiction in Petrograd-Leningrad in 1917-1929: social problem and searches of its decision]: avtoref dis ... kand ist nauk: 07.00.02. Saint-Petersburg, RF; 2013. 19 p.
12. Shabelnikova NA. Deiatel'nost' militsii po protivodeistviu narkoprestupnosti na Dal'nem Vostoke Rossii v 1920-e gg. [Activities of militia for counteraction of narcocrime in the Far East Russia in the 1920th.]. Aktual'nye voprosy bor'by s prestupleniiami [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 20];(2). Available from: <http://cyberleninka.ru/article/n/deyatelnost-militsii-po-protivodeystviyu-narkoprestupnosti-na-dalnem-vostoke-rossii-v-1920-e-gg>.
13. Panin SE, Penz gos ped un-t im VG Belinskogo. Povsednevnaia zhizn' sovetskikh gorodov: p'ianstvo, prostitutsiia, prestupnost' i bor'ba s nimi v 1920-e gody: (na materialakh Penzenskoi gubernii) [Everyday life of the Soviet cities: alcoholism, prostitution, crime and fight against them in the 1920th years: (on materials of the Penza province)]: avtoref dis ... kand ist nauk: 07.00.02. Penza, RF; 2002. 19 p.
14. Lebina NB. Povsednevnaia zhizn' sovetskogo goroda: normy i anomalii, 1920-1930 gody [Everyday life of the Soviet city: norms and anomalies, 1920-1930]. Saint-Petersburg, RF: Neva, Letnii sad; 1999. 320 p.
15. Sushchinskiy PP. O nekotorykh novykh lekarstvennykh sredstvakh. (Novye deistvuiushchie nachala sporyn'i Koren' Hydrastis. Canadensis – kokain) [About some new medicines. (The new operating beginnings of an ergot Hydrastis Root. Canadensis – Cocainum)]: iz lektzii farmakologii, chitan. v Voen.-med. akad. Saint-Petersburg, RF: tip Ettingera; 1887. 41 p.
16. Gorgeous Vintage Advertisements for Heroin, Cannabis and Cocaine. io9 We come from the future: popular from all blogs [Internet]. [cited 2015 Sep 20]. Available from: <http://io9.com/how-todays-illegal-drugs-were-marketed-as-medicines-510258499>.
17. Kraevskiy VI. Morfii i ego derivaty (geroin, peronin, dionin i kodein) i ikh sravnitel'noe vliianie na dykhatel'nuu deiatel'nost' i obshchee sostoianie organizma [Morphia and its derivatives (heroin, перонин, Dioninum and Codeinum) and their comparative influence on respiratory activity and general condition of an organism]: (eksperim issled). Saint-Petersburg, RF: parovaia skoropech PO Iablonskogo; 1902. 249 p.
18. Semashko NA, gl red. Bol'shaia meditsinskaia entsiklopediia [Big medical encyclopedia]. Moscow, RF: Sovetskaia entsiklopediia, 1931. T 18: Metronom–Morfin. 800 p.
19. Lashkevich VG. Kokain pri lechenii stenokardii [Cocainum at treatment of stenocardia]. Saint-

- Petersburg, RF: tip PI Shmidta; 1886. 4 p.
20. Zvonnikov NI. Kokain pri neukrotimoi rvote beremennykh [Cocainum at a pernicious vomiting of pregnant women]. Moscow, RF: T-vo tip AI Mamontova; 1899. 2 p.
 21. Petrishche TL, Glushanko VS, Sharapova OA. O roli tvorchestva M. A. Bulgakova v formirovanii zdorovogo obraza zhizni sovremennoi molodezhi [About a role of creativity of M. A. Bulgakov in formation of a healthy lifestyle of modern youth]. *Vesn Vitseb Dziarzh Un-ta*. 2009;(3);42–50.
 22. Sholomovich AS. Kokain i ego zhertvy [Cocainum and its victims]: (nauch-populiar ocherk). Moscow, PΦ; 1926. 36 p.
 23. Kalachev BF, Sbirunov PN, Sergeev AN. Razvitie narkomanii i nezakonnogo oborota narkotikov v Rossii [Development of a narcomania and drug trafficking in Russia]. *Russkii narodnyi server protiv narkotikov NarCom.ru* [Internet]. [cited 2015 Sep 17]. Available from: <http://www.narcom.ru/parents/agit/8.html>.
 24. Itogi bor'by s golodom v 1921–22 gg. [Results of fight against hunger in 1921–22]: sb st i otchetov. Moscow, RF: TsK Pomgol VTsIK; 1922. 499 p.
 25. Babskiy (farminspektor). Volyn'. Iz deiatel'nosti farminspektsii [Volhynia. From activity of a farminspektion]. *Vest Farmatsii*. 1924;(5-6):99–100.
 26. Gosudarstvennyi arkhiv Gomel'skoi oblasti [State archive of the Gomel region]. F 11. Op 1. D 115. L 30.
 27. Akty obsledovaniia gubernskim farmupravleniem aptek uezdov [Acts of inspection by a provincial farmupravleniye of drugstores of districts. 02.06.1924 – 03.12.1924]. 02.06.1924 g. – 03.12.1924 g. V: Gosudarstvennyi arkhiv Gomel'skoi oblasti. F 11. Op 1. D 1156. L 15–16ob.
 28. Koyfman SA. Osvobodite apteku ot royska [Exempt a drugstore from search]. *Vestn Farmatsii*. 1928;(11):693–4.
 29. Milyakov LB, red. Kniga pogromov. Pogromy na Ukraine, v Belorussii i evropeiskoi chasti Rossii v period Grazhdanskoi voyny 1918–1922 gg. [Book of riots. Riots in Ukraine, in Belarus and the European part of Russia during Civil war of 1918–1922]: sb dok. Moscow, RF: ROSSPEN; 2007. 1032 p.
 30. Anikin VA. Istoricheskie aspekty stanovleniia rossiiskogo ugolovnog zakonodatel'stva ob otvetstvennosti za narushenie pravil oborota narkoticheskikh sredstv ili psikhotropnykh veshchestv [Historical aspects of a becoming of the Russian criminal legislation on responsibility for violation of rules of trafficking in narcotics or psychotropic substances]. *Obshchestvo i pravo* [Internet]. 2010 [cited 2015 Sep 17];(2). Available from: <http://cyberleninka.ru/article/n/istoricheskie-aspekty-stanovleniya-rossiyskogo-ugolovnog-zakonodatel'stva-ob-otvetstvennosti-za-narushenie-pravil-oborota>.
 31. Rusakova M. Narkotiki v Rossii [Drugs in Russia]. *Russkii narodnyi server protiv narkotikov NarCom.ru* [Internet]. [cited 2015 Sep 17]. Available from: <http://www.narcom.ru/ideas/socio/27.html>.
 32. Dekrety, Postanovleniia, Rasporiasheniia i Tsirkuliary po farmatsevticheskoi chasti [Decrees, Resolutions, Orders and Circulars by pharmaceutical part]. *Vseros Farmatsevt Vestn*. 1923;(4-5):21–2.
 33. Postanovlenie SNK RSFSR ot 06.11.1924 g. «O merakh regulirovaniia torgovli narkoticheskimi sredstvami» [The resolution SNK RSFSR of 06.11.1924. «About measures of regulation of trade in drugs»]. *Vestn Farmatsii*. 1924;(8-9):155–6.
 34. Gorovoy-Shaltan VA. Morfinizm, ego rasprostranenie i profilaktika [Morfinizm, his distribution and prevention]. *Vopr Narkologii*. 1928;(2):48–52.
 35. Zander NV. K voprosu o chrezvychainom razvitii narkomanii (osobenno kokainizma) sredi vzroslogo i preimushchestvenno detskogo naseleniia i o merakh bor'by s etim sotsial'nym bedstviem [To a question of extraordinary development of drug addiction (especially a cocainism) among adult and mainly children's population and about measures of fight against this social disaster]. Moscow, RF; 1926. 12 p.
 36. Yoel E, Galperin PYa, per. Lechenie narkomanii. Alkogolizm. Morfinizm. Kokainizm [Treatment of drug addiction. Alcoholism. Morfinizm. Cocainism]. Kharkov, Ukraine: Nauch mysl'; 1930. 135 p.

Received 17.11.2015

Accept 11.12.2015

Сведения об авторах:

Артеменко Н.И. – к.м.н., врач отделения ультразвуковой диагностики УЗ «Витебская городская клиническая поликлиника №3»;

Петрище Т.Л. – старший преподаватель кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК. E-mail: petrishche.tanya@tut.by – Петрище Татьяна Леонидовна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

ОЦЕНКА БИОХИМИЧЕСКОГО СТАТУСА БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ГЕКСИЛОВОГО ЭФИРА 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ В СУБХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е.К. ВЛАСЕНКО, С.И. СЫЧИК, В.А. СТЕЛЬМАХ, И.И. ИЛЮКОВА, В.А. ГРЫНЧАК

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

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №6. – С. 104-111.

THE EVALUATION OF WHITE RATS' BIOCHEMICAL STATUS ON THE IMPACT OF 5-AMINOLEVULINIC ACID HEXYL ESTER IN SUBCHRONIC EXPERIMENT

E.K. VLASENKO, S.I. SYCHIK, V.A. STELMAKH, I.I. ILYUKOVA, V.A. GRYNCHAK

Republican Unitary Enterprise «Practical-Scientific Centre of Hygiene», Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(6):104-111.

Резюме.

В субхроническом эксперименте изучены биохимические параметры состояния организма белых крыс, получавших перорально действующее вещество нового регулятора роста растений - гексиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты. В условиях тридцатидневного эксперимента препарат демонстрировал выраженные дозозависимые эффекты проявления кумулятивных свойств на уровне летальных исходов. Так, за время опыта не отмечено гибели подопытных животных в контроле и группах, получавших препарат в дозах 440 и 110 мг/кг. Введение препарата в дозе 880 мг/кг (кратной 1/10 от DL_{50ac}) привело к единичному случаю гибели, а при введении дозы 1760 мг/кг (кратной 1/5 от DL_{50ac}) наблюдали гибель 7 из 10 особей. На 30-е сутки эксперимента у крыс изучен ряд лабораторных показателей сыворотки крови и мочи. Интрагастральное введение препарата белым крысам приводило к изменению ряда лабораторных биохимических показателей функционирования печени, что отражалось в увеличении активностей аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтранспептидазы, снижении величины коэффициента де Ритиса, также наблюдалось дозозависимое повышение уровня билирубина. У животных, получавших препарат в максимально переносимой дозе 440 мг/кг изучали функциональное состояние монооксигеназ печени. Введение препарата приводило к увеличению в 1,4 раза удельного содержания цитохрома P450 с аналогичным в 1,5 раза увеличением удельной активности P450-редуктазы в сравнении с контрольными значениями. При этом в печени подопытных животных наблюдается накопление цитохрома P420. В результате изучения каталитической активности цитохрома P450 оказалось, что препарат не приводит к изменению V_{max} и K_m в реакциях О-деалкилирования 7-этоксикумарина и 7-этоксирезорифина, следовательно, не влияет на детоксикационную функцию печени. В целом, изменение биохимических показателей (в т.ч. характеризующих состояние монооксигеназной системы) у подопытных животных, получавших изучаемое соединение в субхроническом эксперименте, может свидетельствовать о мембраноповреждающем действии препарата.

Ключевые слова: гексиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты, токсичность, субхроническая токсичность, цитохром P450.

Abstract.

Biochemical parameters of white rats' status were studied in subchronic experiment during which they received perorally an active substance of the new plant growth regulator - 5-aminolevulinic acid hexyl ester. In the context of the thirty-days' experiment the drug showed marked dose-dependent effects of cumulative properties manifestation at the level of lethal outcomes. Thus, during the experiment at the doses of 440 and 110 mg/kg no death of the experimental animals and in the control groups was observed. The introduction of the drug at the dose of 880 mg/kg (1/10 of DL_{50ac}) led to the death of one animal, and at the dose of 1760 mg/kg (1/5 of DL_{50ac}) resulted in the

death of 7 rats out of 10. On the 30th day of the experiment several laboratory parameters of blood serum and urine were studied in rats. Intragastric administration of the drug to white rats led to the change in a number of laboratory biochemical parameters of the liver function, which was reflected in an increase of the activity of alanine aminotransferase and gamma glutamyltranspeptidase, reduction of de Rytis coefficient, a dose-dependent increase in the level of bilirubin was also observed. In the animals treated with the drug at the maximally tolerated dose of 440 mg/kg functional state of the liver monooxygenases was studied. The introduction of the drug led to the 1,4-fold increase of the specific content of cytochrome P450 with the similar 1,5-fold increase in the specific activity of the P450-reductase when compared to control values. In the liver of experimental animals the accumulation of cytochrome P420 was observed. As a result of studying the catalytic activity of cytochrome P450, the drug turned out not to change the $V_{\max}$ and K_m in reactions of O-dealkylation of 7-ethoxycumarine and 7-ethoxyresorufine therefore it does not affect the detoxification function of the liver. In general, changes in biochemical parameters (including those characterizing the state of monooxygenase system) in experimental animals treated with the studied substance in the subchronic experiment may indicate membrane damaging effects of the drug.

Key words: 5-aminolevulinic acid hexyl ester, toxicity, subchronic toxicity, cytochrome P450.

В результате разработки защитно-стимулирующих составов для обработки семян агрокультур в Институте биоорганической химии НАН Беларуси создан перспективный регулятор роста растений – гексиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты (ГЭ-АЛК), обладающий выраженными ростостимулирующими свойствами в отношении ряда сельскохозяйственных растений. В соответствии с требованиями национального законодательства ГЭ-АЛК как новый пестицид подлежит обязательной токсикологической оценке с обоснованием гигиенических регламентов в объектах среды обитания человека. Необходимым этапом таких исследований является субхронический эксперимент на теплокровных животных, который, наряду с иными показателями токсикометрии, дает представление о степени потенциальной опасности изучаемого вещества для организма и имеет существенное значение для организации профилактики возможных отравлений.

Целью данного исследования является изучение биохимических показателей белых крыс, подвергнутых повторному внутрижелудочному воздействию ГЭ-АЛК включая оценку функционального состояния микросомальных монооксигеназ печени.

Материал и методы

Согласно результатам ранее проведенных исследований ГЭ-АЛК является умеренно опасным химическим соединением (III класс опасности), в условиях однократного интрагастрального введения самкам и самцам белых

мышей и крыс клиническая картина интоксикации, параметры токсичности и потенциальной опасности острого отравления не демонстрируют гендерных и видовых различий. В связи с этим изучение ряда показателей биохимического статуса организма лабораторных животных в субхроническом эксперименте по внутрижелудочному введению фиксированных доз ГЭ-АЛК (метод Ю.С. Кагана и В.В. Станкевича [1]) проводили в течение 30 суток на самцах белых крыс. Животные разделены на 5 групп по 10 особей в каждой: I-контрольную и II, III, IV, V-опытные, подвергавшиеся воздействию 1/5, 1/10, 1/20 и 1/80 от DL_{50ac} (1760, 880, 440 и 110 мг/кг ГЭ-АЛК, соответственно). Препарат в водном растворе вводили в желудок подопытных животных с помощью иглы-зонда. Контрольной группе вводили дистиллированную воду в эквивалентных объемах. По окончании 30-суточного эксперимента у животных изучали ряд морфофункциональных показателей, собирали мочу, декапитировали и в сыворотке крови и моче исследовали 30 показателей ферментативной активности, иммунологического статуса и содержания биогенных метаболитов при помощи автоматического биохимического анализатора Accent 200 (Cormay, Польша) с использованием стандартных наборов реагентов к данному прибору фирмы Cormay.

В качестве модели изучения биохимических характеристик детоксикационной функции использовали микросомальную фракцию, выделенную из клеток печени крыс, получавших максимально переносимую дозу 440 мг/кг ГЭ-АЛК (кратная 1/20 от DL_{50ac}). Микросо-

мальную фракцию выделяли с помощью дифференциального центрифугирования согласно методике Т.А. van der Hoeven и М.Ј. Coon [2]. Содержание цитохромов Р450 и Р420 определяли разностной фотометрией восстановленного дитионитом карбонильного комплекса по методике, предложенной Т. Omura [3]. Концентрацию общего белка измеряли по методу Лоури в модификации для мембранных белков [4] с использованием бычьего сывороточного альбумина в качестве стандарта. За активностью цитохром Р450-редуктазы следили по реакции восстановления цитохрома *c*, описанной J.L. Vermilion и М.Ј. Coon [5]. Определение каталитической активности цитохрома Р450 по отношению к 7-этоксикумарину проводили по методу А. Aitio [6], по отношению к 7-этоксирезорифину - по методу М.Д. Burke [7].

При анализе полученных данных был использован однофакторный дисперсионный анализ с применением поправки Бонферрони. Количественные параметры представлены в виде среднего значения (М) и 95% доверительного интервала ($\pm 95\%$ ДИ). Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят $p \leq 0,05$.

Обращение с животными при подготовке и проведении экспериментов осуществляли в соответствии с основными этическими принципами надлежащей лабораторной практики [8].

Результаты и обсуждение

За время эксперимента не отмечено гибели подопытных животных в контроле и группах, получавших ГЭ-АЛК в дозах 440 и 110 мг/кг. Введение ГЭ-АЛК в дозе 880 мг/кг (кратной 1/10 от DL_{50ac}) привело к единичному случаю гибели на 8-е сутки опыта. При введении ГЭ-АЛК в дозе 1760 мг/кг, кратной 1/5 от DL_{50ac} , наблюдали гибель 7 из 10 особей в период на 3-11 сутки эксперимента.

Рассчитанная с помощью пробит-анализа [9] доза препарата, вызывающая в течение длительного введения гибель 50% взятых в эксперимент особей, позволила определить величину коэффициента кумуляции, который составляет для дозы, кратной 1/5 от DL_{50ac} – 1,6, а доля дозы, кратной 1/10 от DL_{50ac} – более 5,1. Таким образом, ГЭ-АЛК в данном эксперименте демонстрирует выраженные дозоза-

висимые эффекты проявления кумулятивных свойств на уровне летальных исходов.

Следует отметить, что и при оценке показателей биохимического статуса организма белых крыс, подвергнутых воздействию ГЭ-АЛК, регистрируется ряд дозозависимых изменений. Так, среди изученных показателей сыворотки крови белых крыс, получавших ГЭ-АЛК в субхроническом эксперименте, зарегистрированы изменения активности ферментов обмена аминокислот и увеличение содержания общего билирубина (табл. 1). Так, введение ГЭ-АЛК приводит к увеличению активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) в 1,5 раза и аланинаминотрансферазы (АЛТ) у животных группы III в 2,3 раза по сравнению с контролем, значение коэффициента де Ритиса данной группы снижалось до 2,4. Наряду с этим в сыворотке крови крыс групп III, IV, V отмечено достоверное дозозависимое повышение уровня содержания билирубина в 2, 1,6 и 1,3 раза по сравнению с величиной в контрольной группе.

Среди лабораторных показателей состояния белых крыс, подвергшихся воздействию ГЭ-АЛК в субхроническом эксперименте, изучен ряд параметров неспецифического гуморального иммунитета – содержание компонентов комплемента (C3, C4) и иммуноглобулинов А, G, М (табл. 2). Так, у животных группы III отмечено достоверное увеличение содержания компонента C3 в 1,5 раза и иммуноглобулина G на 28% по сравнению с контрольными значениями.

Со стороны функциональных показателей состояния мочевыводящей системы на 30-е сутки эксперимента при введении ГЭ-АЛК отмечалось увеличение содержания мочевины в моче животных группы V по сравнению с контролем в 1,6 раза, при этом значение клиренса мочевины в данной подопытной группе также увеличилось в 1,6 раза и не имеет достоверных отличий по сравнению с контрольным значением (табл. 3).

Изменение лабораторных показателей (в т.ч. иммунологических показателей) зафиксировано при воздействии ГЭ-АЛК в диапазоне токсических доз с наличием летальных исходов в группе, что не дает возможности выявить системного или органоспецифического влияния препарата, однако, свидетельствует о вовлечении печени в компенсацию вредного

Таблица 1 – Биохимические показатели сыворотки крови крыс при введении ГЭ-АЛК в субхроническом эксперименте, М(±95%ДИ)

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения, величины вводимых доз			
	I-контрольная	III-опытная 880 мг/кг	IV-опытная 440 мг/кг	V-опытная 110 мг/кг
Общий белок, г/л	60,1 (52,2-68,0)	53,7 (42,1-65,2)	54,6 (46,2-62,9)	55,9 (48,4-63,3)
Альбумин, г/л	32,3 (24,3-40,2)	30,4 (22,4-38,3)	35,3 (29,6-41,0)	35,7 (28,5-42,9)
Мочевина, ммоль/л	5,5 (5,2-5,7)	6,5 (5,9-6,9) *	5,4 (4,9-5,9)	5,1 (4,4-5,7)
АЛТ, мкат/л	2,1 (1,6-2,6)	4,8 (2,4-7,2) *	1,8 (1,1-2,4)	1,6 (1,4-1,8)
АСТ, мкат/л	8,2 (6,2-10,2)	9,8 (6,4-13,2)	6,0 (4,8-7,2)	5,9 (4,9-6,9)
Коэффициент де Ритиса, усл.ед.	4,0 (3,7-4,4)	2,4 (1,9-2,8)*	3,6 (3,0-4,2)	3,7 (3,3-4,1)
Холестерин, ммоль/л	1,0 (0,6-1,5)	0,9 (0,7-1,2)	1,1 (0,8-1,4)	1,1 (0,4-1,7)
ЛПВП, г/мл	0,99 (0,96-1,01)	1,0 (0,98-1,01)	1,0 (0,98-1,01)	0,99 (0,96-1,01)
ЛПНП, г/мл	3,73 (3,69-3,76)	3,74 (3,7-3,77)	3,72 (3,7-3,75)	3,73 (3,7-3,77)
Билирубин общий, мкмоль/л	2,5 (2,2-2,9)	5,0 (3,8-6,2)*	3,9 (3,4-4,4)*	3,3 (2,8-3,7)*
Триглицериды, ммоль/л	0,29 (0,17-0,4)	0,3 (0,21-0,38)	0,35 (0,22-0,47)	0,27 (0,11-0,43)
Креатинин, мкмоль/л	54,6 (51,8-57,4)	52,2 (47,9-56,4)	56,7 (53,5-59,8)	56,6 (53,6-59,6)
Мочевая кислота, мкмоль/л	97,0 (87,7-106,7)	100,1 (90,3-109,9)	108,4 (102,9-113,8)	100,4 (94,2-106,7)
α-амилаза, мкат/л	7,9 (6,6-9,3)	7,5 (5,6-9,3)	6,5 (5,0-7,9)	7,5 (6,5-8,5)
Щелочная фосфатаза, мкат/л	1,7 (1,6-1,8)	1,6 (1,5-1,7)	1,6 (1,5-1,7)	1,7 (1,6-1,8)
Глюкоза, ммоль/л	6,8 (6,2-7,4)	7,4 (6,3-8,5)	6,7 (5,9-7,6)	6,5 (5,8-7,1)
Магний, ммоль/л	0,85 (0,8-0,91)	0,87 (0,79-0,95)	0,87 (0,82-0,92)	0,84 (0,78-0,9)
Фосфор, ммоль/л	1,6 (1,5-1,8)	1,5 (1,3-1,7)	1,7 (1,5-1,8)	1,6 (1,4-1,8)
Железо, мкмоль/л	42,9 (29,5-56,2)	44,9 (38,9-50,9)	52,8 (35,9-69,5)	47,0 (44,4-49,6)
ЛДГ, мкат/л	39,7 (29,2-50)	31,5 (19,7-43,3)	30,7 (23,7-37,6)	36,8 (27,5-46,1)
ГГТ, мкат/л	0,18 (0,17-0,19)	0,27 (0,2-0,34)*	0,2 (0,18-0,21)	0,19 (0,17-0,2),
Холинэстераза, мкат/л	86,1 (80,8-91,4)	83,8 (79,4-88,4)	88,0 (82,9-93,2)	81,5 (77,1-85,8)

Примечание: * - различия статистически достоверны, $p \leq 0,05$.

Таблица 2 – Иммунологические показатели белых крыс, получавших ГЭ-АЛК интрагастралью в субхроническом эксперименте, М(±95%ДИ)

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения, величины вводимых доз			
	I-контрольная	III-опытная 880 мг/кг	IV-опытная 440 мг/кг	V-опытная 110 мг/кг
Компонент комплемента С3, г/л	2,9 (2,6-3,3)	4,4 (3,5-5,3)*	3,1 (2,9-3,4)	3,9 (2,7-5,1)
Компонент комплемента С4, г/л	2,8 (0,9-4,6)	3,1 (1,3-4,8)	2,8 (1,2-4,4)	3,2 (1,6-4,8)
Иммуноглобулин А, г/л	3,1 (2,0-4,1)	4,2 (3,3-5,2)	3,6 (2,4-4,9)	4,1 (2,9-5,3)
Иммуноглобулин G, г/л	95 (79-110)	122 (105-138)*	86 (73-98)	105 (92-117)
Иммуноглобулин М, г/л	5,4 (0,2-10,6)	6,8 (1,2-12,1)	4,4 (3,4-8,5)	5,4 (2,6-8,2)

Примечание: * - различия статистически достоверны, $p \leq 0,05$.

Таблица 3 – Показатели функционального состояния мочевыделительной системы белых крыс при внутрижелудочном введении ГЭ-АЛК в субхроническом эксперименте, М(±95%ДИ)

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения, величины вводимых доз			
	I-контрольная	III-опытная 880 мг/кг	IV-опытная 440 мг/кг	V-опытная 110 мг/кг
Общий белок, г/л	8,5 (4,3-11,0)	11,3 (5,4-15,3)	8,5 (5,1-11,0)	8,3 (3,4-12,2)
Альбумин, г/л	5,2 (4,4-5,9)	4,9 (4,1-5,8)	4,7 (2,9-6,5)	4,6 (3,3-5,9)
Мочевина, ммоль/л	137,8 (91,2-184,4)	134,0 (91,1-176,8)	116,0 (92,7-139,3)	226,7 (169,4-284,0)
Клиренс мочевины, мл/мин	0,13 (0,1-0,16)	0,11 (0,03-0,19)	0,16 (0,13-0,18)	0,21 (0,12-0,31)
Креатинин, ммоль/л	4,8 (2,4-7,1)	3,8 (3,1-4,5)	3,1 (2,5-3,6)	7,1 (4,7-9,6)
Клиренс креатинина, мл/мин	0,45 (0,29-0,6)	0,35 (0,15-0,54)	0,4 (0,3-0,5)	0,59 (0,33-0,85)
Мочевая кислота, мкмоль/л	461,1 (269,5-652,7)	417,3 (287,3-547,2)	431,7 (340,4-522,9)	564,0 (385,1-742,9)
Глюкоза, ммоль/л	1,4 (1,2-1,6)	1,2 (0,95-1,5)	1,3 (1,2-1,4)	1,6 (1,4-1,8)
Диурез, л ³ /сутки	6,0 (4,1-7,9)	4,9 (3,02-6,8)	8,2 (5,9-10,4)	5,0 (3,8-6,2)
pH, ед. pH	7,1 (6,9-7,3)	7,1 (6,9-7,3)	7,2 (7,1-7,4)	7,3 (7,2-7,4)
Удельная плотность, г/мл	1,02 (1,01-1,03)	1,01 (0,99-1,02)	1,02 (1,0-1,03)	1,02 (1,01-1,03)

Таблица 4 – Характеристика микросомальной фракции печени крыс, получавших ГЭ-АЛК в субхроническом эксперименте

Концентрация цитохромов P450 и P420, нмоль/мл микросомальной фракции	Концентрация общего белка, мг/мл микросомальной фракции	Удельное содержание цитохромов P450 и P420, нмоль/мг общего белка	Активность P450-редуктазы, Ед/мл микросомальной фракции	Удельная активность P450-редуктазы, Ед/мг общего белка
Контроль (дист. вода)				
11,5 / 4,5	21,7	0,53 / 0,21	4,8	0,22
Опыт (440 мг/кг ГЭ-АЛК)				
12,6 / 10,8	17,2	0,73 / 0,63	5,9	0,34

воздействия (повышение уровня билирубина). Одновременно, препарат оказывает гепатотоксическое действие, реализуемое путем цитолиза (развитие гиперферментемии), патофизиологической основой которого является нарушение целостности плазматической мембраны гепатоцитов и их органелл.

Изучение биохимических механизмов детоксикации, связанных с функционированием микросомальных монооксигеназ гладкого эндоплазматического ретикула печени, позволяет выявить особенности повреждающего действия яда, определить тип его влияния на систему цитохрома P450, а также служит основой для поиска средств профилактики и лечения интоксикаций [9].

Изучение системы детоксикации ксено-

биотиков производили у крыс, получавших интрагастрально максимально переносимую дозу субхронического воздействия - 440 мг/кг ГЭ-АЛК. На первоначальном этапе исследований охарактеризована полученная микросомальная фракция печени подопытных животных группы IV по содержанию цитохромов P450 и P420, а также определены концентрация общего белка и активность P450-редуктазы (табл. 4).

Так, введение ГЭ-АЛК приводило к увеличению в 1,4 раза удельного содержания цитохрома P450 с аналогичным в 1,5 раза увеличением удельной активности P450-редуктазы в сравнении с контрольными значениями. При этом наблюдали повышение уровня удельного содержания цитохрома P420 в 3 раза отно-

сительно контроля. Цитохром P420 впервые описан исследователями в связи с неудачными попытками солиubilизировать цитохром P450 в нативном виде - в результате опытов фермент утрачивал функциональные свойства, а максимум поглощения комплекса монооксид углерода с гемопротеидом сдвигался в коротковолновую область. Оказалось, что обработка микросомальной фракции 1%-м бутанолом или 0,5%-м гексанолом способствует переходу цитохрома P450 в форму P420 [10]. Дальнейшими исследованиями показано, что такой эффект наблюдается не только при солиubilизации, но и при воздействии веществ различной химической природы, таких, как мочевины, хлоргидрат гуанидина, детергенты, фосфолипазы, концентрированные растворы солей, кислот и щелочей [11-14]. Цитохром P450 является мембраносвязанным белком и проявление его активности возможно только в присутствии фосфолипидного окружения, которое стабилизирует фермент в функционально активной конформации [15]. Таким образом, появление большого количества инактивированного фермента в печени крыс, получавших ГЭ-АЛК может быть связано со структурными изменениями биологических мембран под воздействием препарата.

Функционирование монооксигеназной системы оценивали по основным кинетическим параметрам катализируемых цитохромом P450 реакций *О*-деалкилирования 7-этоксикумарина и 7-этоксирезорурфина. Кинетические параметры реакций окисления указанных субстратов микросомальной фракцией

печени крыс, получавших интрагастрально 440 мг/кг ГЭ-АЛК в субхроническом эксперименте, представлены в таблице 5.

Из таблицы 5 видно, что введение подопытным животным ГЭ-АЛК не приводило к индукции/ингибированию изоформ цитохрома P450 с повышенным сродством к изученным субстратам (изоформы 1A1, 1A2, 1B1, 2B2). На это указывают рассчитанные для реакций окисления 7-этоксикумарина и 7-этоксирезорурфина величины $V_{\max}$ и K_m , которые у крыс, получавших ГЭ-АЛК, не имеют существенных отличий от контрольных величин.

Заключение

Введение ГЭ-АЛК белым крысам в субхроническом эксперименте приводит к изменению ряда лабораторных биохимических показателей функционирования печени, что отражается на увеличении активностей аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтранспептидазы, снижении величины коэффициента де Ритиса. При этом наблюдается также дозозависимое повышение уровня общего билирубина.

В результате изучения каталитической активности цитохрома P450 оказалось, что ГЭ-АЛК не приводит к изменению $V_{\max}$ и K_m в реакциях *О*-деалкилирования 7-этоксикумарина и 7-этоксирезорурфина, следовательно, не влияет на детоксикационную функцию печени. При этом в печени подопытных животных наблюдается накопление цитохрома P420, что может рассматриваться как проявление общетоксического действия на фоне ежедневного

Таблица 5 – Кинетические параметры цитохрома P450 печени крыс при воздействии ГЭ-АЛК в субхроническом опыте

В реакции с 7-этоксикумарином			В реакции с 7-этоксирезорурфином		
C_{P450} , пмоль/мл	$V_{\max}$, пмоль/(пмоль×мин)	K_m , мкМ	C_{P450} , пмоль/мл	$V_{\max}$, пмоль/(пмоль×мин)	K_m , мкМ
Контроль (дист. вода)					
9,2	0,18 (0,17-0,19)	1,6 (1,1-2,1)	63,0	0,12 (0,11-0,13)	21,4 (15,4-27,4)
Опыт (440 мг/кг ГЭ-АЛК)					
10,1	0,21 (0,19-0,23)	1,7 (1,2-2,1)	57,7	0,12 (0,10-0,14)	22,6 (15,3-30,0)

Примечание: C_{P450} – концентрация цитохрома P450 в реакционной смеси, пмоль/мл; $V_{\max}$ – максимально достижимая скорость ферментативной реакции, образование продукта в единицу времени, отнесенные к C_{P450} , пмоль продукта/(пмоль цитохрома P450×мин реакции); K_m – константа Михаэлиса, концентрация субстрата, при которой достигается 1/2 $V_{\max}$, мкМ.

введения максимально переносимой дозы препарата в подостром эксперименте.

В целом, характер выявленных изменений биохимических показателей (в т.ч. характеризующих состояние монооксигеназной системы) у подопытных животных, получавших ГЭ-АЛК в субхроническом эксперименте, может свидетельствовать о присутствии мембраноповреждающего компонента в действии препарата.

Литература

1. Каган, Ю. С. Коэффициент кумуляции как количественный критерий / Ю. С. Каган, В. В. Станкевич // Актуальные вопросы гигиены труда, промышленной токсикологии и профессиональной патологии в нефтяной и нефтехимической промышленности. - Уфа, 1964. - С. 48-49.
2. van der Hoeven, T. A. Preparation and properties of partially purified cytochrome P-450 and reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-cytochrome P-450 reductase from rabbit liver microsomes / T. A. van der Hoeven, M. J. Coon // J. Biol. Chem. - 1974 Oct. - Vol. 249, N 19. - P. 6302-6310.
3. Omura, T. The Carbon Monoxide-binding Pigment of Liver Microsomes. II. Solubilization, Purification, and Properties / T. Omura, R. Sato // J. Biol. Chem. - 1964 Jul. - Vol. 239. - P. 2379-2385.
4. Биохимическое исследование мембран / под ред. Э. Мэдди. - Москва : Мир, 1979. - 460 с.
5. Vermilion, J. L. Identification of the high and low potential flavins of liver microsomal NADPH-cytochrome P-450 reductase / J. L. Vermilion, M. J. Coon // J. Biol. Chem. - 1978 Dec. - Vol. 253, N 24. - P.

8812-8819.

6. Aitio, A. A simple and sensitive assay of 7-ethoxycoumarine deethylation / A. Aitio // Anal. Biochem. - 1978 Apr. - Vol. 85, N 2. - P. 488-491.
7. Burke, M. D. Inherent specificities of purified cytochromes P-450 and P-448 toward biphenyl hydroxylation and ethoxyresorufin deethylation / M. D. Burke, R. T. Mayer // Drug. Metab. Dispos. - 1975 Jul-Aug. - Vol. 3, N 4. - P. 245-253.
8. Guide for the care and use of laboratory animals / Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Institute for Laboratory Animal Research, Division on Earth and Life Studies. - Washington : National academy press, 1996. - 220 p.
9. Бельский, М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Бельский. - Рига : Изд-во Акад. наук Латв. ССР, 1959. - 115 с.
10. Голиков, С. Н. Общие механизмы токсического действия / С. Н. Голиков, И. В. Саноцкий, Л. А. Тиунов. - Ленинград : Медицина, 1986. - 280 с.
11. Арчаков, А. И. Микросомальное окисление / А. И. Арчаков. - Москва : Наука, 1975. - 327 с.
12. Omura, T. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. I. Evidence for its hemoprotein nature / T. Omura, R. Sato // J. Biol. Chem. - 1964 Jul. - Vol. 239. - P. 2370-2378.
13. Imai, Y. Conversion of P-450 to P-420 by neutral salts and some other reagents / Y. Imai, R. Sato // Eur. J. Biochem. - 1967 Jun. - Vol. 1, N 4. - P. 419-426.
14. Mason, H. S. Microsomal mixed-function oxidations: the metabolism of xenobiotics / H. S. Mason, J. C. North, M. Vanneste // Fed. Proc. - 1965 Sep-Oct. - Vol. 24, N 5. - P. 1172-1180.
15. Адрианов, Н. В. Регуляция активности ферментных систем окисления чужеродных соединений / Н. В. Адрианов, В. Ю. Уваров // Вестн. АМН СССР. - 1988. - № 1. - С. 24-33.

Поступила 14.07.2015 г.

Принята в печать 11.12.2015 г.

References

1. Kagan YuS, Stankevich VV. Koeffitsient kumulatsii kak kolichestvennyi kriterii [Cumulation coefficient as quantitative criterion]. V: Aktual'nye voprosy gigieny truda, promyshlennoi toksikologii i professional'noi patologii v neftianoi i neftekhimicheskoi promyshlennosti. Ufa, RF; 1964. P. 48-9.
2. van der Hoeven TA, Coon MJ. Preparation and properties of partially purified cytochrome P-450 and reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-cytochrome P-450 reductase from rabbit liver microsomes. J Biol Chem. 1974 Oct 10;249(19):6302-10.
3. Omura T, Sato R. The Carbon Monoxide-binding Pigment of Liver Microsomes. II. Solubilization, Purification, and Properties. J Biol Chem. 1964 Jul;239:2379-85.
4. Meddi E, red. Biokhimicheskoe issledovanie membran [Biochemical research of membranes]. Moscow, RF: Mir; 1979. 460 p.

5. Vermilion JL, Coon MJ. Identification of the high and low potential flavins of liver microsomal NADPH-cytochrome P-450 reductase. J Biol Chem. 1978 Dec;253(24):8812-9.
6. Aitio A. A simple and sensitive assay of 7-ethoxycoumarine deethylation. Anal Biochem. 1978 Apr;85(2):488-91.
7. Burke MD, Mayer RT. Inherent specificities of purified cytochromes P-450 and P-448 toward biphenyl hydroxylation and ethoxyresorufin deethylation. Drug Metab Dispos. 1975 Jul-Aug;3(4):245-53.
8. Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Institute for Laboratory Animal Research, Division on Earth and Life Studies. Guide for the care and use of laboratory animals. Washington: National academy press; 1996. 220 p.
9. Belenkiy ML. Elementy kolichestvennoi otsenki farmakologicheskogo efekta [Elements of a quantitative assessment of pharmacological effect]. Riga, Latvia:

- Izd-vo Akad nauk Latv SSR; 1959. 115 p.
10. Golikov SN, Sanotskiy IV, Tiunov LA. Obshchie mekhanizmy toksicheskogo deistviia [General mechanisms of toxic action]. Leningrad, RF: Meditsina; 1986. 280 p.
 11. Archakov AI. Mikrosomal'noe okislenie [Microsomal oxidation]. Moscow, RF: Nauka; 1975. 327 p.
 12. Omura T, Sato R. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. I. Evidence for its hemoprotein nature. J Biol Chem. 1964 Jul;239:2370-8.
 13. Imai Y, Sato R. Conversion of P-450 to P-420 by neutral salts and some other reagents. Eur J Biochem. 1967 Jun;1(4):419-26.
 14. Mason HS, North JC, Vanneste M. Microsomal mixed-function oxidations: the metabolism of xenobiotics. Fed Proc. 1965 Sep-Oct;24(5):1172-80.
 15. Adrianov NV, Uvarov VYu. Reguliatsiia aktivnosti fermentnykh sistem okisleniia chuzherodnykh soedinenii [The regulation of the activity of enzyme systems oxidation foreign compounds]. Vestn AMN SSSR. 1988;(1):24-33.

Received 14.07.2015

Accept 11.12.2015

Сведения об авторах:

Власенко Е.К. - научный сотрудник лаборатории профилактической и экологической токсикологии РУП «Научно-практический центр гигиены»;

Сычик С.И. - к.м.н., доцент, директор РУП «Научно-практический центр гигиены»;

Стельмах В.А. - к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории профилактической и экологической токсикологии РУП «Научно-практический центр гигиены»;

Ильюкова И.И. - к.м.н., заведующая лабораторией профилактической и экологической токсикологии РУП «Научно-практический центр гигиены»;

Грынчак В.А. - младший научный сотрудник лаборатории профилактической и экологической токсикологии РУП «Научно-практический центр гигиены».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8, Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены». E-mail: evgenii_vlasenko@mail.ru – Власенко Евгений Константинович.

© ЮРИС О.В., 2015

НАРУШЕНИЕ ОККЛЮЗИОННЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ И ФАКТОРЫ РИСКА, ОБУСЛАВЛИВАЮЩИЕ ПРОБЛЕМУ

О.В. ЮРИС

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г.Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №6. – С. 112-119.

THE DISTURBANCE OF OCCLUSAL RELATIONSHIPS AMONG THE POPULATION OF THE REPUBLIC OF BELARUS AND RISK FACTORS DETERMINING THE PROBLEM OF OCCLUSION

O.V. YURIS

State Educational Establishment «Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education», Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(6):112-119.

Резюме.

В статье обсуждаются вопросы частоты встречаемости окклюзионных нарушений среди населения Республики Беларусь, нуждаемости в коррекции окклюзионных взаимоотношений. Был проведен анализ данных, полученных в ходе эпидемиологического обследования взрослого населения Республики Беларусь коллективом кафедры общей стоматологии Белорусской медицинской академии последипломного образования в 2010 г. Определение стоматологического и периодонтологического статуса позволило установить распространенность и интенсивность стоматологической патологии, а определение окклюзионного статуса – распространенность и структуру окклюзионных нарушений, а также установить взаимосвязи. Исследование показало высокую распространенность нарушений окклюзионных взаимоотношений ($90,78 \pm 1,3\%$ случаев), причем отмечена тенденция к увеличению частоты встречаемости нарушений окклюзии с возрастом (после 30 лет). Проявление окклюзионных нарушений наиболее выражено в социально значимой группе населения и свидетельствует об уровне распространенности заболевания. Среди обследованного контингента имеющих некоторые признаки патологии височно-нижнечелюстного сустава, зубочелюстные аномалии, абфракционные дефекты распространенность окклюзионных нарушений составила $91,56 \pm 3,05\%$, $91,76 \pm 2,03\%$ и $88,0 \pm 2,65\%$ соответственно.

Ключевые слова: окклюзия, нарушения окклюзии, распространенность, эпидемиология, абфракционные дефекты.

Abstract.

In this article the incidence of occlusive disorders among the population of the Republic of Belarus, the need for occlusal relationships correction are discussed. We analyzed the data obtained in the course of the epidemiological survey of the adult population of the Republic of Belarus conducted by the staff of General Stomatology Department of Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education in 2010. The determination of dental and periodontal status enabled us to establish the prevalence and severity of dental diseases and the occlusal status determination - the extent and structure of the occlusal disorders, as well as to establish interconnections. The study showed a high prevalence of occlusal relationships disorders ($90,78 \pm 1,3\%$ of cases), there being a trend towards an increase in the frequency of occlusion disturbance occurrence with age (after 30 years). The occlusal disorders manifestation is most pronounced in the socially significant group of the population and testifies to the level of disease prevalence. Among the surveyed cohort, having some signs of temporomandibular joint pathology, dentomaxillary anomalies, abfractional defects the prevalence of occlusal disorders was $91,56 \pm 3,05\%$, $91,76 \pm 2,03\%$ and $88,0 \pm 2,65\%$, respectively.

Key words: occlusion, occlusal disorders, prevalence, epidemiology, abfractional defects.

Нарушения окклюзии, как правило, сопровождаются клиническим проявлением характерных симптомов при заболеваниях тканей периодонта, твердых тканей зубов, височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), парафункциях зубочелюстной системы (ЗЧС), которые отображают внешние проявления патологического процесса, его индивидуальные механизмы развития. Бессимптомное течение патологических процессов, обусловленных перегрузкой отдельных зубов или групп зубов, является характерной особенностью некоторых патологических состояний, особенно на ранних стадиях, что требует выявления индикаторов нарушений окклюзионных взаимоотношений и повышенного к ним внимания [1, 2, 3].

На сегодняшний день недостаточно изучена структура и частота встречаемости окклюзионных нарушений в Республике Беларусь, распространенность нарушений окклюзии при заболеваниях тканей периодонта. Одним из актуальных вопросов является установление взаимосвязи нарушений окклюзионных взаимоотношений с некоторыми клиническими проявлениями стоматологической патологии.

Цель исследования - определить частоту встречаемости нарушений окклюзии и исследовать нуждаемость стоматологических пациентов с заболеваниями периодонта в коррекции окклюзионных взаимоотношений

Материал и методы

Для оценки состояния окклюзии и динамики выявленных нарушений окклюзионных взаимоотношений при проведении окклюзионного скрининга оценивали 5 возрастных групп населения, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [4, 5]: 18, 20-24, 25-29, 30-34, 35-44 года. Всего обследовано 499 человек. Получены окклюдодиаграммы в центральной окклюзии для оценки и анализа окклюзионных взаимоотношений и произведен расчет индекса окклюдодиаграммы (ОКГ-М) (Юрис О.В., 2014г.) [6], отражающего объективное состояние окклюзионного статуса.

Результаты исследования подвергались статистической обработке на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Коли-

чественные параметры в зависимости от вида распределения представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) при нормальном распределении, при распределении, отличающемся от нормального, – в виде медианы (Me) и нижнего/верхнего квартилей (LQ/UQ) и записаны в виде $Me [LQ/UQ]$. Для анализа различий по количественному параметру в более, чем в двух независимых подгруппах с учетом несоответствия вида распределения анализируемых параметров закону нормального распределения, использованы непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, с последующим использованием U -критерия Манна-Уитни для попарного сравнения подгрупп, если критерий Краскела-Уоллиса обнаруживал значимые различия.

Для определения меры связи двух количественных параметров использовались метод ранговой корреляции Спирмена и метод корреляций Пирсона. Для определения меры связи количественного и качественного параметров использовался γ -корреляционный анализ. Мера взаимосвязи признаков считалась сильной при коэффициенте корреляции $\geq 0,75$; умеренной при коэффициенте корреляции $0,25-0,75$; слабой при коэффициенте корреляции $\leq 0,25$. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принят $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Распространенность нарушений окклюзионных взаимоотношений по данным окклюдодиагностики. Окклюзионные контакты, соответствующие окклюзионной схеме «бугорок-краевой гребень» [7], были получены у 46 человек из 499 обследуемых, что составило $9,22 \pm 1,05\%$. Отклонение от нормы установлено в $90,78 \pm 1,3\%$ случаев (табл. 1).

Детальный анализ окклюзионных контактов среди анатомо-функциональных групп зубов позволил определить нарушения окклюзионных взаимоотношений в виде преждевременных контактов, отсутствия отпечатков на окклюдодиаграмме и преимущественно односторонних контактов.

Для количественного анализа окклюзионного статуса обследованных определяли значение индекса ОКГ-М. В группе 18-летних оно составило $82,85\%$ [$77,14/97,14$], затем на-

Таблица 1 – Распространенность окклюзионных нарушений среди населения Республики Беларусь, 2010 г. (M±SE%)

Возрастные группы (количество обследованных)	Окклюзионные контакты, соответствующие схеме «бугорок-краевой гребень»		Нарушение окклюзионных контактов	
	Всего	У лиц с ортогнатическим прикусом	Всего	У лиц с ортогнатическим прикусом
18 (125)	19,2±3,52	21,57±4,07	80,8±3,52	78,43±4,07
20-24 (55)	10,91±4,2	11,54±4,43	89,09±4,2	88,46±4,43
25-29 (57)	0	0	100	100
30-34 (104)	5,77±2,29	4,55±2,22	94,23±2,29	95,45±2,22
35-44 (158)	6,32±1,94	5,8±1,99	93,67±1,94	94,2±1,99
Всего (499)	9,22±1,29	9,55±1,41	90,78±1,29	90,45±1,41

Таблица 2 – Показатели индекса ОКГ-М, % (Me [LQ/UQ])

Возрастные группы	Все обследованные	Среди лиц с ортогнатическим прикусом
18	125	102
	82,85 [77,14/97,14]*	88,57 [77,14/88,57]*
20-24	55	52
	80,0 [71,42/88,57]*	81,42 [70,0/88,57]*
25-29	57	47
	80,0 [68,57/88,57]*	81,42 [71,42/88,57]*
30-34	104	88
	71,42 [62,85/77,14]	74,28 [62,58/80,0]
35-44	158	139
	71,42 [60,0/80,0]	71,42 [60,0/80,0]

Примечание: *p<0,05 различия с возрастными группами 30-34, 35-44 статистически достоверны по критерию Манна-Уитни.

блюдалась стойкая тенденция к снижению показателя с возрастом: 80,0% [71,42/88,57] в возрастной группе 20-24 года; 80,0% [68,57/88,57] у 25-29-летних, 71,42 % [62,85/77,14] в возрасте 30-34, 71,42% [60,0/80,0] в группе 35-44 года. Аналогичная тенденция прослеживалась у лиц с ортогнатическим прикусом (табл. 2).

Резкое снижение значения индекса во всех группах отмечается у лиц 30-34 лет, что свидетельствует о критическом возрасте с точки зрения появления выраженных нарушений окклюзионного статуса.

Среди лиц, имеющих некоторые признаки патологии ВНЧС и зубочелюстные аномалии (ЗЧА), распространенность окклюзионных нарушений составила 91,56±3,05% (15,23 % от общего числа обследованных) и

91,76±2,03% (33,47 % от общего числа обследованных), соответственно (табл. 3).

Распространенность болезней периодонта и взаимосвязь периодонтологического статуса с состоянием окклюзии. В ходе обследования установлена высокая распространенность заболеваний периодонта, особенно среди населения старше 35 лет, и тенденция к ухудшению состояния тканей периодонта с возрастом, что согласуется с данными прошлых лет [8].

Статистически значимое увеличение количества обследованных с выраженными проявлениями болезней периодонта (СПИТН «3+4») подтверждает рост периодонтальной патологии с возрастом (p<0,01 по

Таблица 3 – Распространенность нарушений окклюзионных взаимоотношений среди лиц с зубочелюстными аномалиями и признаками патологии височно-нижнечелюстного сустава ($M \pm SE, \%$)

Возрастные группы (количество обследованных)	Патология ВНЧС				Наличие ЗЧА			
	n	лица с нарушениями окклюзии			n	лица с нарушениями окклюзии		
		n	В группе	От общего числа обследованных		n	В группе	От общего числа обследованных
18 (125)	12	11	91,67 $\pm$ 7,97	2,2 $\pm$ 1,31	50	42	84,0 $\pm$ 5,18	8,42 $\pm$ 2,48
20-24 (55)	0	0	0	0	25	23	92,0 $\pm$ 5,42	4,61 $\pm$ 2,83
25-29 (57)	9	9	100	1,8 $\pm$ 1,76	22	22	100,0	4,41 $\pm$ 2,72
30-34 (104)	19	17	89,47 $\pm$ 7,04	3,41 $\pm$ 1,78	31	28	90,32 $\pm$ 5,3	5,61 $\pm$ 2,25
35-44 (158)	43	39	90,7 $\pm$ 4,43	7,82 $\pm$ 2,13	54	52	96,3 $\pm$ 2,57	10,42 $\pm$ 2,43
Всего (499)	83	76	91,56 $\pm$ 3,05	15,23 $\pm$ 1,6	182	167	91,76 $\pm$ 2,03	33,47 $\pm$ 2,11

Таблица 4 – Распространенность окклюзионных нарушений среди лиц с болезнями пародонта ($M \pm SE, \%$)

Возрастные группы (количество обследованных)	Наличие пародонтальной патологии							
	Без карманов (СРITN 0+1+2)				С карманами (СРITN 3+4)			
	n	доля лиц с нарушениями окклюзии			n	доля лиц с нарушениями окклюзии		
		n	В группе	От общего числа обследованных		n	В группе	От общего числа обследованных
18 (125)	123	100	81,3 $\pm$ 3,51	13,6 $\pm$ 3,06	2	1	50,0 $\pm$ 33,3	0,8 $\pm$ 6,3
20-24 (55)	55	49	89,09 $\pm$ 4,2	89,09 $\pm$ 4,2	0	0	0	0
25-29 (57)	54	54	100	94,74 $\pm$ 3,02	3	3	100	5,26 $\pm$ 2,95
30-34 (104)	81	75	92,59 $\pm$ 2,9	72,11 $\pm$ 4,39	23	23	100	22,11 $\pm$ 8,6
35-44 (158)	113	105	92,92 $\pm$ 2,4	66,45 $\pm$ 3,75	45	43	95,55 $\pm$ 3,07	27,21 $\pm$ 3,5

критерию Краскела-Уоллиса). К 35-44 годам их количество достигало 17,47 $\pm$ 1,37%. После 25 лет распространенность нарушений окклюзионных взаимоотношений у лиц с пародонтальными карманами составляет 95–100% (табл. 4). С возрастом отмечался и рост числа исключенных секстантов (СРITN «X»): с 0,01(0,12) у лиц молодого возраста до 0,33 (0,76) у 35-44-летних.

В ходе обследования выявлена зависимость состояния окклюзии от пародонтального статуса обследованных. Установлены достоверные отличия ($p < 0,01$, критерий Краскела-Уоллиса) между количеством здоровых секстантов (СРITN с кодом «0») и значением индекса ОКГ-М. При сравнении группы обследованных с 6 здоровыми секстантами (максимальное количество) с лицами с меньшим количеством здоровых секстантов (3 и 1), полу-

чены статистически значимые отличия (критерий Манна-Уитни) по индексу ОКГ-М, что соответствовало значениям 82,86% [74,29/91,43], против 77,14% [65,71/82,86] ($p = 0,046$) и 71,42 % [60,0/82,86] ($p = 0,003$).

Установлены достоверные отличия ($p < 0,01$, критерий Краскела-Уоллиса) между количеством секстантов с пародонтальными карманами (СРITN с кодом «3» и «4») и значением индекса ОКГ-М. Согласно критерию Манна-Уитни найдены статистически значимые различия значений индекса ОКГ-М между группами лиц, имеющих пародонтальные карманы в одном и двух секстантах, и обследуемыми с менее выраженными проявлениями болезней пародонта, что соответствовало значениям 77,14% [68,57/87,14], против 65,71% [60,0/77,14] ($p < 0,01$) и 71,42% [54,29/74,29] ($p = 0,025$).

Статистически значимых различий по изучению влияния степени подвижных зубов на состояние окклюзионного статуса обследуемых разных возрастных групп не выявлено ($p>0,05$, критерий Манна-Уитни).

Взаимосвязь качества восстановления твердых тканей зубов и зубных рядов с состоянием окклюзии. В ходе исследования выявлены средний и высокий уровень распространенности кариозной болезни в различных возрастных группах населения Республики Беларусь. Отмечено увеличение показателей интенсивности кариеса (индекса КПУ) с возрастом обследованных (с 5,71 в 18 лет до 13,11 в возрасте 35-44).

Для нормального функционирования зубочелюстного аппарата и восполнения утраченной окклюзии реставрация должна полностью соответствовать анатомической форме восстанавливаемой поверхности зуба. Согласно результатам статистической обработки данных, только $40,19 \pm 0,52\%$ от общего числа реставраций соответствовали требованиям. В остальных случаях игнорировалось формообразование опорных и направляющих бугров, что способствует потере равномерных окклюзионных контактов, влечет со временем изменение положения зуба, появление супраконтактов, усугубляя нарушение окклюзионных взаимоотношений. Данный факт подтверждается проведенной окклюдографией в момент эпидемиологического обследования и согласуется с данными других ученых [9].

Кроме того, установлено, что $24,91 \pm 0,17\%$ обследованных имели пломбы с признаками вторичного кариеса, сколами, которые подлежат замене. В возрасте 18 лет распространенность неудовлетворительных реставраций составила $33,15 \pm 0,34\%$ при интенсивности 0,57(1,05), в возрастной группе 35-44 года – $34,29 \pm 0,71\%$ при интенсивности 0,62(1,11), в возрасте 65 лет и старше – $4,59 \pm 0,82\%$, интенсивность – 0,07(0,35). Данные респонденты относятся к группе лиц, потенциально имеющих нарушения рельефа окклюзионных поверхностей причинных зубов и, как следствие, нарушения окклюзионных взаимоотношений.

В ходе статистического анализа полученных данных было установлено, что на характер окклюзионных контактов влияет вид реставрационного материала. Согласно кри-

терию Манна-Уитни статистически значимо уменьшается значение индекса ОКГ-М с ростом числа цементных пломб: в группе лиц без цементных реставраций – 77,14% [68,57/88,57], в группе с 2, 3 и 5 реставрациями из цемента – 71,43% [57,14/82,85] ($p=0,009$), 68,57% [62,85/77,14] ($p=0,006$), 60,0% [60,0/62,86] ($p=0,005$), соответственно.

Получены статистически значимые различия по значениям медиан индекса ОКГ-М (критерий Краскела-Уоллиса) в группах обследуемых с увеличением числа восстановленных зубов композиционными материалами химического отверждения ($p=0,001$), светового отверждения ($p<0,001$), ортопедическими конструкциями ($p=0,002$). Это свидетельствует о том, что большое количество реставраций следует считать фактором риска для развития нарушений окклюзионных взаимоотношений. Однако при попарном сравнении групп (критерий Манна-Уитни), статистически значимые различия наблюдались не во всех случаях, что показывает зависимость качества окклюзионных взаимоотношений от качества восстановления окклюзионных поверхностей реставрируемых зубов.

При анализе значений индекса ОКГ-М у лиц, имеющих ортопедические конструкции, были выявлены статистически значимые различия (по критерию Краскела-Уоллиса) в группах обследованных со штампованно-паянными, металлокерамическими, литыми коронками и протезами: $p=0,01$, $p<0,01$, $p=0,01,2$ соответственно. При сравнении внутри групп получены статистически значимые различия у лиц со штампованно-паянными конструкциями (количество 1,3,5,6,8) $p<0,05$ по критерию Манна-Уитни. Внутри групп с металлокерамикой и литыми коронками также наблюдались статистически значимые различия ($p<0,05$ по критерию Манна-Уитни), однако не прослеживалось четкой линейной зависимости, что подтверждает значение не числа коронок, а качество их моделировки для восстановления полноценных окклюзионных контактов.

Исследование показало зависимость состояния окклюзии от количества ортопедических конструкций ($\gamma=-0,33$, $p<0,01$), в частности: от количества штампованно-паянных – $\gamma=-0,34$, $p<0,01$, металлокерамических – $\gamma=-0,32$, $p<0,01$, литых – $\gamma=-0,26$, $p=0,037$.

Установлены достоверные статистические различия ($p<0,001$, критерий Краскела-

Уоллиса) между группами обследованных, нуждающихся в протезировании. При сравнении внутри группы по критерию Манна-Уитни получены статистически значимые различия значений индекса ОКГ-М между лицами с полноценными зубными рядами (77,14% [68,57/88,57]) и пациентами, нуждающимися в изготовлении мостовидных протезов и частичных съемных протезов, что соответствовало значениям 71,42% [60,0/80,0], $p < 0,001$ и 71,42% [48,57/97,14], $p = 0,016$, соответственно. Определена слабая отрицательная корреляция между состоянием окклюзионных взаимоотношений и протяженностью дефектов зубного ряда ($\gamma = 0,24$, $p < 0,001$).

В результате статистической обработки данных найдена средней силы обратная корреляционная связь состояния окклюзии с количеством удалённых зубов (компонент «У» индекса КПУ): значение индекса ОКГ-М статистически значимо падает с ростом числа удалённых зубов: $\gamma = -0,32$, $p < 0,01$. Установлены статистически достоверные различия медианных значений индекса ОКГ-М у лиц без удалённых зубов с группами обследуемых со значениями «У» (индекса КПУ) от 1 до 8 зубов ($p < 0,001$ по критерию Манна-Уитни).

Взаимосвязь некариозных поражений, развивающихся после прорезывания зубов, с состоянием окклюзии. По результатам окклюдографии распространённость нарушений окклюзионных взаимоотношений среди лиц с некариозными поражениями твёрдых тканей зубов составила $88,0 \pm 2,65$ % ($26,45 \pm 1,97$ % от общего числа обследованных) (табл. 5).

Таблица 5 – Распространённость нарушений окклюзионных контактов среди лиц с некариозными поражениями ($M \pm SE$, %)

Возрастные группы (количество обследо- ванных)	Наличие некариозных поражений (K03.1 истирание зубов, K03.0 патологическое истирание зубов, K03.18 другое специфическое истирание зубов)			
	n	доля лиц с нарушениями окклюзии		
		n	в группе	от общего числа обследованных
18 (125)	7	5	$71,43 \pm 17,07$	$4,0 \pm 1,75$
20-24 (55)	6	4	$66,66 \pm 19,24$	$7,27 \pm 3,5$
25-29 (57)	15	15	100	$26,31 \pm 5,83$
30-34 (104)	47	44	$93,62 \pm 3,56$	$42,3 \pm 4,84$
35-44 (158)	75	73	$97,33 \pm 1,86$	$46,2 \pm 3,96$
Всего (499)	150	132	$88,0 \pm 2,65$	$26,45 \pm 1,97$

Установлены статистически значимые различия в группе пациентов с абфракционными дефектами. Согласно критерию Манна-Уитни показатели медианы индекса окклюдограммы статистически значимо различаются между группой лиц без абфракционных дефектов и группами лиц с числом абфракций 1-6 ($p < 0,05$). Выявлена отрицательная умеренная корреляционная связь значений индекса ОКГ-М и количества абфракций: $\gamma = -0,49$, $p < 0,001$, что подтверждает окклюзионную теорию их возникновения. В ходе анализа результатов исследования установлено, что количество абфракционных дефектов статистически достоверно увеличивается после 30 лет (возрастные группы 30-34, 35-44) ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни).

Анализ данных позволил установить статистически значимые различия в группе пациентов с повышенным стиранием твёрдых тканей зубов (критерий Краскела-Уоллиса, $p < 0,01$). При сравнении медианы индекса ОКГ-М внутри группы по критерию Манна-Уитни выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия между группой лиц, не имеющих признаков повышенного стирания зубов и группами обследуемых, у которых число зубов, поражённых некариозным заболеванием, составило 2-3 и 5-6. Установлена умеренная отрицательная корреляция между значениями индекса ОКГ-М и увеличением количества зубов со стиранием: $\gamma = -0,36$, $p < 0,001$.

Заключение

Определяется высокая распространен-

ность нарушений окклюзионных взаимоотношений ($90,78 \pm 1,3\%$) среди обследованного контингента, которая наиболее выражена в социально значимой группе (35-44 года), что определяет необходимость проведения методов диагностики и коррекции окклюзионных взаимоотношений. Резкое ухудшение состояния окклюзионного статуса наблюдается у лиц после 30 лет. У лиц в возрасте 30-34 и 35-44 распространённость нарушений окклюзионных взаимоотношений достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с данными групп более молодого возраста, что требует более пристального внимания к состоянию окклюзии возрастной категории пациентов старше 30 лет. У взрослого населения статистически значимо возросли количество зубов с периодонтальными карманами, патологическая подвижность зубов, заболевания ВНЧС, процент зубов, покрытых коронками и восстановленных реставрационными материалами, количество несостоятельных реставраций ($p < 0,05$).

Установлены взаимосвязи между стоматологическими заболеваниями и состоянием окклюзионных взаимоотношений (значения индекса ОКГ-М). Выявлена умеренная отрицательная корреляция значения глубины периодонтального кармана (до 5 мм, более 5 мм, их сочетания), с увеличением числа отсутствующих зубов в зубном ряду, с наличием ортопедических конструкций (в большей степени определено отрицательное влияние штампованно-паянных коронок и протезов), абфракционных дефектов, что позволяет отнести к факторам риска нарушений окклюзи-

онных взаимоотношений данные клинические проявления.

Литература

1. Антоник, М. М. Компьютерные технологии комплексной диагностики и лечения больных с патологией окклюзии зубных рядов, осложненной мышечно-суставной дисфункцией : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.14 / М. М. Антоник ; Моск. гос. медико-стоматол. ун-т. – Москва, 2012. – 299 с.
2. Долгалева, А. А. Комплексная диагностика окклюзионных нарушений зубных рядов у пациентов с патологией височно-нижнечелюстного сустава / А. А. Долгалева // Вестн. новых мед. технологий. – 2008. – Т. 15. – № 2. – С. 226-227.
3. Окклюзия и клиническая практика / под ред. И. Клинберга, Р. Джагера. – Москва : МЕДпресс-информ, 2006. – 200 с.
4. Методы и программы профилактики основных стоматологических заболеваний : доклад комитета экспертов ВОЗ. – Женева : Всемирная организация здравоохранения, 1986. – 47 с.
5. Основные подходы к организации эпидемиологических исследований и профилактике стоматологических заболеваний : учеб.-метод. пособие / П. А. Леус [и др.]. – Минск : БГМУ, 2006. – 24 с.
6. Удостоверение № 59 на рац. предложение. Способ определения количественного индекса окклюдотомии / О. В. Юрис ; Белорус. мед. акад. последиплом. образования.
7. Шиллинбург, Г. Восковое моделирование окклюзионных поверхностей зубов / Г. Шиллинбург, Э. Уилсон, Д. Моррисон. – Москва, 2004. – 58 с.
8. Юдина, Н. А. Периодонтологический статус населения города Минска / Н. А. Юдина, Л. А. Казеко // Стоматол. журн. – 2003. – № 1. – С. 28-31.
9. Соснина, Ю. С. Функциональное состояние тканей пародонта зубов с прямыми окклюзионными реставрациями / Ю. С. Соснина // Ин-т стоматологии. – 2009. – № 1. – С. 58-59.

Поступила 05.10.2015 г.

Принята в печать 11.12.2015 г.

References

1. Antonik MM, Mosk gos mediko-stomatol un-t. Komp'yuternye tekhnologii kompleksnoi diagnostiki i lecheniya bol'nykh s patologiei okkliuzii zubnykh riadov, oslozhnennoi myshechno-sustavnoi disfunktsiei [Computer technologies of complex diagnostics and treatment of patients with pathology of the occlusion of dentitions complicated by musculojoint dysfunction]: dis ... d-ra med nauk: 14.01.14. Moscow, RF; 2012. 299 p.
2. Dolgalev AA. Kompleksnaya diagnostika okkliuzionnykh narushenii zubnykh riadov u patsientov s patologiei visочно-nizhnecheliustnogo

sustava [Complex diagnostics of occlusal disturbances of dentitions at patients with pathology of a temporal and mandibular joint]. Vestn novykh med tekhnologii. 2008;15(2):226-7.

3. Klineberg I, Dzhager R, red. Okkliuziia i klinicheskaia praktika [Occlusion and clinical practice]. Moscow, RF: MEDpress-inform; 2006. 200 p.
4. Metody i programmy profilaktiki osnovnykh stomatologicheskikh zabolevanii [Methods and programs of prophylaxis of the basic stomatologic diseases]: doklad komiteta ekspertov VOZ. Geneva, Switzerland: Vsemirnaia organizatsiia zdavookhraneniia; 1986. 47 p.

5. Leus PA, Tikhonova SM, Yudina NA, Modrinskaya YuV, Pustovoytova NN. Osnovnye podkhody k organizatsii epidemiologicheskikh issledovaniy i profilaktike stomatologicheskikh zabolevaniy [Main approaches to the organization of epidemiological researches and prophylaxis of stomatologic diseases]: ucheb-metod posobie. Minsk, RB: BGMU; 2006. 24 p.
6. Yuris OV, Belarus med akad poslediplom obrazovaniia. Udostoverenie № 59 na rats predlozhenie. Sposob opredeleniia kolichestvennogo indeksa okkliudogrammy [Way of definition of a quantitative index of an okklyudogramma].
7. Shillinburg G, Uilson E, Morrison D. Voskovoe modelirovanie okkliuzionnykh poverkhnostei zubov [Wax modeling of occlusal surfaces of teeth]. Moscow, RF; 2004. 58 p.
8. Yudina NA, Kazeko LA. Periodontologicheskii status naseleniia goroda Minska [Periodontologicheskyy status of the population of the city of Minsk]. Stomatol zhurn. 2003;(1):28-31.
9. Sosnina YuS. Funktsional'noe sostoianie tkanei parodonta zubov s priamymi okkliuzionnymi restavratsiiami [A functional condition of tissues of a parodont of teeth with direct occlusal restorations]. In-t stomatologii. 2009;(1):58-9.

Received 05.10.2015

Accept 11.12.2015

Сведения об авторах:

Юрис О.В. – ассистент кафедры общей стоматологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. П.Бровки, 3, корп. 3, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования». E-mail: olia_yurys@tut.by – Юрис Ольга Вячеславовна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПОВИАРГОЛА

С.Э. РЖЕУССКИЙ, А.Г. ДОВНАР, В.В. КУГАЧ

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

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №6. – С. 120-126.

THE STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF POVIARGOL

S.E. RZHEUSSKY, H.G. DOUNAR, V.V. KUGACH

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(6):120-126.

Резюме.

В статье представлены результаты изучения антимикробной активности фармацевтической субстанции повиаргол, представляющей собой металлическое высокодисперсное серебро. Впервые лечебные свойства этого металла описал Геродот. С 40-х годов XX века, когда были изобретены антибиотики, интерес к серебру начал ослабевать. Новый интерес к его лечебным свойствам наблюдается сейчас, после того как удалось уменьшить размер металлических частиц до нанометрового уровня.

Методом двукратных разведений были исследованы 87 штаммов 12 родов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, дрожжеподобных грибов. В работе использовали как стандартные музейные штаммы, так и микроорганизмы, выделенные у пациентов клиник Минска и Витебска.

Установлено, что повиаргол обладает широким антимикробным эффектом, его активность выше чем у протаргола в 2-64 раза в зависимости от рода микроорганизма.

Определено, что минимальная бактерицидная концентрация повиаргола выше, чем минимальная ингибирующая концентрация, в 2-16 раз. При уменьшении микробной нагрузки с 10^9 до 10^5 , эффективная концентрация повиаргола уменьшается в 2-4 раза.

Амплитуда минимальной ингибирующей концентрации по отношению к микроорганизмам рода *Candida*, характеризующая степень гетерогенности штаммов, составила 0,05%, что свидетельствует о сходной противогрибковой активности повиаргола в отношении разных видов дрожжеподобных грибов.

Ключевые слова: повиаргол, наночастицы серебра, антимикробный эффект.

Abstract.

The article presents the results of the study of antimicrobial activity of the pharmaceutical substance Poviargol which is a highly dispersed metallic silver. For the first time the healing properties of this metal were described by Herodotus. Since the forties of the XX century, when antibiotics were invented the interest in silver began to flag. The new interest in its therapeutical properties is observed now, after it became possible to reduce the size of the metal particles to the nanometre level.

We examined 87 strains of 12 genera of gram-positive and gram-negative microorganisms, and yeast-like fungi using two-fold dilutions method. Both standard museum strains and microorganisms isolated from in-patients of Minsk and Vitebsk hospitals were investigated.

It has been shown, that Poviargol has a broad antimicrobial effect. Its activity is 2-64 times higher than that of Protargol depending on the genus of microorganism.

It has been determined that the minimum bactericidal concentration of Poviargol is 2-16 times higher than the minimum inhibitory concentration. When reducing the microbial load from 10^9 to 10^5 , the effective concentration of Poviargol becomes 2-4 times smaller.

The amplitude of the minimum inhibitory concentration with respect to the microorganisms of the genus *Candida*, which characterizes the degree of heterogeneity of the strains made up 0,05%, that indicates similar antifungal activity of Poviargol against different species of yeast-like fungi.

This work was carried out within the framework of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research.

Key words: Poviargol, silver nanoparticles, antimicrobial effect.

Серебро известно человечеству с древнейших времен. Раньше этот металл часто встречался в виде самородков, поэтому он играл заметную роль в культурных традициях многих народов. В древней Ассирии и Вавилоне серебро являлось символом луны и было священным металлом. В средние века его очень активно использовали алхимики [1].

Лечебные свойства серебра впервые описал Геродот, указав, что военачальники древности для профилактики кишечных заболеваний пили воду из серебряных кубков [2]. Древнеримский государственный деятель и ученый Гай Плиний Старший писал, что серебряные пластины или монеты, приложенные к ранам, способствуют их скорейшему заживлению [3]. В 16 веке «адский камень» в медицинских целях использовал Парацельс [2]. Однако, все эти упоминания были эпизодическими и применение серебра было несистемным.

Все изменилось в 1881 году, когда немецкий акушер, доктор медицины Креде Карл Зигмунд Франц предложил использовать 1% раствор нитрата серебра для лечения бленнореи у новорожденных. Его метод позволил снизить встречаемость данного заболевания с 10,8% до 0,2-0,5% [4]. Данное открытие вызвало большой интерес к серебру и его соединениям. В конце XIX – первой половине XX века были разработаны серебрясодержащие средства, активно применявшиеся в медицине: колларгол, протаргол, альбаргил, эларгол, силаргель, аргосульфат и др [2].

С 40-х годов XX века, когда были изобретены антибиотики, интерес к серебру начал ослабевать [5, 6]. Новый интерес к его лечебным свойствам наблюдается сейчас, после того как удалось уменьшить размер металлических частиц до нанометрового уровня [7, 8, 9]. Ведутся работы по разработке мягких [2, 10], жидких [11] и твердых лекарственных средств на основе наночастиц серебра [12]. Одним из этапов фармацевтической разработки является проведение доклинических испытаний, в рамках которых необходимо изучить антимикробную активность фармацевтической субстанции по-

виаргол по отношению к широкому спектру микроорганизмов.

Цель работы – изучить спектр антимикробного действия фармацевтической субстанции повиаргол.

Материал и методы

В качестве объекта исследования использовали фармацевтическую субстанцию повиаргол (НД №1781/13), представляющую собой металлическое высокодисперсное серебро, стабилизированное поливинилпирролидоном низкомолекулярным медицинским, и протаргол (НД №8700/08/09/10/13) – коллоидный препарат оксида серебра, защищенный продуктами щелочного гидролиза белка.

Для определения спектра антимикробного действия повиаргола использовали стандартные типовые штаммы микроорганизмов из коллекции АТСС, а также штаммы, выделенные у пациентов клиник Минска и Витебска: *Staphylococcus aureus* (n=5), *Pseudomonas aeruginosa* (n=5), *Escherichia coli* (n=5), *Proteus mirabilis* (n=3), *Bacillus subtilis* (n=3), *Klebsiella pneumoniae* (n=5), *Streptococcus mutans* (n=1), *Enterococcus faecalis* (n=3), *Enterococcus faecium* (n=3), *Candida albicans* (n=5), *Candida kefir* (n=3), *Candida famata* (n=1). При определении минимальной ингибирующей и минимальной бактерицидной концентрации (МИК и МБК) готовили 2% растворы повиаргола и протаргола, которые последовательно разводили двукратно в жидкой среде Мюллер-хинтон в ряду из 12 пробирок. В каждую пробирку вносили 0,2 мл взвеси суточной бульонной культуры исследуемого микроорганизма с величиной посевной дозы 10^5 КОЕ/мл и 10^9 КОЕ/мл. Пробирки инкубировали при температуре 37°C в течение 18-24 часов. Результаты оценивали визуально, определяя наличие или отсутствие роста в среде, содержащей различные концентрации испытуемого соединения. Последняя пробирка ряда с задержкой роста (прозрачный бульон) соответствует МИК в отношении данного штамма. Бактерицидную концентрацию определяли путем высева из 3-5 последних

пробирок ряда с отсутствием видимых признаков роста на агар. После оптимального для каждого микробного вида срока инкубации посево́в отмечали наименьшую концентрацию вещества в пробирке, высе́в из которой не дал роста. Эту концентрацию принимали за МБК. Каждое определение проводили по 3 раза в разные дни. За результат принимали наибольшую концентрацию из 3-х результатов [13].

Исследования МИК50 и МИК90 повииаргола проводили на дрожжеподобных грибах рода *Candida*, поскольку они показали наибольшую устойчивость к повииарголу. Было исследовано 45 штаммов, из них 44 клинических и один типовой штамм *C.albicans* ATCC 10231. В структуре дрожжеподобных грибов преобладали штаммы *C.albicans*, среди других микроорганизмов рода *Candida* были исследованы *C.dubliniensis* (n=3), *C.parapsilosis* (n=1), *C.lusitaniae* (n=1).

Для постановки опыта готовили ряд последовательных разведений фармацевтической субстанции повииаргола в концентрации 0,5; 0,1; 0,05; 0,01; 0,005; 0,001; 0,0005 и 0,0001%.

При приготовлении сред со взвесью наночастиц во флакон с мерным количеством питательной среды (расплавленной и охлажденной до 48-50°C) вносили определенное количество повииаргола, необходимое для получения нужной концентрации в питательной среде. После этого агар тщательно перемешивали и выливали в чашку Петри. Перед посевом готовые чашки подсушивали в термостате в течение 30-40 минут.

Для посе́ва испытуемых культур на плотную питательную среду с испытуемым веществом использовали шта́мп-реплика́тор, изготовленный из нержавеющей стали и состоящий из основания с 50-ю лунками глубиной 8 мм и диаметром 7 мм каждая и крышки с 50-ю штифтами-носителями (высота штифта – 10 мм, диаметр – 3 мм, площадь концевой площадки – 7,1 мм², посевной объем площадки штифта равен 0,001 мл), соответствующими лункам основания.

Для контаминации штифтов-носителей использовали соответствующие лунки основания шта́мп-реплика́тора, в которые пипет-дозатором вносили взвесь испытуемых культур до образования вогнутого мениска. Взвесь готовили из суточных агаровых культур свежесвыделенных штаммов на физиологическом

растворе плотностью 10⁸ КОЕ/мл. После этого крышку со штифтами опускали на основание шта́мп так, что штифты-носители погружались в лунки с культурой.

Штифтами крышки делали реплику на чашку с плотной питательной средой с внесенными разведениями. Посевы инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 48 часов.

Для контроля роста дрожжеподобных культур в среде с исследуемым препаратом штифтами шта́мп-реплика́тора делали реплику на чашку с питательной средой без препарата. Чашки инкубировали в термостате при 37°C в течение 48 часов.

В качестве показателей чувствительности/устойчивости дрожжеподобных грибов использовали индивидуальные показатели МИК, МИК_{ср}, МИК50, МИК90, среднюю арифметическую МИК, амплитуду МИК.

Результаты учитывали на фоне бумажного эталона с номерами штифтов по наличию или отсутствию роста дрожжеподобных грибов в зонах отпечатков штифтов-носителей. Результаты определения чувствительности к лекарственному средству каждого отдельного штамма учитывали в случае сплошного роста в контроле в зонах отпечатков штифтов-носителей, контаминированных взвесью дрожжеподобных грибов данного штамма.

Культуру считали устойчивой к данной концентрации средства, если в зоне отпечатка обнаруживалась хотя бы одна колония [14].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью компьютерной программы Microsoft Excel.

Результаты

На первом этапе был изучен спектр действия повииаргола по сравнению с протарголом, а также определены МИК и МБК при различных микробных нагрузках. За результат принимали наименьшую концентрацию повииаргола, при которой наблюдалась задержка роста или гибель всех микроорганизмов (табл. 1, 2).

Обсуждения

Установлено, что повииаргол проявляет антимикробную активность по отношению

Таблица 1 – Сравнительные показатели МИК и МБК растворов повияргола и протаргола в процентах (%) и в пересчете на содержание серебра (мкг/мл) при исследовании в условиях микробной нагрузки 10^5 (n=3)

Вид и количество штаммов микроорганизмов	Повияргол		Протаргол	
	МИК	МБК	МИК	МБК
<i>Candida albicans</i> n=5	0,002% 1,4 мкг/мл	0,016% 11,25 мкг/мл	0,004% 2,8 мкг/мл	0,03% 22,5 мкг/мл
<i>Candida kefir</i> n=3	0,002% 1,4 мкг/мл	0,016% 11,25 мкг/мл	0,004% 2,8 мкг/мл	0,03% 22,5 мкг/мл
<i>Candida famata</i> n=1	0,002% 1,4 мкг/мл	0,016% 11,25 мкг/мл	0,004% 2,8 мкг/мл	0,03% 22,5 мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i> n=5	0,008% 5,6 мкг/мл	0,016% 11,3 мкг/мл	0,03% 22,5 мкг/мл	0,06% 45,0 мкг/мл
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=5	0,008% 5,6 мкг/мл	0,016% 11,3 мкг/мл	0,016% 11,3 мкг/мл	0,06% 45,0 мкг/мл
<i>Escherichia coli</i> n=5	0,004% 2,8 мкг/мл	0,008% 5,6 мкг/мл	0,016% 11,3 мкг/мл	0,03% 22,5 мкг/мл
<i>Proteus mirabilis</i> n=3	0,004% 2,8 мкг/мл	0,008% 5,6 мкг/мл	0,008% 5,6 мкг/мл	0,03% 22,5 мкг/мл
<i>Bacillus subtilis</i> n=3	0,004% 2,8 мкг/мл	0,008% 5,6 мкг/мл	0,008% 5,6 мкг/мл	0,03% 22,5 мкг/мл
<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=5	0,008% 5,6 мкг/мл	0,03% 22,5 мкг/мл	0,125% 90,0 мкг/мл	0,25% 180,0 мкг/мл
<i>Streptococcus mutans</i> n=1	0,004% 2,8 мкг/мл	0,008% 5,6 мкг/мл	0,004% 2,8 мкг/мл	0,008% 5,6 мкг/мл
<i>Enterococcus faecalis</i> n=3	0,016% 11,25 мкг/мл	0,06% 45,0 мкг/мл	0,06% 45,0 мкг/мл	0,13% 90,0 мкг/мл
<i>Enterococcus faecium</i> n=3	0,016% 11,25 мкг/мл	0,06% 45,0 мкг/мл	0,06% 45,0 мкг/мл	0,13% 90,0 мкг/мл

ко всем исследованным микроорганизмам. Его МИК и МБК во всех случаях ниже, чем у протаргола. Показано, что в отличие от протаргола повияргол проявляет высокую антимикробную активность по отношению к микроорганизмам рода *Candida* (МИК при микробной нагрузке 10^9 отличается в 8 раз).

Определено, что повияргол одинаково эффективно воздействует как на грамположительные (МИК составляет 0,008-0,016%), так и на грамотрицательные микроорганизмы (МИК составляет 0,008-0,03%). Показано, что его МБК превышает МИК от 2 раз (для микроорганизмов рода *Candida* и *Enterococcus*) до 16 раз (для *Streptococcus mutans*). Установлено, что при уменьшении микробной нагрузки с 10^9 до 10^5 эффективная концентрация повияргола уменьшается в 2-4 раза.

При исследовании МИК50 и МИК90 по-

вияргола показано, что исследуемые штаммы разных видов дрожжеподобных грибов рода *Candida* проявили сходную чувствительность к исследуемой субстанции.

Амплитуда МИК, характеризующая степень гетерогенности штаммов, была невысокой и составила 0,05% (36,0 мкг/мл). Минимальные ингибирующие концентрации раствора повияргола при микробной нагрузке 10^6 для 50% и 90% (МИК50 и МИК90 соответственно) всех исследуемых штаммов составили 0,1% (72,0 мкг/мл). Для 6,7% штаммов, включая типовую культуру, индивидуальная МИК оказалась более низкой и оказалась равной 0,05% (36,0 мкг/мл). При воздействии повияргола в данной концентрации на остальные штаммы грибов определялся их рост в виде единичных колоний. Проведенный анализ минимальных ингибирующих концентраций

Таблица 2 – Сравнительные показатели МИК и МБК растворов повияргола и протаргола в процентах (%) и в пересчете на содержание серебра (нг/мл) при исследовании в условиях микробной нагрузки 10^9 (n=3)

Вид и количество штаммов микроорганизмов	Повияргол		Протаргол	
	МИК	МБК	МИК	МБК
<i>Candida albicans</i> n=5	0,13% 90,0 мкг/мл	0,25% 180,0 мкг/мл	1,0% 720,0 мкг/мл	2,0% 1440,0 мкг/мл
<i>Candida kefir</i> n=3	0,13% 90,0 мкг/мл	0,25% 180,0 мкг/мл	1,0% 720,0 мкг/мл	2,0% 1440,0 мкг/мл
<i>Candida famata</i> n=1	0,13% 90,0 мкг/мл	0,25% 180,0 мкг/мл	1,0% 720,0 мкг/мл	1,0% 720,0 мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i> n=5	0,016% 11,25 мкг/мл	0,13% 90,0 мкг/мл	0,06% 45,0 мкг/мл	0,25% 180,0 мкг/мл
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=5	0,03% 22,5 мкг/мл	0,13% 90,0 мкг/мл	0,06% 45,0 мкг/мл	0,25% 180,0 мкг/мл
<i>Escherichia coli</i> n=5	0,008% 5,6 мкг/мл	0,03% 22,5 мкг/мл	0,03% 22,5 мкг/мл	0,13% 90,0 мкг/мл
<i>Proteus mirabilis</i> n=3	0,016% 11,25 мкг/мл	0,06% 45,0 мкг/мл	1,0% 720,0 мкг/мл	2,0% 1440,0 мкг/мл
<i>Bacillus subtilis</i> n=3	0,016% 11,25 мкг/мл	0,13% 90,0 мкг/мл	0,13% 90,0 мкг/мл	0,50% 360,0 мкг/мл
<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=5	0,016% 11,25 мкг/мл	0,06% 45,0 мкг/мл	0,25% 180,0 мкг/мл	1,0% 720,0 мкг/мл
<i>Streptococcus mutans</i> n=1	0,008% 5,6 мкг/мл	0,13% 90,0 мкг/мл	0,25% 180,0 мкг/мл	0,50% 360,0 мкг/мл
<i>Enterococcus faecalis</i> n=3	0,06% 45,0 мкг/мл	0,13% 90,0 мкг/мл	0,25% 180,0 мкг/мл	0,50% 360,0 мкг/мл
<i>Enterococcus faecium</i> n=3	0,06% 45,0 мкг/мл	0,13% 90,0 мкг/мл	0,25% 180,0 мкг/мл	0,50% 360,0 мкг/мл

свидетельствует о сходной противогрибковой активности повияргола в отношении разных видов дрожжеподобных грибов.

Заключение

Установлено, что повияргол обладает широким атимикробным эффектом по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, дрожжеподобным грибам. Показано, что его активность выше, чем у протаргола, в 2-64 раза в зависимости от рода микроорганизма.

Определено, что минимальная бактерицидная концентрация повияргола выше, чем минимальная ингибирующая концентрация, в 2-16 раз. При уменьшении микробной нагрузки с 10^9 до 10^5 эффективная концентрация повияргола уменьшается в 2-4 раза.

Амплитуда минимальной ингибирующей

концентрации по отношению к микроорганизмам рода *Candida*, характеризующая степень гетерогенности штаммов, составила 0,05%, что говорит о сходной противогрибковой активности повияргола в отношении разных видов дрожжеподобных грибов.

Работа выполнена в рамках проекта №М15М-041 от 04.05.2015 Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований.

Литература

1. Саггс, Х. Вавилон и Ассирия. Быт, религия, культура / Х. Саггс. – Москва : Центрполиграф, 2004. – 395 с.
2. Блажитко, Е. М. О целесообразности введения нанопрепаратов серебра как антибактериальных противовирусных средств в медицинскую практику в Российской Федерации / Е. М. Блажитко // Нанотехнологии и наноматериалы для биологии и меди-

- цины : сб. материалов науч.-практ. конф., 11-12 окт. 2007 г. : в 2 ч. - Новосибирск : СибУПК, 2007. - Ч. 2. - С. 36-39.
3. Серебро в медицине / Е. М. Блажитко [и др.]. - Новосибирск : Наука-Центр, 2004. - 254 с.
 4. Бленнорея [Электронный ресурс] // Академик : [сайт]. - Режим доступа: http://big_medicine.academic.ru/2534/Бленорея. - Дата доступа: 01.09.2015.
 5. Антибактериальная активность некоторых коллоидных форм наносеребра в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий / О. А. Качанова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - № 2. - С. 215-222.
 6. Сравнительный анализ резистентности к антибиотикам возбудителей хирургических инфекций в стационарах города Витебска / С. Д. Федянин [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 70-й науч. сес. сотр. ун-та, 28-29 янв. 2015 г. - Витебск : ВГМУ, 2015. - С. 20-21.
 7. Бабушкина, И. В. Наночастицы металлов в лечении экспериментальных гнойных ран / И. В. Бабушкина // Саратов. науч.-мед. журн. - 2011. - Т. 7, № 2. - С. 530-533.
 8. Букина, Ю. А. Антибактериальные свойства и механизм бактерицидного действия наночастиц серебра / Ю. А. Букина, Е. А. Сергеева // Вестн. Казан. технол. ун-та. - 2012. - Т. 15, № 14. - С. 170-172.
 9. Фолманис, Г. Э. Наноразмерные биологически активные материалы / Г. Э. Фолманис, Л. В. Коваленко, И. П. Арсентьева // Нанотехнологии. - 2009. - № 2. - С. 56-59.
 10. Изучение ранозаживляющего действия гелей с наночастицами серебра у животных с гнойными ранами / Л. А. Булыга [и др.] // Вестн. фармации. - 2015. - № 2. - С. 62-68.
 11. Повиаргол (Poviargolum): инструкция по применению, противопоказания и состав [Электронный ресурс] // РЛС: Реперист лекарственных средств России : [сайт]. - Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_8108.htm. - Дата доступа: 12.02.2013.
 12. Ржеусский, С. Э. Разработка вагинальных суппозиторов с наночастицами серебра / С. Э. Ржеусский, В. В. Кугач // Вестн. фармации. - 2015. - № 2. - С. 40-45.
 13. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. В. П. Фисенко. - Москва : Ремедиум, 2000. - 399 с.
 14. Методика определения чувствительности-устойчивости бактерий к антисептикам : метод. рек. / сост.: А. А. Адарченко, А. П. Красильников, О. П. Собошук. - Минск, 1989. - 20 с.

Поступила 05.10.2015 г.

Принята в печать 11.12.2015 г.

References

1. Saggs Kh. Vavilon i Assiriia. Byt, religii, kul'tura [Babylon and Assyria. Life, religion, culture]. Moscow, RF: Tsentrpoligraf; 2004. 395 p.
2. Blagitko EM. O tselesoobraznosti vvedeniia nanopreparatov serebra kak antibakterial'nykh protivovirusnykh sredstv v meditsinskuiu praktiku v Rossiiskoi Federatsii [About expediency of introduction of nanopreparations of silver as antibacterial antiviral agents in medical practice in the Russian Federation]. V: Nanotekhnologii i nanomaterialy dlia biologii i meditsiny: sb materialov nauch-prakt konf 11-12 okt 2007 g: v 2 ch. Novosibirsk, RF: SibUPK; 2007. Ch 2. P. 36-9.
3. Blagitko EM, Burmistrov VA, Kolesnikov AP, Mikhaylov YuI, Rodionov PP. Serebro v meditsine [Silver in medicine]. Novosibirsk, RF: Nauka-Tsent; 2004. 254 p.
4. Blennorreia [Blennorrey] [Elektronnyi resurs]. Akademik: [sait]. Rezhim dostupa: http://big_medicine.academic.ru/2534/Blennorreia. Data dostupa: 01.09.2015.
5. Kachanova OA, Fedosov SR, Malysheko VV, Basov AA, Arkhipenko MV, Chernobay KN. Antibakterial'naiia aktivnost' nekotorykh kolloidnykh form nanoserebra v otnoshenii nefermentiruiushchikh gramotritsatel'nykh bakterii [Antibacterial activity of some colloid forms of nanosilver concerning not fermentative Gram-negative bacteria]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia. 2014;(2):215-22.
6. Fedyanin SD, Okulich VK, Kovalenko AA, Sakhel MG. Sravnitel'nyi analiz rezistentnosti k antibiotikam vozbuditelei khirurgicheskikh infektsii v statsionarakh goroda Vitebska [The comparative analysis of resistance to antibiotics of originators of surgical infections in hospitals of the city of Vitebsk]. V: Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 70-i nauch ses sotr un-ta 28-29 ianv 2015 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2015. P. 20-1.
7. Babushkina IV. Nanochastitsy metallov v lechenii eksperimental'nykh gnoinykh ran [Nanoparticles of metals in treatment of experimental purulent wounds]. Sarat nauch-med zhurn. 2011;7(2):530-3.
8. Bukina YuA, Sergeeva EA. Antibakterial'nye svoistva i mekhanizm bakteritsidnogo deistviia nanochastits serebra [Antibacterial properties and mechanism of bactericidal action of nanoparticles of silver]. Vestn Kazan tekhnolog un-ta. 2012;15(14):170-2.
9. Folmanis GE, Kovalenko LV, Arsentyeva IP. Nanorazmernye biologicheski aktivnye materialy [Nanodimensional biologically active materials]. Nanotekhnologii. 2009;(2):56-9.
10. Bulyga LA, Chernykh VP, Movchan BA, Shtrygol SYu, Butko YaA, Ruban EA, Gorbach TV. Izuchenie ranozazhivliaiushchego deistviia geli s nanochastitsami serebra u zhivotnykh s gnoinymi ranami [Studying of wound healing effect of gels with silver nanoparticles at animals with purulent wounds]. Vestn farmatsii. 2015;(2):62-8.
11. Poviargol (Poviargolum): instruktsiia po primeneniiu, protivopokazaniia i sostav [Poviargol (Poviargolum): instruction on application, contraindications

- and structure] [Elektronnyi resurs]. RLS: Reestr lekarstvennykh sredstv Rossii: [sait]. Rezhim dostupa: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_8108.htm. Data dostupa: 12.02.2013.
12. Rzhеussky SE, Kugach VV. Razrabotka vaginal'nykh suppozitoriev s nanochastitsami serebra [Development of vaginal suppositories with silver nanoparticles]. Vestn farmatsii. 2015;(2):40-5.
13. Fisenko VP, red. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniiu novykh farmakologicheskikh veshchestv [Guide to experimental (preclinical) studying of new pharmacological substances]. Moscow, RF: Remedium; 2000. 399 p.
14. Adarchenko AA, Krasilnikov AP, Sobeshchuk OP, sost. Metodika opredeleniia chuvstvitel'nosti-ustoichivosti bakterii k antiseptikam [A technique of determination of sensitivity fastness of bacteria to antiseptics]: metod rek. Minsk, RB; 1989. 20 p.

Received 05.10.2015

Accept 11.12.2015

Сведения об авторах:

Ржеусский С.Э. – старший преподаватель кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Довнар А.Г. – аспирант 1-й кафедры терапевтической стоматологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»;

Кугач В.В. – к.б.н., доцент кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК, декан фармацевтического факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК. Тел. раб.: +375 (29) 710-59-70 – Ржеусский Сергей Эдуардович.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ПРИНЦИПЫ МОДЕРНИЗАЦИИ СОВРЕМЕННОГО ВЫСШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Я.А. КУЛЬБАШНА*, С.А. КАБАНОВА**, А.А. КАБАНОВА**

*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

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

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №6. – С. 127-131.

CONCEPTUAL PRINCIPLES OF MODERN HIGHER MEDICAL EDUCATION

Y.A. KULBASHNA*, S.A. KABANOVA**, A.A. KABANOVA**

*National Medical University named after A.A. Bogomolets, Kiev, Ukraine

**Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(6):127-131.

Резюме.

Цель – определить концептуальные принципы модернизации современного высшего медицинского образования.

Материал и методы. Для выполнения исследования проведены дефинитивный анализ, сравнительный анализ, синтез информации, обобщение материалов научных источников и собственные исследования.

Результаты. В условиях современного информационного общества изменяются формы преподавания, трансформируясь из пассивных – в активные, из массовых – в индивидуальные, из аудиторных – в самостоятельные, из монологических – в полилогические, из эксклюзивных – в инклюзивные, из очных – в дистанционные, из низкоэффективных – в высокоэффективные, из малоинформационнонасыщенных – в информационнонасыщенные. Основной акцент в педагогике высшей школы перенесен на разработку и внедрение новых форм самостоятельной работы, способствующей активации познавательной деятельности студенчества. В значительной степени эффективную реализацию принципа инновационности обеспечивает принцип «обучение через исследование», который способствует внедрению прогрессивных нововведений в образовательной отрасли, является наиболее эффективным среди методов обучения, поскольку способен формировать наибольшее количество общих компетентностей и является приоритетным в формировании такой актуальной компетентности, как способность к анализу и синтезу информации и её составляющих: оценке, пониманию, разработке, обобщению информации. Достичь своевременной коррекции базы знаний специалиста, расширить ее в международном профессиональном поле позволяет имплементация академической мобильности и постоянное самообучение на непрерывной основе, позволяющие сформировать личную профессиональную концепцию специалиста.

Закключение. Необходимым условием эффективной модернизации системы высшего медицинского образования и ее интеграции в единое международное образовательное пространство является определение и следование принципам, на основе которых будет продолжаться её дальнейшее построение и внедрение компетентностной модели.

Ключевые слова: высшее медицинское образование, модернизация, принципы развития высшего образования, профессиональная подготовка стоматологов.

Abstract.

Objectives. To define the conceptual principles of modern higher medical education.

Material and methods. Definitive analysis, comparative analysis, synthesis of information, generalization of scientific sources and materials of the authors' own studies were performed in the research.

Results. In the modern information society the forms of teaching are changed, being transformed from passive

into active ones, from mass into individual ones, from the monologue into the polylogue, exclusive into inclusive, fulltime into remote, low-efficient into highly efficient, low-informative into information-intensive ones. The main emphasis in pedagogics of the higher school is transferred to the development and implementation of new forms of independent work, contributing to the activation of cognitive activity of students.

Largely the effective implementation of the innovation principle is ensured by the principle of «learning through research», which promotes the introduction of progressive innovations in the education sector being one of the most effective teaching methods, since it enables the formation of the greatest number of general competencies and is a priority in the formation of such an important competence as the ability to analyze and synthesize information and its components: assessment, understanding, development, synthesis of information. The implementation of academic mobility and constant self-education on a continuous basis contributing to the formation of a personal professional concept of a specialist allow to achieve the timely correction of the knowledge base of a specialist, to expand it in the international professional field.

Conclusions. A necessary condition for the effective modernization of the system of higher medical education and its integration into the international educational space is the definition and adherence to the principles, on the basis of which its further development and implementation of competence models will continue.

Key words: higher medical education, modernization, principles of higher education development, professional training of dentists.

Мощный цивилизационный процесс – глобализация, возникший в обществе в конце XX – начале XXI века в результате стремительного развития научно-технического прогресса на фоне истощения запасов жизненно важных природных ресурсов в мире способствовал стиранию границ между державами, активной миграции широких слоев населения, преимущественно молодого работоспособного возраста. Его влияние на все стороны жизнедеятельности человечества обусловили ориентацию общественного прогресса на исследовательско-инновационный тип развития. Следствием этих воздействий стала необходимость профессиональной подготовки специалистов нового инновационного поколения, что привело к пониманию необходимости изменений и в образовании – наиболее массовом социальном институте, который в значительной степени влияет на формирование общества, поскольку охватывает значительные массы прогрессивной интеллектуально развитой молодёжи [2]. Изменения в высшей школе коснулись, в первую очередь, её интернационализации, конвергенции национальных систем и создания единого транснационального образовательного пространства, способного обеспечивать компетентными специалистами любую из стран, входящих в общую зону профессиональной подготовки специалистов [1]. В основу модернизации высшей школы положена парадигма непрерывного саморазвития и самообразования специалиста любой отрасли, а также принятие общих критериев оценивания образовательного результата. Поскольку в современном мире образователь-

ные реформы стали процессом перманентным, а их результаты не всегда удовлетворяют общество, это стимулирует поиск новых стратегий проведения реформ. Не является исключением и медицинское образование. Его основная задача в современных условиях – формирование компетентного специалиста, способного применить свои знания, умения и навыки в нестандартной профессиональной ситуации. Поэтому стала очевидной целесообразность имплементации как базовых принципов развития высшего образования в быстро изменяющихся условиях развития общества, так и определение дополнительных, специальных для медицинской отрасли [3].

Цель исследования – определить концептуальные принципы модернизации современного высшего медицинского образования.

Материал и методы

Для выполнения исследования проведены дефинитивный анализ, сравнительный анализ, синтез информации, обобщение материалов научных источников и собственные исследования.

Результаты

Имплементация европейских принципов развития высшего образования в рамках национальных систем требует правильной интерпретации терминологии, которая широко распространена специалистами в сфере высшей школы. В частности, понятие «прин-

ципы» истолковывается в научно-педагогической литературе как основоположные идеи, система главных требований к деятельности, поведению; руководящие положения, которые теоретически и психологически обоснованы и проверены практикой [3].

Эффективность модернизации высшей школы является интегративным результатом и зависит от успешности внедрения каждого из выше упомянутых принципов, таких как инновационность; обучение через исследование; непрерывность; академическая мобильность. Так, основной задачей реализации принципа инновационности является формирование специалиста инновационного типа [4]. Его характеризует инновационный тип мышления, который отличается критичностью, креативностью, дивергентностью, практичностью, конструктивностью, конкретностью, парадоксальностью, единством логических и интуитивных норм. Инновационными ориентирами для таких специалистов становятся самооценка, самоусовершенствование, самоконтроль, самореализация [3]. Анализ тенденций развития высшего образования в глобальном масштабе выявляет ряд закономерностей, обусловленных утверждением исследовательско-инновационного типа общественного процесса [5]. Поскольку высшая школа играет одну из важнейших ролей в организации современного общества, это позволяет рассматривать образование ключевым агентом цивилизационных прогрессивных изменений. Поэтому структура и содержание высшего образования должны иметь исследовательско-инновационные составляющие.

В значительной степени эффективную реализацию принципа инновационности обеспечивает принцип «обучение через исследование», который способствует внедрению прогрессивных нововведений в образовательной отрасли, является наиболее эффективным среди методов обучения, поскольку способен формировать наибольшее количество общих компетентностей и является приоритетным в формировании такой актуальной компетентности, как способность к анализу и синтезу информации и её составляющих: оценке, понимании, разработке, обобщении информации. Кроме того, как указывает В.Луговой [5], он предусматривает специфические методы оценивания образовательного результата, а именно: подготовку, экспертизу, публичную защиту исследо-

вательских материалов; оглашение результатов научной работы; реферирование и рецензирование работы; презентацию достижений на научно - коммуникационных мероприятиях, в частности и международных; для докторских степеней – сдача квалификационных экзаменов по овладению междисциплинарными и специализированными знаниями, передовыми теориями и методами исследований. Необходимо отметить, что уровень развития высшего образования через исследование коррелирует с ранговыми позициями первых тридцати высших учебных заведений согласно рейтингу «Таймс».

Достичь своевременной коррекции базы знаний специалиста, расширить ее в международном профессиональном поле дает возможность имплементация академической мобильности и постоянное самообучение на непрерывной основе (НПР), позволяющие сформировать личную профессиональную концепцию специалиста. Тем не менее, собственные исследования демонстрируют, что две трети опрошенных будущих стоматологов высших учебных медицинских заведений Украины и Беларуси не придают большого значения необходимости непрерывного профессионального саморазвития. Аналогичная ситуация, как свидетельствует анализ научных источников, достаточно типичная – снижение мотивации наблюдается и у будущих специалистов других отраслей. Причины этого явления исследователи усматривают в неудовлетворительных перспективах будущей профессиональной деятельности и недостатках организации учебного процесса [3]. Беспрерывное профессиональное развитие специалиста является основой его дальнейшего саморазвития, самооценки и самореализации, что в современных цивилизационных условиях предполагает его конкурентоспособность. Поэтому разъяснения важности следования данному принципу и ориентация студентов на постоянное самосовершенствование являются задачей педагогов в процессе обучения.

Проблема реализации принципа академической мобильности в высшей медицинской школе лежит в плоскости несоответствия учебных программ в различных странах. Так, согласно требованиям европейских специалистов количество изучаемых предметов в семестре не должно превышать 5-7. Именно такая нагрузка, по их мнению, соответствует оптимальному ус-

воению знаний по каждой дисциплине. Анализ учебных планов профессиональной подготовки будущих стоматологов в Украине и Беларуси свидетельствует о значительном расхождении по данному показателю. Так, в Украине студенты изучают в семестр более восьми дисциплин, перечень которых может отличаться в отдельных высших медицинских учебных заведениях страны, что затрудняет даже внутреннюю мобильность. Организационные мероприятия, позволяющие привести к максимальному соответствию учебных планов, позволит расширить возможности молодежи заимствовать профессиональный опыт и, в то же время, демонстрировать лучшие национальные достижения.

Обсуждение

Обновление базовых принципов развития высшего медицинского образования определяет необходимость кардинального изменения роли преподавателя высшей школы. Его задачей уже не является прямая трансляция знаний, которые студенты пассивно воспринимают. Как известно из научных источников, при таком обучении усваивается до 20% информации, а при самостоятельном – до 80% [3]. В современной высшей школе на передний план выступает консультативная и тьюторская функции педагога. Однако при этом от него требуется постоянное усовершенствование и обновление базы используемых педагогических технологий, в том числе и в высшей медицинской школе, включая дистанционные, метод кейсов, синергические и пр. Их внедрение тормозится консерватизмом в подходах к методам обучения, все еще доминирующим в высшем медицинском образовании. Тем не менее, утверждения некоторых представителей высших учебных медицинских заведений о несоответствии дистанционных методик требованиям медицинского образования опровергли американские педагоги, которые доказали, что теоретические аспекты медицинской науки можно успешно изучать и совершенствовать с помощью такой технологии [3].

В условиях современного информационного общества изменяются формы преподавания, трансформируясь из пассивных – в активные, из массовых – в индивидуальные, из аудиторных – в самостоятельные, из монологических – в полилогические, из эксклюзивных

– в инклюзивные, из очных – в дистанционные, из низкоэффективных – в высокоэффективные, из малоинформационнонасыщенных – в информационнонасыщенные [5]. Основным акцент в педагогике высшей школы перенесен на разработку и внедрение новых форм самостоятельной работы, способствующей активации познавательной деятельности студенчества.

Привлекательность Болонских соглашений состоит не только в определении общепринятых принципов и подходов в высшем образовании, но и в открытости всей системы общеевропейской профессиональной образовательной среды, позволяющей выбирать лучшее и дополнять ее своими национальными потребностями. Так, в результате совместной работы педагогов высших учебных медицинских заведений Украины и Беларуси для формирования компетентных специалистов – стоматологов были определены как дополнение к базовым такие принципы:

- доказательность – внедрение в практику высших учебных медицинских заведений только научно обоснованных и подтвержденных на практике инноваций. Это в полной мере касается неукоснительного следования положений как доказательной медицины («evidence based medicine»), так и доказательной педагогики («evidence based education»). Авторы международных образовательных проектов все больше настаивают на проверке вновь предложенных инновационных подходов в условиях новой среды («in the setting priorities»);

- партнерство – педагогика сотрудничества преподавателей и студентов.

Доминирующей тенденцией в такой кооперации является:

- ориентация молодежи на самостоятельное освоение теоретических аспектов специальности, поиск возможностей самосовершенствоваться в практической подготовке;

- прогностичность – умение моделировать и прогнозировать достижение желаемого результата;

- последовательность – единство традиций и новаций, когда внедренные новации становятся традицией и основой разработок дальнейших нововведений;

- системность – создание целостного процесса формирования компетентного специалиста-стоматолога;

• антропоцентризм – умение выделить индивидуальные свойства студента и содействовать их перспективному развитию;

• эвристичность – творческий подход к обообразовательному процессу: стимуляция неординарных способностей, креативности, инновационного мышления; опережения в практике и теории наук – формирование профессионально значимых качеств у студентов, которые обеспечат инновационные подходы в будущей профессиональной деятельности.

Заклучение

Необходимым условием эффективной модернизации системы высшего медицинского образования и ее интеграции в единое международное образовательное пространство является определение и следование принципам, на основе которых будет продолжаться её дальнейшее построение и внедрение компетентностной модели.

References

1. Voronenko YuV, Myntser OP. Puti preodoleniia negativnykh posledstviiv transformatsii znaniiv v sisteme poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniia – sozdanie professional'noi spirali znaniiv [Ways of overcoming of negative consequences of transformation of knowledge in system of postdegree medical education – creation of a professional spiral of knowledge]. *Medichna osvita*. 2014; (2):79-81.
2. Sysoeva SO, Batechko NG; Ministerstvo osviti i nauki, molodi ta sportu Ukraïni, Kiiivskii universitet imeni Borisa Grinchenka, Natsional'nii universitet bioresursiv i priroдокористuvannya Ukraïni. *Vishcha osvita Ukraïni: realii suchasnogo rozvitu* [Higher education in Ukraine: realities of modern development]. Kiev, Ukraine: VD EKMО; 2011. 344 p.

Литература

1. Вороненко, Ю. В. Пути преодоления негативных последствий трансформации знаний в системе последилоного медицинского образования – создание профессиональной спирали знаний / Ю. В. Вороненко, О. П. Мынцер // *Медицина освіти*. – 2014. – № 2. – С. 79–81.
2. Вища освіта України: реалії сучасного розвитку / С. О. Сисоєва, Н. Г. Батечко ; Міністерство освіти і науки, молоді та спорту України, Київський університет імені Бориса Грінченка, Національний університет біоресурсів і природокористування України. – К. : ВД ЕКМО, 2011. – 344 с.
3. Кульбашна, Я. А. Формування професійної компетентності майбутніх фахівців із стоматології: теоретичні й методичні основи / Я. А. Кульбашна. – К. : Компас, 2014. – 416 с.
4. Делия, В. П. Инновационное мышление в XXI веке / В. П. Делия. – М. : ДЕ-ПО, 2011. – 232 с.
5. Луговой, В. І. Вища освіта через дослідження: концептуальні засади здійснення й оцінювання / В. І. Луговой, Ж. В. Таланова // *Вища освіта України: тематичний випуск «Педагогіка вищої школи: методологія, теорія, технології»*. У 3 т. Т. 1. – 2012. – № 3, додаток 1. – С. 16–28.

Поступила 10.11.2015 г.

Принята в печать 11.12.2015 г.

3. Kulbashnaya YaA. Formuvannia profesiinoi kompetentnosti maibutnikh fakhivtsiv iz stomatologii: teoretichni i metodichni osnovi [Formation of professional competence of future specialists in dentistry: theoretical and methodological foundations]. Kiev, Ukraine: Kompas; 2014. 416 p.
4. Deliya VP. Innovatsionnoe myshlenie v KhKhI veke [Innovative thinking in the XXI century]. Moscow, RF: DE-PO; 2011. 232 p.
5. Lugoviy VI, Talanova ZhV. Vishcha osvita cherez doslidzhennia: kontseptual'ni zasadi zdiisnennia i otsiniuvannia [Higher education through research: a conceptual framework for the implementation and evaluation]. U: Vishcha osvita Ukraïni: tematichnii vipusk «Pedagogika vishchoi shkoli: metodologiya, teoriia, tekhnologii». U 3 t. T 1. 2012;(3(dodatok 1):16-28.

Received 10.11.2015

Accept 11.12.2015

Сведения об авторах:

Кульбашная Я.А. – к.м.н., д.пед.н., профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, Украина;

Кабанова С.А. – к.м.н., доцент кафедры стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии, декан стоматологического факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Кабанова А.А. – к.м.н., доцент кафедры стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии. E-mail: arinakabanova@mail.ru – Кabanova Арина Александровна.

ПОЗДРАВЛЯЕМ!



Указом президента Республики Беларусь Александра Григорьевича Лукашенко от 26 ноября 2015 г. сотрудникам УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»: заведующему кафедрой акушерства и гинекологии, профессору Сергею Николаевичу Занько и заведующему кафедрой инфекционных болезней, профессору Валерию Михайловичу Семенову присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Республики Беларусь».

ПЕРВАЯ ОТЧЕТНАЯ СТРАТЕГИЧЕСКАЯ СЕССИЯ ИННОВАЦИОННОГО ТЕРРИТОРИАЛЬНОГО КЛАСТЕРА МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ



23-24 ноября 2015 г. делегация в составе ректора УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», д.м.н. А.Т. Щастного, председателя наблюдательного Совета Союза «Медицина и фармацевтика – инновационные проекты» А.Н. Сычева и зам. декана фармацевтического факультета, доцента М.Л. Пивовара приняла участие в первой отчетной стратегической сессии инновационного территориального кластера медицинских и фармацевтических технологий Самарской области (Российская Федерация).

Во время торжественных мероприятий, проводившихся на базе ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 23 ноября 2015 г., состоялась презентация возможностей Витебского медико-фармацевтического кластера (Союз «Медицина и фармацевтика – инновационные проекты») и подписание

договора о научно-техническом и технологическом сотрудничестве с территориальным кластером медицинских и фармацевтических технологий Самарской области.

24 ноября 2015 г. делегации была предоставлена возможность ознакомиться с инновационной инфраструктурой ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации. Были посещены Центр прорывных технологий, центр IT-медицины, технопарк, комплекс клиник университета, лаборатории и виварий.

МЕЖДУНАРОДНАЯ ЖИЗНЬ ВГМУ НЕ ЗАМИРАЕТ НИКОГДА!



13 ноября 2015 г. в рамках международного форума, посвященного инновационному предпринимательству, в ВГМУ состоялась встреча руководства университета с делегацией научно-технического инвестиционного холдинга FOHOW Technology Investment Group Limited Liability Company. Обсуждались вопросы реализации совместных проектов в области медицинских и медико-технических исследований и программ подготовки и взаимодействия научных медицинских кадров в области медицины и реабилитации. По результатам встречи подписан договор о сотрудничестве.

Следуя давней традиции, ВГМУ стремится расширить свои связи и приобрести новых друзей и партнеров в зарубежных странах. Так, 29 ноября 2015 г. университет посетила делегация посольства Государства Палестина в Республике Беларусь во главе с Его Превосходительством Чрезвычайным и Полномочным послом Государства Палестина в Республике Беларусь господином Халедом Арикатом. На встрече с ректором ВГМУ, профессором Щастным А.Т. обсуждались вопросы развития отношений между нашими странами, обучения граждан Палестины в нашем университете, налаживания прямых контактов с медицинскими университетами этой страны.



ПОЗДРАВЛЯЕМ С УСПЕШНОЙ ЗАЩИТОЙ ДИССЕРТАЦИЙ

ВАК Республики Беларусь утвердил диссертации сотрудников Витебского государственного медицинского университета:

Докторская диссертация:

Лысенко Ольга Викторовна - доцент кафедры акушерства и гинекологии (научный консультант – профессор Занько С.Н).

Кандидатские диссертации:

Плотников Филипп Викторович - ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсами

урологии и детской хирургии (научные руководители: д.м.н. Петухов В.И., доцент Окулич В.К.); Косенкова Елена Геннадьевна - ассистент кафедры педиатрии (научный руководитель – профессор Лысенко И.М.).

ВАК Российской Федерации утвердил кандидатскую диссертацию сотрудника Витебского государственного медицинского университета:

Ходос Ольга Александровна - старший преподаватель органической химии (научный руководитель – профессор Сачек М.М.).

Ректорат, отдел аспирантуры и докторантуры поздравляют с успешной защитой диссертаций и желают дальнейших творческих успехов.

ИТОГИ XV МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ «СТУДЕНЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА XXI ВЕКА»

4-5 ноября 2015 г. состоялась XV Международная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных «Студенческая медицинская наука XXI века». В работе конференции участвовало 1260 студентов и молодых ученых. 127 докладчиков представили результаты своего упорного труда.

В работе конференции приняли участие студенты и молодые ученые из Витебского государственного медицинского университета, Белорусского государственного медицинского университета, Гродненского государственного медицинского университета, а также из Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Украина, г. Винница), Национального медицинского университета имени А.А.Богомольца (Украина, г. Киев), Смоленского государственного медицинского университета (Россия, г. Смоленск), Самарского государственного медицинского университета (Россия, г. Самара), Воронежского государственного университета (Россия, г. Воронеж).

Во время конференции работало 12 секций. На пленарном заседании были заслушаны 3 лучших доклада, представленных студенткой лечебного факультета Лапиной Алиной (г. Смоленск), студентом лечебного факультета Машель Валерием (г. Минск), студенткой фармацевтического факультета Сбойчаковой Анастасией (г. Воронеж).

По итогам XV международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Студенческая медицинская наука XXI века» и за активное участие в работе студенческого научного общества были отмечены дипломами 84 докладчика, показавших наивысшие результаты на своих секционных заседаниях.



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Цель журнала «Вестник ВГМУ» состоит в том, чтобы представить аудитории оригинальные работы ученых ВГМУ, Беларуси, СНГ и других стран, имеющие значение для медицины, нормальной жизнедеятельности и совершенствования преподавания в медицинском вузе. В журнале могут печататься статьи иностранных авторов на английском языке.

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь по медицинской, фармацевтической и биологической отраслям науки. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания, а также статьи подписчиков журнала.

Журнал печатает:

- **ПОЛНОРАЗМЕРНЫЕ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.** Такие статьи содержат результаты оригинальных исследований.

- **ОБЗОРЫ.** Цель обзоров состоит в изложении существа проблемы и ее важности. Изложение материала должно быть доступно специалистам смежных областей. Основное внимание обзоров следует сконцентрировать на результатах современных исследований.

- **КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ.** Раздел предназначен для публикации результатов наиболее актуальных научных исследований, представляющих особую важность. Желательно, чтобы краткое сообщение не превышало 3-х страниц машинописного текста и содержало не более 2-х иллюстраций. Сообщения должны быть исчерпывающими по своему содержанию и начинаться с небольшого вводного абзаца, убеждающего читателя в необходимости прочтения всего сообщения.

- **ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ.** Этот раздел журнала содержит материалы переписки с редакцией, касающиеся критических замечаний по поводу опубликованных в журнале работ, или информацию, требующую безотлагательного обсуждения.

- **НОВОСТИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** В этом разделе освещаются вопросы, связанные с научным прогрессом в Республике Беларусь. Публикуются также материалы по результатам прикладных разработок, рекламируется продукция биотехнологической и фармацевтической промышленности и др.

- **ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДСТОЯЩИХ НАУЧНЫХ ФОРУМАХ.** Этот раздел предназначен для публикации предварительных сообщений о планируемых научных форумах, представляющих интерес для международной научной общественности.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается.

Требования к рукописи

Рукопись статьи представляется на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке). Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), что соответствует 8-и страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками. Краткие сообщения — 3 страницы, обзор литературы — 15 страниц.

Рукопись статьи должна включать следующие элементы: титульный лист; резюме; фамилию и инициалы автора (авторов), название; введение, основную часть, выводы (заключение); список использованной литературы.

В основной части полноразмерной оригинальной статьи должны быть выделены разделы: «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение». Структура основной части других видов статей определяется авторами. Рекомендуется в объемных работах использовать подзаголовки для того, чтобы выделить содержание отдельных частей.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; сокращенный вариант названия статьи (не более 40-45 знаков); ключевые слова (не более 6), официальное название учреждений, в которых выполнялась работа; сведения об авторах; информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов; декларацию об отсутствии конфликтов интересов; сведения о количестве страниц, рисунков и таблиц; адрес для корреспонденции.

Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи. Ключевые слова для составления указателя приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus. В сведениях для авторов указываются фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела). В адресе для корреспонденции приводятся рабочий почтовый индекс

и адрес, место работы, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Структурированное резюме оригинальной научной статьи, включающее разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», на русском и английском языках (200-250 слов) должно ясно излагать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от статьи, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью. Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150 слов. В резюме на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также пристатейные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

В разделе «Введение» оригинальной статьи должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

Раздел «Материал и методы» должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки. В клинических исследованиях, в которых диагностические или лечебные методы не соответствуют стандартным процедурам, должна быть приведена информация об одобрении комитетом по этике учреждения, в котором выполнялась работа, и об их соответствии Хельсинкской декларации 1975 г. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента (упоминать фамилию и инициалы пациентов, регистрационный номер карты). Представляемые для публикации фотографии также не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особенности его/ее заболевания и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет. При направлении статьи в редакцию авторы обязаны предоставить письменное информированное согласие пациента на распространение информации и сообщить об этом в статье. При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа. В конце раздела подробно описываются методы статистического анализа.

Раздел «Результаты» должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

В разделе «Обсуждение» полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Выводы (заключение) должны быть четко сформулированными и в сжатом виде отражать основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к реферату). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список печатается как отдельный раздел рукописи. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]). В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15-и источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников. Редакция с целью максимального сниже-

ния неполноты или неточности информации в приводимых приставных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или Word Perfect. Размеры полей: сверху — 2 см; снизу — 2 см; слева — 2 см; справа — 2 см. Рукопись печатается через два интервала с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Таблицы должны быть отпечатаны на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы.

Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора. Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм. Размеры рисунков не должны превышать 24х40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго экземпляра статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Непосредственно в таблицах (в заголовках строк или столбцов) или в их названии указывается, какие статистические показатели приводятся. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками. Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате .xls и в виде рисунка, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различный характер линий.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации.

За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Порядок рецензирования и публикации

Рукописи научных статей, поступающие в редакцию журнала, регистрируются, проходят первичную экспертизу и рецензирование.

1. Первичная экспертиза проводится ответственным секретарем. При первичной экспертизе рассматриваются сопроводительные документы, оценивается соответствие научной статьи профилю журнала, правилам оформления и требованиям, установленным редакцией журнала.

При соответствии рукописи научной статьи профилю журнала, установленным правилам и требованиям она принимается редакцией и направляется на рецензию, в случае несоответствия - статья отклоняется без дальнейшего рецензирования.

2. Все статьи, поступившие в редакцию, проходят через институт рецензирования. Рукописи статей рецензируются независимыми экспертами. Рецензент назначается главным редактором (заместителем главного редактора) журнала из членов редколлегии, редакционного совета. В качестве рецензентов могут привлекаться также ведущие специалисты Республики Беларусь и стран СНГ, имеющие ученую степень. При необходимости могут назначаться дополнительные рецензенты, являющиеся специалистами в отдельных областях. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют публикации по тематике рецензирования в течение последних трех лет. Рецензирование проводится конфиденциально. Срок рецензирования статей – 1 месяц.

Рецензенты представляют в редакцию рецензию, в которой должны быть отражены актуальность выполненных исследований, полнота и достоверность приводимых сведений, степень новизны результатов, их научная и практическая значимость, экономическая и социальная ценность, а также обоснованные выводы о статье в целом, замечания, а при необходимости – рекомендации по ее улучшению. Автору рецензируемой статьи предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии. Оригиналы рецензий хранятся в редакции издания в течение пяти лет.

По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК Республики Беларусь, ВАК Российской Федерации, ВАК Украины.

3. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам рукописей в электронном или пись-

менном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. Авторы имеют право указать в сопроводительном письме имена тех специалистов, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию в связи с возможным, как правило, профессиональным, конфликтом интересов. Данная информация является строго конфиденциальной и принимается во внимание редакцией при организации рецензирования.

4. Автор в срок до одного месяца должен представить в редакцию исправленную рукопись, которая направляется на повторное рецензирование. После получения положительного заключения рецензентов окончательное решение о целесообразности публикации принимается редакционной коллегией. В случае несогласия с мнением рецензентов автор имеет право предоставить аргументированный ответ в редакцию журнала, который будет рассмотрен редакционной коллегией. Неспособность или нежелание автора учесть обоснованные замечания и рекомендации рецензентов является основанием для отклонения статьи от дальнейшего рассмотрения.

В спорных случаях статья может направляться на рецензию дополнительному рецензенту. На заседании редакционной коллегии при решении вопроса о допуске статьи к публикации рассматриваются все полученные рецензии, а также ответы автора. В случае получения трех отрицательных рецензий рукопись больше не рассматривается редакционной коллегией.

5. После принятия редакционной коллегией решения о допуске статьи к публикации ответственный секретарь информирует об этом автора и указывает сроки публикации. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

6. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Подготовленный к печати текст статьи, с внесенными редакцией правками, направляется авторам для одобрения в формате PDF по электронной почте. Авторские правки и подтверждение должно поступить в редакцию в течение 5 дней. По истечении указанного срока редакция будет считать, что авторы одобрили текст.

7. Статьи публикуются в порядке поступления, с учетом сроков доработки рукописей авторами после рецензирования. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Рекламные статьи, а также статьи, финансируемые фирмами-производителями и/или их дистрибьютерами, к рассмотрению не принимаются.

Авторам отсылается электронная копия опубликованной статьи в формате PDF.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Правила для авторов в 2014 г. изменены и приведены в соответствие с «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», сформулированными Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

Подписано в печать 11.12.2015 г. Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 16,04

Тираж 120 экз. Заказ №

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Лицензия ЛП № 02330/453 от 30.12.2013.

Отпечатано на ризографе в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.