



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

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

Vestnik of Vitebsk State Medical University

Peer-reviewed scientific-practical journal

2016
Том 15
№6





Уважаемые коллеги!

*Примите самые искренние поздравления
с наступающим Новым годом! Желаем Вам
всех благ, здоровья Вам и Вашим родным!*

*Пусть успех сопутствует всем Вашим
начинаниям всегда и во всем.*

*Мы надеемся на дальнейшую плодотворную
и совместную работу. Желаем Вам мира,
согласия, терпения, добра, и счастья!*

С Новым годом!

Редколлегия журнала



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 15

№6

2016

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., профессор.

Редакционная коллегия:

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

Секретариат:

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

Редакционный совет:

Аболмасов Н.Н. – д.м.н., профессор, г.Смоленск, Россия;
Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Алексеев Ю.В. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Басявичюс Р.В. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Бяловский Ю.Ю. – д.м.н., профессор, г. Рязань, Россия;
Власов Т.Д. – д.м.н., профессор, г.Санкт-Петербург,
Россия;
Генералов И.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Карпук И.Ю. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Краснюк И.И. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Кубилюс Р.З. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Кулик С.П. – к.филол.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Лабанаускас Л.В. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Лея М.Ю. – член-корр. ЛАН, д.м.н., профессор, Латвия;
Литвяков А.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Лысенко И.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Львов А.Н. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Любаковская Л.А. – к.б.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Маланчук В.А. – д.м.н., профессор, г.Киев, Украина;
Матлавска И. – профессор, г. Познань, Польша;
Моисеев Д.В. – к.ф.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Мрочек А.Г. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Новиков Д.К. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Новикова В.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Окороков А.Н. – к.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Осочук С.С. – д.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Пискун Д.В. – к.м.н., г.Бад-Гарцбург, Германия;
Сиврев Д.П. – д.м.н., профессор, г.Стара Загора, Болгария;
Титов Л.П. – д.м.н., профессор, г. Минск, Беларусь;
Цыркунов В.М. – д.м.н., профессор, г. Гродно, Беларусь;
Чумак А.Г. – д.б.н., профессор, г. Минск, Беларусь;
Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь.

Адрес редакции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. +375 (212) 26-10-93, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by
Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь, свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.

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

© Витебский государственный медицинский университет, 2016

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

VESTNIK of Vitebsk State Medical University

(Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta)

Vol. 15

No. 6

2016

Peer-reviewed scientific-practical journal. Founded in 2002.

The founder – Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»

Editor-in-chief:

Shchastny Anatoly Tadeushevich – PhD, MD (Medicine), professor.

Editorial board:

Aleksanin S.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Bekish V.Ya. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Buzuk G.N. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Belarus;
Burak I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Gidranovich V.I. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Glushanko V.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Gorodetskaya I.V. – PhD, MD (Medicine), professor,
deputy editor-in-chief, Belarus;
Derkach Yu.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Zhdanova O.B. – PhD, MD (Biology), professor, Russia;
Zhebentyaev A.I. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Belarus;
Kabanova S.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Kozlovsky V.I. – PhD, MD (Medicine), professor,
deputy editor-in-chief, Belarus;
Konevalova N.Yu. – PhD, MD (Biology), professor,
deputy editor-in-chief, Belarus;
Konorev M.R. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Kosykh A.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Krishtopov L.E. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Kugach V.V. – PhD (Pharmacy), associate professor, Belarus;
Kuntsevich Z.S. – PhD, MD (Pedagogy), associate professor, Belarus;
Lud N.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Narkevich I.A. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Russia;
Pashkov A.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Pimanov S.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Prishchepa I.M. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Podpalov V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Radetskaya L.E. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Semenov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Suchkov I.A. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Russia;
Sushkov S.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Usovich A.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Kholod V.M. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Chernyavsky Yu.P. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus.

Editorial council:

Abolmasov N.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Adaskevich V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Alekseyenko Yu.V. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Basyavichus R.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;
Byalovsky Yu.Yu. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Vlasov T.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Generalov I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Karpuk I.Yu. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Krasnyuk I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Kubilyus R.Z. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;
Kulik S.P. – PhD (Philosophy), associate professor, Belarus;
Labanauskas L.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;
Leya M.Yu. – PhD, MD (Medicine), professor, Latvia;
Litvyakov A.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lysenko I.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lvov A.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Lyubakovskaya L.A. – PhD (Biology), associate professor, Belarus;
Malanchuk V.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Ukraine;
Matlavskaya I. – professor, Poland;
Moiseyev D.V. – PhD (Pharmacy), associate professor, Belarus;
Mrochek A.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Myadelets O.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Novikov D.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Novikova V.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Okorokov A.N. – PhD (Medicine), professor, Belarus;
Osochuk S.S. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Belarus;
Piskun D.V. – PhD (Medicine), Germany;
Sivrev D.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Bulgaria;
Titov L.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Tsyrkunov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Chumak A.G. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Yupatov G.I. – PhD, MD (Medicine), professor.

Secretariate:

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

Editorial office: 210023, Vitebsk, Frunze ave., 27, phone: (0212) 26-10-93, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by
The journal is registered in the Ministry of Information of the Republic of Belarus, certificate of registration No 108, dated 22.04.2009.

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

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Куликов В.А., Беляева Л.Е.

Метаболизм раковой клетки как терапевтическая мишень

Бурдашкина К.Г., Бычко Г.Н., Кирковский В.В., Ринейская О.Н.

Продукты ограниченного протеолиза: подходы к обнаружению и диагностические возможности в оценке тяжести патологии при эндогенной интоксикации

Побяржин В.В., Пашинская Е.С., Семенов В.М., Дмитраченко Т.И., Шляхтунов Е.А.

Морфологические и физиологические особенности раковых клеток у млекопитающих (обзор литературы)

Физиология

Городецкая И.В., Гусакова Е.А., Евдокимова О.В.

Периферические механизмы стресс-протекторного эффекта йодсодержащих гормонов щитовидной железы

Хирургия

Кубраков К.М., Абодовский С.А., Подолинский Ю.С., Ермашкевич С.Н., Чулков А.А.

Антибиотикорезистентность возбудителей эмпиемы плевры

Педиатрия

Тихон Н.М., Волкова М.П., Хмеленко А.В., Гринь А.И.

Синдром верхней брыжеечной артерии. Клинический случай в педиатрической практике

Общественное здоровье и здравоохранение

Глушанко В.С., Михневич Е.В., Алфёрова М.В.

Реализация белорусской модели здравоохранения и приоритетные направления её дальнейшего развития

Стоматология

Кузьменко Е.В.

Особенности кефалометрических показателей у мужчин и женщин в возрасте 17-24 лет в

CONTENTS

Review

7 Kulikov V.A., Belyaeva L.E.

Cancer cell metabolism as a therapeutic target

21 Burdashkina K.G., Bychko G.N., Kirkovsky V.V., Rineyskaya O.N.

Restricted proteolysis products: approaches to the detection and diagnostic means for the evaluation of the pathology severity in endogenous intoxication

28 Pobyarzhin V.V., Pashinskaya E.S., Semenov V.M., Dmitrachenko T.I., Shlyakhtunov E.A.

Morphological and physiological characteristics of cancer cells in mammals (literature review)

Physiology

41 Gorodetskaya I.V., Gusakova E.A., Evdokimova O.V.

Peripheral mechanisms of the stress-protective effect of iodine-containing thyroid hormones

Surgery

54 Kubrakov K.M., Abodovsky S.A., Podolinsky Y.S., Ermashkevich S.N., Chulkov A.A.

The antibiotic resistance of pleural empyema pathogens

Pediatrics

63 Tsikhan N.M., Volkava M.P., Khmialenka A.V., Hryn A.I.

Superior mesenteric artery syndrome. Clinical case in pediatric practice

Public health and health service

74 Glushanko V.S., Mikhnevich E.V., Alfyorova M.V.

Implementation of the Belarusian model of public health service and the main trends of its further development

Dentistry

84 Kuz'menko Y.V.

The peculiarities of cephalometric parameters in men and women aged 17-24 years depending

зависимости от вида аномалий соотношения
зубных дуг

on the type of dental arch relationship anomalies

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

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

Хишова О.М., Шимко О.М., Авдавченко В.Д.
Изучение безопасности травы лапчатки белой

92 Khishova O.M., Shimko O.M., Avdachenok V.D.
The study of the safe use of Potentilla alba herb

Педагогика и психология высшей школы

Pedagogics and psychology of higher school

Денисенко А.Г.

99 Denisenko A.G.

Роль и место курса по выбору на кафедре
судебной медицины в профессиональной
подготовке студентов медицинского
университета

The role and place of the optional course at the
Chair of Forensic Medicine in the professional
training of medical university students

Красикова Е.Г.

104 Krasikova E.G.

О гуманитарно-просветительской работе
библиотеки

Humanitarian and enlightening activity of the
library

I Форум молодёжных научных обществ

The first forum of the youth scientific societies

Галимова А.М., Ефремов И.С., Каланова И.Р.
Организация обучения студентов
младших курсов основам ведения научно-
исследовательской работы

108 Galimova A.M., Efremov I.S., Kalanova I.R.
The organization of teaching the fundamentals of
conducting scientific researches to junior students

**Дегтяренко Л.В., Попов А.А., Мошуров Р.И.,
Луев И.А., Максимов А.В.**

**110 Degtyarenko L.V., Popov A.A., Moshurov R.I.,
Luyev I.A., Maksimov A.V.**

Роль СНО в развитии передовых медицинских
технологий

The role of the students' scientific society in the
development of advanced medical technologies

Чобанян А.А.

111 Chobanyan A.A.

Хирургическая анатомия коронарного
кровообращения

Surgical anatomy of coronary circulation

Прокопьева Т.Н., Степашина Т.Е.

112 Prokopyeva T.N., Stepashina T.E.

Неалкогольная жировая болезнь печени:
обзор данных литературы за 6 лет

Non-alcoholic fatty disease of the liver:
the six-year literature data review

Елисеев А.С.

114 Eliseyev A.S.

Морфометрические особенности кисты
Бейкера

Morphometric peculiarities of the Baker's cyst

Юбилей

Jubilee

К юбилею Владимира Петровича Адашкевича.
60 лет со дня рождения

118 To the 60-th anniversary of V.P. Adaskevich

Новости

123 News

Правила для авторов

131 Instructions for authors

МЕТАБОЛИЗМ РАКОВОЙ КЛЕТКИ КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

КУЛИКОВ В.А., БЕЛЯЕВА Л.Е.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №6. – С. 7-20.

CANCER CELL METABOLISM AS A THERAPEUTIC TARGET

KULIKOV V.A., BELYAEVA L.E.

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

Vestnik VGMU. 2016;15(6):7-20.

Резюме.

Аэробный гликолиз, о котором 90 лет назад впервые сообщил известный биохимик Отто Варбург, представляет собой наиболее яркую метаболическую черту раковых клеток. Другими важными чертами изменения метаболизма в раковых клетках является активное использование глутамина и синтез высших жирных кислот. Хотя эти метаболические различия между нормальными и раковыми клетками и не абсолютны, они могут служить биохимической основой для разработки новых противоопухолевых лекарственных средств. Ингибирование гликолиза, вмешательство в метаболизм глутамина и процесс синтеза жирных кислот – это три возможных подхода в противоопухолевой терапии. Митохондриальная дисфункция, активация онкогенов, инактивация антионкогенов, условия микроокружения опухолевых клеток имеют выраженное влияние на метаболизм раковых клеток и обуславливают гетерогенность метаболических профилей среди различных типов опухолей. Очевидна важность определения специфических метаболических изменений для каждой злокачественной опухоли, чтобы иметь возможность эффективно воздействовать на ее рост. Кроме того, комбинация традиционных химиотерапевтических лекарственных средств и модуляторов метаболизма может повысить эффективность противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: метаболизм, рак, эффект Варбурга, глутаминализ.

Abstract.

Aerobic glycolysis, which was for the first time described 90 years ago by the biochemist Otto Warburg, represents the brightest metabolic feature of cancer cells. Other important features of the metabolism change in cancer cells are active use of glutamine and synthesis of the fatty acids. Despite the fact that these metabolic distinctions between normal and cancer cells are not absolute, they can serve as a biochemical basis for the development of new antineoplastic medicinal agents. The inhibition of glycolysis, intervention in glutamine exchange and fatty acids synthesis process are three possible approaches in antineoplastic therapy. Mitochondrial dysfunction, oncogenes activation, antioncogenes suppression, the conditions of tumour cells microenvironment exert an expressed influence on cancer cells metabolism and cause heterogeneity of metabolic profiles among various types of tumours. The importance of determining specific metabolic changes for each malignant tumour is obvious in order to have the possibility to effectively influence its growth. Besides, the combination of traditional chemotherapeutic drugs and metabolic modulators can enhance the efficacy of antineoplastic therapy.

Key words: metabolism, cancer, Warburg effect, glutaminolysis.

Исследования опухолевого роста в последние сорок лет были в основном сфокусированы на повышении функции онкогенов и/

или утрате функции генов-онкосупрессоров в опухолевых клетках. Хотя данная парадигма является ведущей в биологии опухолей,

сегодня становится очевидно, что нельзя игнорировать и другие факторы, участвующие в механизмах канцерогенеза. Так, в 2011 году ведущие специалисты в биологии рака Дуглас Ханахан и Роберт Вайнберг отметили, что перепрограммирование энергетического метаболизма является характерной чертой опухолевого роста [1]. Метаболизм опухолевых клеток вызывает огромный интерес не только из-за большого числа онкогенов и генов-онкосупрессоров, вовлеченных в этот процесс, но также вследствие открытия новых лекарственных средств, ингибирующих опухолевый рост.

Эффект Варбурга и рак

В двадцатых годах прошлого века гениальный немецкий биохимик Отто Варбург установил, что раковые клетки (то есть клетки злокачественных опухолей) образуют большую часть АТФ посредством гликолиза даже в аэробных условиях, что резко контрастировало с эффектом Пастера, при котором скорость гликолиза значительно снижается в присутствии кислорода. «Гликолитическое» образование АТФ в аэробных условиях, получившее название «эффект Варбурга», характерно для многих раковых опухолей и подтверждено в разных лабораториях [2, 3]. Хотя вопрос о том, что же все-таки первично: метаболические изменения, которые запускают канцерогенез, или метаболические изменения, которые являются следствием опухолевой трансформации клетки, пока еще дебатировалось, многие исследования показывают, что повышенная зависимость от гликолиза характерна для многих раковых опухолей и что гликолиз обеспечивает раковые клетки молекулами АТФ и метаболическими интермедиатами для их роста и пролиферации [2]. Распад глюкозы до лактата менее эффективный, но более быстрый процесс получения энергии. Кроме того, высокая скорость гликолиза способствует росту опухолевых клеток через повышение образования предшественников для синтеза липидов, нуклеотидов и аминокислот, а метаболические продукты гликолиза (лактат и протоны) вызывают закисление внеклеточного пространства, что способствует не только инвазии и метастазированию раковых клеток, но и их уклонению от атаки клетками иммунной системы [3].

Гетерогенность раковых клеток и метаболическая противоопухолевая терапия

Хотя картина метаболизма опухолевых клеток еще далека от завершения, сегодня предпринимаются попытки повысить эффективность лечения рака в виде стратегии, получившей название «метаболическая терапия». Противоопухолевая метаболическая терапия предполагает использование небольших молекул, способных специфично ингибировать ключевые метаболические реакции, ассоциированные с опухолевым ростом.

Энергетический метаболизм в опухолевых клетках действительно изменяется и может служить мишенью в противоопухолевой терапии. Однако необходимо иметь в виду, что изменения в метаболических путях могут быть различными для разных опухолей. Более того, даже в одной опухоли могут быть клетки с различным метаболическим фенотипом [4]. С учетом сказанного, оптимальным первым шагом в метаболической терапии опухолей является определение «биоэнергетического профиля» раковой опухоли с целью идентификации основного метаболического пути, используемого опухолевыми клетками для образования энергии. Биоэнергетический фенотип опухоли может варьировать от гликолитического до окислительного в зависимости от типа раковой опухоли, микроокружения опухолевых клеток, степени дифференцировки и стадии рака [5]. Типичный «гликолитический» фенотип раковых клеток проявляется усиленным гликолизом наряду с низкой эффективностью митохондриального окисления. В то же время, при «окислительном» фенотипе образование энергии происходит, главным образом, путем митохондриального окисления глюкозы и/или глутамина. Соответственно, для раковых клеток, имеющих «гликолитический» фенотип, кажется логичной терапевтической стратегией ингибирования гликолиза. Влияние на метаболизм глутамина может оказать значительное действие на раковые клетки, выживаемость и пролиферация которых зависят от глутамина. Однако вследствие метаболической адаптации раковых клеток представляется логичным терапевтическое воздействие на разные метаболические пути энергетического обмена с целью достижения более высокой противоопухолевой эффективности.

Терапевтическое модулирование эффекта Варбурга

Сегодня используются две терапевтические стратегии, направленные на эффект Варбурга в раковых клетках. Одна из них предполагает прямое ингибирование гликолиза посредством влияния на активность гликолитических ферментов, а вторая – не прямое ингибирование гликолиза через влияние на сигнальные пути, регулирующие этот процесс.

Прямое ингибирование гликолиза

Наиболее привлекательной мишенью для ингибирования гликолиза является вторая изоформа первого в каскаде реакций гликолиза фермента – гексокиназа-2 (рис. 1). В отличие от нормальных клеток, в раковых клетках активность и количество гексокиназы-2 значительно повышаются. Этот фермент, большая часть которого в раковых клетках связана с внешней митохондриальной мембраной через потенциалозависимый анионный канал (VDAC), играет важную роль в предотвращении апоптоза [6]. Исследователи из университета Иллинойс (Чикаго, США) под руководством профессора биохимии и молекулярной генетики Ниссим Хай вывели породу мышей, у которых можно «выключить» или удалить ген гексокиназы-2 во взрослом состоянии. Показано, что скорость и частота развития генетически индуцированных раковых опухолей легких и молочной железы у таких мышей заметно ниже, а продолжительность их жизни такая же, как у нормальных мышей [7].

Установлено, что метаболически неактивный аналог глюкозы, 2-дезоксиглюкоза, ингибирует гексокиназу-2 и тормозит опухолевый рост *in vitro*. При этом дезоксиглюкоза избирательно убивает раковые клетки с дефектами митохондриального дыхания или находящиеся в условиях гипоксии [8]. Однако из-за низкой противоопухолевой эффективности 2-дезоксиглюкозы *in vivo* сегодня изучается эффективность ее применения в комбинации с лучевой терапией и традиционными химиопрепаратами [9].

Другой ингибитор гексокиназы-2, 3-бромпируват, запускает апоптоз раковых клеток через нарушение ассоциации этого фермента с митохондриальным потенциалоза-

висимым анионным каналом. Также обнаружено ингибирующее действие бромпирувата и на другие гликолитические ферменты, в частности 3-фосфоглицератдегидрогеназу и лактатдегидрогеназу. Кроме того, в опухолевых тканях бромпируват тормозит окислительное фосфорилирование, подавляет ангиогенез и АТФ-связывающие кассетные транспортеры, которые выводят многие лекарственные средства из клетки, способствуя тем самым развитию химиорезистентности. В 2004 году были опубликованы впечатляющие результаты применения бромпирувата в экспериментах на крысах (19 животных). Введение бромпирувата прямо в опухолевую ткань, а в некоторых случаях и внутривенно, привело к полной регрессии имплантированных опухолей размером 2-3 см у всех животных за короткий период времени, практически без побочных эффектов и последующего рецидива [10]. Один из первых исследователей противоопухолевых свойств бромпирувата, сотрудник университета Дж. Гопкинса (США) Питер Педерсен, образно назвал бромпируват «троянским конем» для раковой клетки, которая принимает бромпируват за полезное для ее питания вещество, а в действительности получает молекулу, вызывающую ее гибель [11]. В присутствии бромпирувата опухолевые клетки быстро гибнут, в то время как нормальные клетки остаются неповрежденными. Это происходит из-за того, что, в отличие от опухолевых клеток, нормальные клетки не имеют на своей поверхности значительного количества переносчиков монокарбоновых кислот (МСТ-1). Противоопухолевая активность бромпирувата подтверждена в опытах на животных и другими научными лабораториями. Кроме того, ингибирование гликолиза бромпируватом не только повышает цитотоксический эффект противоопухолевых антибиотиков, даунорубицина и доксорубицина, *in vitro*, но также заметно тормозит опухолевый рост при его использовании в комбинации с доксорубицином опытах на животных *in vivo* [9]. Показано, что бромпируват также эффективен и у людей, но, к сожалению, данные пока единичны [12].

Лонидамид, производное индазол-3-карбоновой кислоты, также замедляет опухолевый рост через ингибирование гексокиназы-2, снижая потребление кислорода и образование лактата. Кроме того, лонида-

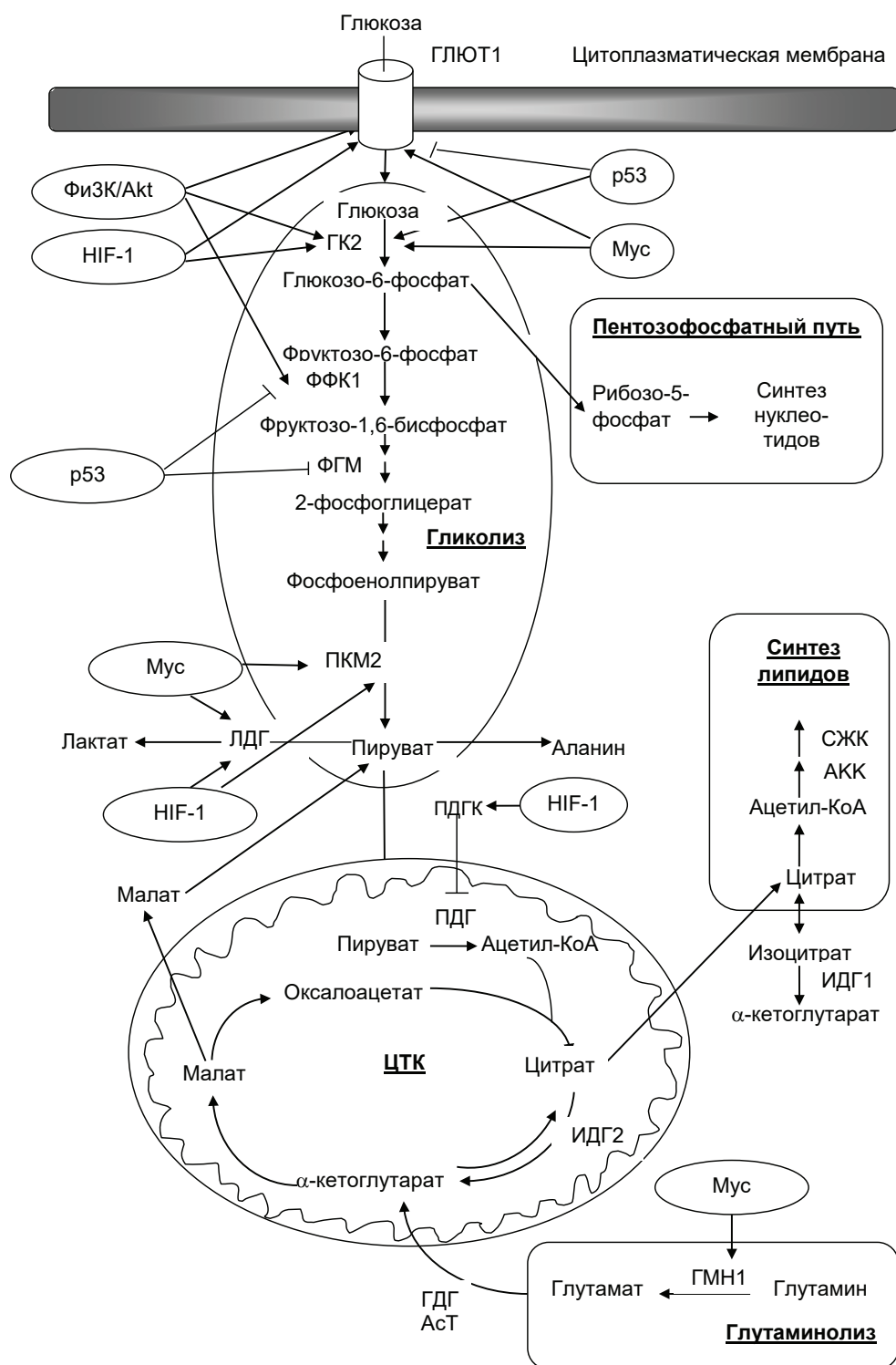


Рисунок 1 – Главные метаболические пути раковой клетки: АКК – ацетил-КоА-карбоксилаза;

АСТ – аспартат-аминотрансфераза; ГДГ – глутаматдегидрогеназа;

Г6ФДГ – глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа; ГК – гексокиназа-2; ГЛЮТ1 – белок-переносчик глюкозы

ГЛЮТ-1; ГМН1 – глутаминаза-1; ИДГ1,2 – изоцитратдегидрогеназа-1,2; ЛДГ – лактатдегидрогеназа;

ПДГ – пируватдегидрогеназа; ПДГК – киназа пируватдегидрогеназы; ПКМ2 – пируваткиназа M2;

СЖК – синтаза жирных кислот; ФГМ – фосфоглицеромутаза; ФИЗК – фосфатидилинозитол-3-киназа;

Akt – протеинкиназа Akt; ФФК1 – фосфофруктокиназа-1; ЦТК – цикл трикарбоновых кислот;

HIF-1 – фактор транскрипции, индуцируемый гипоксией;

→ – запуск метаболических реакций; —|– подавление метаболических реакций.

мид ингибирует мембранные переносчики монокарбоновых кислот, что предотвращает экспорт лактата из клетки и приводит к снижению внутриклеточного pH. Также обнаружена способность лонидамида ингибировать второй дыхательный комплекс митохондрий [13]. Эффективность его комбинации с доксорубицином или цисплатином уже была оценена в клинических испытаниях у пациентов с опухолями молочной железы, яичников, легких и головного мозга [14]. В настоящее время разрабатываются новые способы доставки лонидамида в опухолевые клетки с помощью наночастиц [15].

Логичным подходом к прицельному ингибированию гликолиза является ингибирование конечного фермента анаэробного гликолиза, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), активность которой в раковых клетках повышена. Ингибирование ЛДГ как способ противоопухолевой терапии было предложено более пятидесяти лет назад. В настоящее время интерес к ЛДГ возрос благодаря двум научным наблюдениям. Во-первых, в опухолевых клетках с низким уровнем активности ЛДГ, вызванной интерферирующими РНК, обнаруживается снижение образования АТФ и развитие выраженного окислительного стресса с последующей гибелью опухолевых клеток в результате апоптоза. Во-вторых, индивидуумы с врожденным дефицитом ЛДГ характеризуются только развитием мышечной ригидности и миоглобинурии при физической нагрузке [16]. Оксамат, структурный аналог пирувата, один из первых ингибиторов ЛДГ, резко снижает скорость гликолиза и подавляет рост опухолевых клеток. К сожалению, оксамат характеризуется низким уровнем поступления в клетки и, как следствие, ингибирует пролиферацию раковых клеток только в очень высоких концентрациях. Тем не менее, установлено, что комбинация оксамата с широко применяемым химиотерапевтическим средством паклитакселом (таксолом) обладает синергичным ингибирующим эффектом на таксолорезистентные клетки [9]. Применение нового синтезированного ингибитора ЛДГ, галлофлавина, показало, что он обладает выраженной противоопухолевой активностью в культуре опухолевых клеток молочной железы [16]. Производное коричной кислоты, альфа-циано-4-гидроксициннамат, ингибируя

трансмембранный транспорт лактата, также тормозит гликолиз и пролиферацию глиобластомных клеток [17].

Интересной и перспективной представляется и попытка нейтрализации низкого pH опухолевого микроокружения посредством применения бикарбоната с целью снижения инвазивности опухолей и минимизации возможности метастазирования [18]. Это направление позволит контролировать пролиферацию клеток злокачественных опухолей посредством изменения pH опухолевого микроокружения путем воздействия на активность и/или число мембранных переносчиков бикарбоната и мембранных карбоангидраз.

Другое направление в ингибировании гликолиза представляет собой воздействие на пируватдегидрогеназный ферментативный комплекс (ПДГ), от активности которого зависит судьба пирувата (либо превращение его в ацетил-КоА, либо восстановление пирувата в лактат). Киназа пируватдегидрогеназного ферментативного комплекса фосфорилирует, и тем самым ингибирует работу этого ферментативного комплекса. Ингибитор киназы ПДГ, дихлороацетат, уже более тридцати лет используется для лечения лактат-ацидоза, повышает образование из пирувата ацетил-КоА, который поступает в цикл Кребса, тем самым переключая энергетический метаболизм от гликолиза к окислительному фосфорилированию. Показано, что дихлороацетат угнетает пролиферацию раковых клеток и повышает их гибель путем апоптоза. В основе механизма действия дихлороацетата лежит: 1) инверсия гликолитического фенотипа клеток в окислительный; 2) повышение образования активных форм кислорода и активация белка p53 с последующим запуском апоптоза; 3) ингибирование транскрипционного фактора HIF-1. Терапевтическая активность дихлороацетата доказана в опытах на животных и отдельных клинических исследованиях [19]. Однако имеются научные публикации и об отсутствии противоопухолевой активности дихлороацетата как *in vitro*, так и *in vivo* [20]. Неодинаковая чувствительность к дихлороацетату разных клеточных линий опухолевых клеток может зависеть от способности его проникать в митохондрии клеток. Более того, дихлороацетат может иметь разную чувствительность к различным изоформам киназы пируватде-

гидрогеназного комплекса. Соответственно, разная чувствительность опухолевых клеток к дихлороацетату может быть результатом различной степени экспрессии этих изоформ. Применение дихлороацетата совместно с другими противоопухолевыми лекарственными средствами, включая цисплатин и триоксид мышьяка, повышает эффективность противоопухолевого лечения [20].

Так как гликолиз зависит от трансмембранного транспорта глюкозы в клетки, ингибирование мембранных переносчиков глюкозы (ГЛЮТ) является еще одним альтернативным методом для угнетения гликолиза в раковых клетках. Флоретин, ингибитор ГЛЮТ-1, индуцирует апоптоз опухолевых клеток и, кроме того, способствует преодолению лекарственной резистентности к химиопрепаратам в условиях гипоксии. Предпринимаются попытки использовать для ингибирования ГЛЮТ моноклональные антитела и антисмысловые олигонуклеотиды против SLC2A-генов, кодирующих ГЛЮТ [21].

Фосфофруктокиназа-1 (ФФК-1) является главным скоростью-лимитирующим ферментом гликолиза. Активность его строго контролируется, что позволяет модулировать скорость гликолиза в зависимости от энергетического статуса клетки или направлять промежуточные продукты гликолиза в пентозофосфатный цикл. Непрямой ингибитор этого фермента, 3(3-пиридинил)-1-(4-пиридинил)-2-пропен-1-он, уменьшает захват глюкозы и тормозит рост некоторых линий раковых клеток [22]. Новое, более мощное, производное этого ингибитора, 1(4-пиридинил)-3-(2-хинолинил)-2-пропен-1-он, проходит первые фазы клинических испытаний [23].

Фосфоглицератмутаза-1 (ФГМ1) катализирует другой важный этап гликолиза – превращение 3-фосфоглицерата в 2-фосфоглицерат. Этот фермент регулирует потоки промежуточных продуктов гликолиза посредством влияния на концентрацию своего субстрата 3-фосфоглицерата, накопление которого может ингибировать 6-фосфоглюконатдегидрогеназу, фермент окислительной ветви ПФП. Утрата функций белка p53 в опухолевых клетках вследствие мутаций его гена приводит к увеличению содержания фосфоглицератмутаза-1. Быстрый метаболизм 3-фосфоглицерата способствует протеканию

реакций ПФП, что создает условия для обеспечения быстро делящихся опухолевых клеток нуклеотидами. Ингибирование в раковых клетках ФГМ1 не только приводит к снижению скорости гликолиза и ПФП, но и тормозит рост опухолевых клеток [24].

Еще один важный гликолитический фермент, пируваткиназа (ПК), катализирует необратимый перенос фосфатной группы от фосфоенолпирувата к АДФ с образованием пирувата и АТФ. Пируваткиназа млекопитающих имеет 4 изоформы (M1, M2, L и R), которые присутствуют в различных типах клеток. В опухолевых клетках преобладает изоформа M2, причем в димерной, малоактивной форме, которую иногда называют опухолевой ПКМ2. Димерная форма ПК, в отличие от ее активной тетрамерной формы, имеет более низкое сродство к фосфоенолпирувату. Это обуславливает накопление в опухолевых клетках промежуточных продуктов гликолиза, что способствует их направлению на биосинтетические пути [3]. Активаторы ПКМ2, такие как ТЕРР-40, DASA-58 и ML-265, способствуют повышению активности ПКМ2, что сопровождается снижением скорости пролиферации опухолевых клеток при гипоксии и торможением роста опухолей у мышей вследствие замедления клеточных биосинтетических процессов [25].

Влияние на сигнальные пути, регулирующие гликолиз

а) Ингибирование HIF1-альфа. Этот транскрипционный фактор не только обуславливает активацию почти всех ферментов гликолиза, но и прямо активирует ген, кодирующий киназу-1 ПДГ. Ингибитор HIF1-альфа – РХ-478 – снижает уровень этого транскрипционного фактора через понижение количества мРНК и увеличение его убиквитинирования. Показано, что РХ-478 обладает противоопухолевой активностью при злокачественных опухолях, полученных в результате ксенотрансплантации опухолей толстого кишечника, легких, молочной железы и поджелудочной железы у мышей [26]. Другой ингибитор HIF1-альфа, акрифлавин, прямо связывается с HIF1-альфа и тормозит рост опухолей у мышей с опухолевым поражением предстательной и молочной желез [27].

б) Ингибирование фосфатидилинозитол-3-киназного/Akt/m-TOR – сигнального пути. Этот сигнальный путь играет ключевую роль в энергетическом обмене и регулирует рост и размножение клеток. Испытания на животных первых ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы, вортманина и LY294002, показали их высокую токсичность, и дальнейшие исследования были прекращены [26]. Тем не менее, новый, мощный и селективный ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы, пиктилизиб (GDC-0941), уже проходит первые фазы клинических испытаний [28]. Ингибитор фермента Akt, перифозин, блокирует перемещение Akt к клеточной мембране и, тем самым, тормозит рост целого ряда раковых клеток (легких, молочной и предстательной железы, кишечника и меланомы). В настоящее время перифозин проходит вторую фазу клинических испытаний [29]. Ингибиторы m-TOR являются производными рапамицина – классического ингибитора m-TORC1-комплекса. К ним относятся темсиролин, эверолим и дефоролим. Эти ингибиторы обладают умеренной противоопухолевой активностью против ряда опухолей. Новое поколение ингибиторов m-TOR, такие как BEZ235 и XL765, одновременно ингибируют m-TOR и фосфатидилинозитол-3-киназу и проходят первый этап клинических испытаний [30].

в) Активация аденозинмонофосфаткиназы (АМФК). Метформин – лекарственное средство, традиционно используемое для лечения сахарного диабета второго типа. В ходе эпидемиологических исследований было установлено, что прием метформина ассоциируется с уменьшением риска развития злокачественных опухолей различной локализации. В опухолевых клетках метформин активирует АМФК-сигнальный путь и ингибирует их рост. Показано, что метформин обладает противоопухолевой активностью в отношении клеток рака поджелудочной железы, молочной железы, яичников и предстательной железы [26]. Комбинация метформина и доксорубина убивает стволовые раковые клетки в клеточной культуре [31]. В настоящее время метформин в качестве противоопухолевого лекарственного средства проходит первую и вторую фазы клинического тестирования [32]. Однако следует сделать одно важное замечание о том, что АМФ-киназа – это обоюдоострый

меч, который, в зависимости от количества доступной энергии в клетке, может действовать или как опухолевый супрессор или как фактор, способствующий выживанию опухолевых клеток. Если опухолевые клетки находятся в пролиферативной фазе и получают достаточное количество нутриентов, то АМФ-киназа может проявлять онкосупрессивный эффект. Напротив, если опухолевые клетки находятся в условиях энергетического «голода», АМФ-киназа может способствовать выживанию опухолевых клеток, сдвигая энергетические пути к митохондриальному окислению. Соответственно, лекарственные средства, активирующие АМФ-киназу, следует использовать с осторожностью, принимая во внимание биоэнергетический статус опухолевых клеток [33].

Хотя ингибирование гликолиза представляет собой привлекательную мишень в лечении рака, некоторые исследования показывают, что для определенных опухолей использование только лишь ингибиторов гликолиза может быть недостаточным для полного блокирования энергетического обмена. Так, некоторые злокачественные опухоли легких, молочной железы, шейки матки, яичников, кожи, для образования АТФ, помимо гликолиза, активно используют митохондриальное окислительное фосфорилирование [34]. Это предполагает, что противоопухолевая терапевтическая стратегия ингибирования гликолиза не может считаться универсальной, но может быть вполне пригодной для раковых клеток с дефектами митохондрий или находящихся в условиях гипоксии [35].

Терапевтическое модулирование окислительного фосфорилирования

Митохондрии – важнейшие клеточные органеллы, представляющие собой «энергетические станции» клетки и способные определять судьбу клетки в целом («жить или умереть»). Опираясь на свои наблюдения, Отто Варбург предположил, что в опухолевых клетках митохондриальное дыхание повреждено, вследствие чего и повышается роль гликолитического пути получения энергии. Эта гипотеза Варбурга всегда вызвала жаркие научные споры. Хотя гликолиз и является наиболее известной метаболической чертой злокачественных опухолей, он не является универсальным

признаком всех опухолевых клеток. К тому же, и в опухолевых клетках с гликолитическим фенотипом далеко не всегда находят дефекты митохондриального окисления [34], а рост некоторых видов опухолей, по меньшей мере, в определенных условиях, крайне зависим от митохондриального окислительного фосфорилирования [36]. К тому же, метаболическая картина опухолей усложняется наличием межклеточного лактатного шаттла и обратного эффекта Варбурга. Так, было показано, что лактат, образуемый опухолевыми клетками, находящимися на значительном удалении (более 70-100 микрон) от кровеносных сосудов, то есть в условиях гипоксии, может использоваться в качестве «метаболического топлива» путем его окислительного метаболизма в опухолевых клетках, находящихся вблизи кровеносных сосудов [37]. Также при исследовании метаболического профиля неопластических эпителиальных клеток и ассоциированных с ними фибробластов (клеток стромы опухоли) обнаружено, что эпителиальные раковые клетки секретируют пероксид водорода в концентрации, способной вызвать окислительный стресс в соседних клетках опухолевой стромы. В свою очередь, это индуцирует в этих клетках гликолиз и аутофагию, которая может способствовать выживанию опухолевых клеток в условиях недостатка энергии. Лактат, высвобождаемый из клеток опухолевой стромы, может захватываться эпителиальными клетками опухоли, где он окисляется до CO_2 и H_2O через митохондриальное окисление [38]. Таким образом, терапевтическое воздействие на стромально-эпителиальное метаболическое сопряжение и метаболические пути в митохондриях представляют собой важные направления для разработки новых противоопухолевых лекарственных средств. Например, хлорохин ингибирует аутофагию в клетках опухолевой стромы и предотвращает поставку энергетических субстратов от стромы к эпителиальным опухолевым клеткам [39]. Ингибитор дыхательного комплекса I (ротенон) индуцирует развитие апоптоза в различных линиях раковых клеток [40]. Ингибитор дыхательного комплекса II, альфа-токоферилсукцинат (аналог витамина E), вызывает «утечку» электронов с последующим образованием цитотоксичных активных форм кислорода [41]. Альфа-токоферилсукцинат конкурирует с убихиноном за связыва-

ние со вторым дыхательным комплексом, что «разрывает» поток электронов, способствуя образованию супероксиданиона. Ингибитор дыхательного комплекса III (бензиллизотиоцианат) способствует образованию активных форм кислорода и индуцирует развитие апоптоза в клетках рака молочной железы, печени и легких [42]. Ингибитор дыхательного комплекса V (олигомицин) обладает противоопухолевой активностью при лечении карциномы печени [43]. Ресвератрол, натуральный компонент зеленого чая, может специфично действовать на митохондрии опухолевых клеток и обладает противоопухолевой активностью. Ресвератрол ингибирует первый и третий дыхательные комплексы митохондрий. Сегодня ресвератрол, противоопухолевые механизмы которого гораздо шире изложенных, находится на начальных фазах клинических испытаний [44].

Терапевтическое модулирование метаболизма глутамина

Еще с пятидесятих годов прошлого века стало очевидно, что клетки злокачественных опухолей потребляют значительно больше глутамина, чем неопухолевые клетки. Сегодня доказано, что метаболизм глутамина используется для восполнения уровня промежуточных продуктов ЦТК (анаплероз), что обеспечивает опухолевые клетки субстратами, необходимыми для их деления, и контролирует редокс-потенциал в клетках посредством регуляции синтеза в них НАДФН и восстановленного глутатиона [3]. После поступления глутамина в клетку фермент глутаминаза превращает его в глутамат, который либо дезаминируется в альфа-кетоглутарат (интермедиат ЦТК), либо переаминируется в аспартат, используемый для биосинтеза нуклеотидов (рис.1). Глутамин также может превращаться в лактат или в аланин, если митохондриальный малат экспортируется в цитозоль и декарбоксилируется малик-ферментом в пируват. Глутаминаза-I (ГМН1), одна из двух изоформ глутаминазы, в избыточных количествах обнаруживается в клетках различных видов злокачественных опухолей человека, а ее активность прямо коррелирует со скоростью опухолевого роста. Метаболизм глутамина непосредственно регулируется фактором транскрипции Мус

через повышение экспрессии мембранных переносчиков глутамина и глутаминазы-1. При гипоксии либо при нарушении окислительной функции митохондрий раковые клетки могут генерировать предшественники для биосинтеза липидов преимущественно путем глутаминозависимого восстановительного карбоксилирования альфа-кетоглутарата. Этот метаболический путь использует обращенные вспять некоторые реакции ЦТК. Восстановительное карбоксилирование альфа-кетоглутарата является частью метаболического перепрограммирования опухолевых клеток, ассоциированного с активацией HIF-1 даже в условиях нормоксии. В общем, только 10-25% от всего количества ацетил-КоА, используемого для синтеза жирных кислот, образуется из глутамина в условиях нормоксии, в то время как при гипоксии это количество возрастает до 80% [3].

Ранние исследования показали, что структурные аналоги глутамина, такие как 6-диазо-5-оксо-норлейцин, азасерин, ацивирин обладают значительной противоопухолевой активностью. Однако их применение сопровождалось выраженными побочными эффектами в виде нейротоксичности и гастроэнтерологических осложнений. Второй подход лечебной стратегии основывается на том, что количество мембранных переносчиков глутамина в клетку значительно повышается при развитии злокачественных опухолей. Ингибитор этих переносчиков, глутамилнитроанилид, снижает захват глутамина опухолевыми клетками и уменьшает глутаминозависимую активацию фермента mTOR, что вызывает активацию процесса аутофагии [14].

Как отмечено выше, метаболизм глутамина связан с тремя ферментами: глутаминазой, глутаматдегидрогеназой и аспаратаминотрансферазой. Вещество 968, ингибитор Rho-ГТФазы, участвующей в активации глутаминазы, ингибирует рост, миграцию и инвазию раковых клеток [45]. Полифенольное соединение, выделенное из листьев зеленого чая, эпигаллокатехина галлат, обладает рядом фармакологических эффектов, одним из которых является ингибирование глутаматдегидрогеназы. Это позволило использовать его для супрессии опухолевого роста в опытах на животных [46]. Основным метаболическим маршрутом, по которому глутамат вступает в ЦТК, являет-

ся реакция переаминирования. Показано, что ингибитор аминотрансфераз, аминоксиацетат, может угнетать пролиферацию некоторых линий опухолевых клеток [46, 47].

Взаимосвязь метаболизма глюкозы и глутамина в раковых клетках

В раковых клетках метаболизм глюкозы и глутамина связаны друг с другом и активно координируются [3]. Уровень глутамина в клетках может влиять на характер захвата глюкозы. Так, повышение в клетке уровня глутамина, в конечном итоге, индуцирует усиление захвата глюкозы. В культуре опухолевых клеток с дефицитом глюкозы в питательной среде резко повышается активность фермента глутаматдегидрогеназы, который катализирует превращение глутамата в альфа-кетоглутарат, используемый в реакциях ЦТК. Это способствует выживанию опухолевых клеток даже при резко замедленном гликолизе. Напротив, торможение метаболизма глутамина в опухолевых клетках после экспериментального «выключения» глутаминазы компенсируется активацией в них пируваткарбоксилазы, которая использует пируват, образующийся в ходе гликолиза, для пополнения ЦТК оксалоацетатом. Недавно установлен еще один механизм выживания, по крайней мере, некоторых линий опухолевых клеток в условиях резкого недостатка глюкозы. Таким механизмом является метаболический путь образования фосфоенолпирувата из глутамина через повышение активности митохондриальной изоформы фосфоенолпируваткарбоксикиназы. Далее фосфоенолпируват используется для метаболических путей биосинтеза, в норме поддерживаемых метаболизмом глюкозы, таких как синтез серина и пуринов [48]. Необходимо отметить, что функция митохондриальной изоформы фосфоенолпируваткарбоксикиназы долгое время была неизвестной. Только в последнее время показано, что этот фермент является элементом программы выживания опухолевых клеток в стрессовых условиях при дефиците глюкозы, недостатке глутамина или стрессе эндоплазматического ретикула [49].

Таким образом, существование механизмов метаболической адаптации опухолевых клеток к недостатку главных ее нутриентов предполагает, что одно лишь ингибирование

гликолиза или ингибирование только метаболизма глутамина вряд ли могут быть достаточно эффективными стратегиями в противоопухолевой терапии. Очевидно, что полученные в настоящее время научные данные только подтверждают точку зрения Отто Варбурга, высказанную им еще в 1930-м году в предисловии к английскому изданию книги «Биохимия опухолей» о том, что «чтобы убить опухолевую клетку в живом организме путем лишения ее энергии, необходимо, как и в экспериментах *in vitro*, ингибировать как брожение, так и клеточное дыхание».

Терапевтическое модулирование синтеза жирных кислот

Помимо эффекта Варбурга и глутаминолиза, характерным метаболическим свойством опухолевых клеток является активация синтеза высших жирных кислот [3]. Уже более полувека назад было показано, что опухолевые клетки синтезируют жирные кислоты *de novo* из глюкозы, а последующие исследования доказали, что ингибирование синтеза жирных кислот в этих клетках может быть использовано в качестве химиотерапевтической стратегии. Для опухолевых клеток характерен высокий уровень экспрессии генов, кодирующих ферменты липогенеза, включая цитратлиазу, ацетил-КоА-карбоксилазу и синтазу высших жирных кислот (СЖК). Ингибирование этих ферментов как *in vitro*, так и *in vivo* замедляет пролиферацию злокачественных клеток и тормозит рост опухолей. Современные данные свидетельствуют, что повышенная экспрессия СЖК важна не только для опухолевого роста, но и обуславливает развитие резистентности к химиотерапевтическим препаратам. Некоторые ингибиторы синтазы жирных кислот, такие как церуленин (природное вещество, полученное из *Cephalosporium caerulens*) и орлистат (додециловый эфир N-формил-L-лейцина) обладают противоопухолевой активностью и повышают эффективность противоопухолевой терапии *in vitro* в комбинации с антимиотическими лекарственными средствами – доцетакселом и доксорубицином [9].

Заключение

Аэробный гликолиз, о котором 90 лет

назад впервые сообщил известный биохимик Отто Варбург, представляет собой наиболее яркую метаболическую черту раковых клеток. Другими важными чертами изменения метаболизма в раковых клетках является использование глутамина и активация синтеза высших жирных кислот. Хотя эти метаболические различия между нормальными и раковыми клетками и не абсолютны, они могут служить биохимической основой для разработки новых противоопухолевых лекарственных средств.

Ингибирование гликолиза, вмешательства в обмен глутамина и в процесс синтеза жирных кислот – это три возможных подхода в противоопухолевой терапии. Митохондриальная дисфункция, активация онкогенов, инактивация антионкогенов, условия микроокружения опухолевых клеток оказывают выраженное влияние на метаболизм раковых клеток и обуславливает гетерогенность метаболических профилей среди различных типов опухолей. Очевидна важность определения специфических метаболических изменений для каждой злокачественной опухоли, чтобы иметь возможность эффективно воздействовать на ее рост. Комбинация традиционных химиотерапевтических лекарственных средств и модуляторов метаболизма может повысить эффективность противоопухолевой терапии.

Литература

1. Hanahan, D. Hallmarks of cancer: the next generation / D. Hanahan, R. A. Weinberg // *Cell*. – 2011 Mar. – Vol. 144, N 5. – P. 646–674.
2. Куликов, В. А. О биоэнергетике опухолевой клетки / В. А. Куликов, Л. Е. Беляева // *Вестн. ВГМУ*. – 2015. – Т. 14, № 6. – С. 5–14.
3. Куликов, В. А. Метаболическое перепрограммирование раковых клеток / В. А. Куликов, Л. Е. Беляева // *Вестн. ВГМУ*. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 5–18.
4. 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.
5. Jose, C. Rationale for mitochondria-targeting strategies in cancer bioenergetic therapies / C. Jose, R. Rossignol // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2013 Jan. – Vol. 45, N 1. – P. 123–129.
6. Role of mitochondria-associated hexokinase II in cancer cell death induced by 3-bromopyruvate / Z. Chen [et al.] // *J. Biochim. Biophys. Acta*. – 2013 May. – Vol. 1787, N 5. – P. 553–560.
7. Hexokinase 2 is required for tumor initiation and maintenance and its systemic deletion is therapeutic in mouse models of cancer / K. C. Patra [et al.] // *Cancer*.

- Cell. – 2013 Aug. – Vol. 24, N 2. – P. 213–228.
8. Maher, J. C. Greater cell cycle inhibition and cytotoxicity induced by 2-deoxy-D-glucose in tumor cells treated under hypoxic vs aerobic conditions / J. C. Maher, A. Krishan, T. J. Lampidis // *J. Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2004 Feb. – Vol. 53, N 2. – P. 116–122.
9. Zhao, Y. Targeting cellular metabolism to improve cancer therapeutics / Y. Zhao, E. B. Butler, M. Tan // *Cell. Death. Dis.* – 2013 Mar. – Vol. 4. – P. e532.
10. Advanced cancers: eradication in all cases using 3-bromopyruvate therapy to deplete ATP / Y. H. Ko. [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2004 Nov. – Vol. 324, N 1. – P. 269–275.
11. Pedersen, P. L. Warburg, me and Hexokinase 2: Multiple discoveries of key molecular events underlying one of cancers' most common phenotypes, the "Warburg Effect", i.e., elevated glycolysis in the presence of oxygen / P. L. Pedersen // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 2007 Jun. – Vol. 39, N 3. – P. 211–222.
12. A translational study «case report» on the small molecule «energy blocker» 3-bromopyruvate (3BP) as a potent anticancer agent: from bench side to bedside / Y. H. Ko [et al.] // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 2012 Feb. – Vol. 44, N 1. – P. 163–170.
13. Inhibition of Mitochondrial Complex II by the Anticancer Agent Lonidamine / L. Guo [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2016 Jan. – Vol. 291, N 1. – P. 42–57.
14. Metabolic alterations in cancer cells and therapeutic implications / N. Hammoudi [et al.] // *Chin. J. Cancer.* – 2011 Aug. – Vol. 30, N 8. – P. 508–525.
15. Milane, L. Therapeutic efficacy and safety of paclitaxel/lonidamine loaded EGFR-targeted nanoparticles for the treatment of multi-drug resistant cancer / L. Milane, Z. Duan, M. Amiji // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, N 9. – P. e24075.
16. Galloflavin, a new lactate dehydrogenase inhibitor, induces the death of human breast cancer cells with different glycolytic attitude by affecting distinct signalling pathways / F. Farabegoli [et al.] // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2012 Nov. – Vol. 47, N 4. – P. 729–738.
17. Metabolic targeting of lactate efflux by malignant glioma inhibits invasiveness and induces necrosis: an in vivo study // C. B. Colen [et al.] // *Neoplasia.* – 2011 Jul. – Vol. 13, N 7. – P. 620–632.
18. Mathupala, S. P. The pivotal roles of mitochondria in cancer: Warburg and beyond and encouraging prospects for effective therapies / S. P. Mathupala, Y. H. Ko, P. L. Pedersen // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2010 Jun-Jul. – Vol. 1797, N 6/7. – P. 1225–1230.
19. Sutendra, G. P. Pyruvate dehydrogenase kinase a novel therapeutic target in oncology / G. P. Sutendra, E. D. Michelakis // *Front. Oncol.* – 2013 Mar. – Vol. 3. – P. 38.
20. Dual-targeting of aberrant glucose metabolism in glioblastoma / H. Shen [et al.] // *J. Exp. Clin. Cancer. Res.* – 2015 Feb. – Vol. 34. – P. 14.
21. Szablewski, L. Expression of glucose transporters in cancers / L. Szablewski // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013 Apr. – Vol. 1835, N 2. – P. 164–169.
22. Small molecule inhibition of 6-phosphofructo-2-kinase activity suppresses glycolytic flux and tumor growth / B. Clem [et al.] // *J. Mol. Cancer Ther.* – 2008 Jan. – Vol. 7, N 1. – P. 110–120.
23. Targeting 6-phosphofructo-2-kinase (PFKFB3) as a therapeutic strategy against cancer / B. F. Clem [et al.] // *Mol. Cancer. Ther.* – 2013 Aug. – Vol. 12, N 8. – P. 1461–1470.
24. Phosphoglycerate mutase 1 coordinates glycolysis and biosynthesis to promote tumor growth / T. Hitosugi [et al.] // *Cancer. Cell.* – 2012 Nov. – Vol. 22, N 5. – P. 585–600.
25. Shannon, E. Targeting glucosae metabolism in patients with cancer / E. Shannon, J. Chen // *Cancer.* – 2014 Mar. – Vol. 120, N 6. – P. 774–780.
26. Emerging Metabolic Targets in Cancer Therapy / Y. Zhao [et al.] // *Front. Biosci. (Landmark. Ed.).* – 2012 Jan. – Vol. 16. – P. 1844–1860.
27. Inhibition of hypoxia inducible factor 1 and topoisomerase with acriflavine sensitizes perihilar cholangiocarcinomas to photodynamic therapy / R. Weijer [et al.] // *Oncotarget.* – 2016 Jan. – Vol. 7, N 3. – P. 3341–3356.
28. Phase II randomized preoperative window-of-opportunity study of the pi3k inhibitor pictilisib plus anastrozole compared with anastrozole alone in patients with estrogen receptor-positive breast cancer / P. Schmid [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2016 Jun. – Vol. 34, N 17. – P. 1987–1994.
29. Phase II study of perifosine and sorafenib dual-targeted therapy in patients with relapsed or refractory lymphoproliferative diseases / A. Guidetti [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2014. – Vol. 20, N 22. – P. 5641–5651.
30. Identification and characterization of NVP-BEZ235, a new orally available dual phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitor with potent in vivo antitumor activity / S. M. Maira [et al.] // *Mol. Cancer. Ther.* – 2008 Jul. – Vol. 7, N 7. – P. 1851–1863.
31. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission / H. A. Hirsch [et al.] // *Cancer. Res.* – 2009 Oct. – Vol. 69, N 19. – P. 7507–7511.
32. Energy disruptors: rising stars in anticancer therapy? / F. Bost [et al.] // *Oncogenesis.* – 2016 Jan. – Vol. 5. – P. e188.
33. Kee, H. J. Tumor bioenergetics: an emerging avenue for cancer metabolism targeted therapy / H. J. Kee, J. H. Cheong // *BMB Rep.* – 2014 Mar. – Vol. 47, N 3. – P. 158–166.
34. Energy metabolism in tumor cells / R. Moreno-Sanchez [et al.] // *FEBS J.* – 2007 Mar. – Vol. 274, N 6. – P. 1393–1418.
35. Mitochondrial respiration defects in cancer cells cause activation of Akt survival pathway through a redox-mediated mechanism / H. Pelicano [et al.] // *J. Cell. Biol.* – 2006 Dec. – Vol. 175, N 6. – P. 913–923.
36. Activated Ras requires autophagy to maintain oxidative metabolism and tumorigenesis / J. Y. Guo [et al.] // *Genes. Dev.* – 2011 Mar. – Vol. 25, N 5. – P. 460–470.
37. Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice / P. Sonveaux [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2008 Dec. – Vol. 118, N 12. – P. 3930–3942.
38. Stromal-epithelial metabolic coupling in cancer: integrating autophagy and metabolism in the tumor microenvironment / U. E. Martinez-Outschoorn [et al.]

- // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2011 Jul. – Vol. 43, N 7. – P. 1045–1051.
39. The autophagic tumor stroma model of cancer or «battery-operated tumor growth»: A simple solution to the autophagy paradox / U. E. Martinez-Outschoorn [et al.] // Cell. Cycle. – 2010 Nov. – Vol. 9, N 21. – P. 4297–4306.
 40. Deng, Y. T. Rotenone induces apoptosis in MCF-7 human breast cancer cell-mediated ROS through JNK and p38 signaling / Y. T. Deng, H. C. Huang, J. K. Lin // Mol. Carcinog. – 2010 Feb. – Vol. 49, N 2. – P. 141–151.
 41. Alpha-tocopheryl succinate induces apoptosis by targeting ubiquinone-binding sites in mitochondrial respiratory complex II / L. F. Dong [et al.] // Oncogene. – 2008 Jul. – Vol. 27, N 31. – P. 4324–4335.
 42. Xiao, D. Benzyl isothiocyanate targets mitochondrial respiratory chain to trigger reactive oxygen species-dependent apoptosis in human breast cancer cells / D. Xiao, A. A. Powolny, S. V. Singh // J. Biol. Chem. – 2008 Oct. – Vol. 283, N 44. – P. 30151–30163.
 43. Mitochondria-targeting drug oligomycin blocked P-glycoprotein activity and triggered apoptosis in doxorubicin-resistant HepG2 cell / Y. C. Li [et al.] // Chemotherapy. – 2004 Jun. – Vol. 50, N 2. – P. 55–62.
 44. Clinical trials of resveratrol / K. R. Patel [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2011 Jan. – Vol. 1215. – P. 161–169.
 45. Targeting mitochondrial glutaminase activity inhibits oncogenic transformation / J. B. Wang [et al.] // Cancer. Cell. – 2010 Sep. – Vol. 18, N 3. – P. 207–219.
 46. Glutamine and cancer: cell biology, and clinical opportunities / C. T. Hensly [et al.] // J. Clin. Invest. – 2013 Sep. – Vol. 123, N 9. – P. 3678–3684.
 47. Targeting aspartate aminotransferase in breast cancer / J. M. Thornburg [et al.] // Breast. Cancer. Res. – 2008. – Vol. 10, N 5. – P. R84.
 48. Mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase regulates metabolic adaptation and enables glucose-independent tumor growth / E. E. Vincent [et al.] // Mol. Cell. – 2015 Oct. – Vol. 60, N 2. – P. 195–207.
 49. Mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK-M) is a pro-survival, endoplasmic reticulum (ER) stress response gene involved in tumor Cell adaptation to nutrient availability / A. Mendez-Lucas [et al.] // J. Biol. Chem. – 2014 Aug. – Vol. 289, N 32. – P. 22090–22102.

Поступила 31.10.2016 г.

Принята в печать 09.12.2016 г.

References

1. Hanahan D. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013
2. Kulikov VA, Belyaeva LE. About Bioenergy tumor cells. Vestn VGMU. 2015;14(6):5-14. (In Russ.)
3. Kulikov VA, Belyaeva LE. Metabolic reprogramming of cancer cells. Vestn VGMU. 2013;12(2):5-18. (In Russ.)
4. Smolková K, Plecítá-Hlavatá L, Bellance N, Benard G, Rossignol R, Ježek 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. doi: 10.1016/j.biocel.2010.05.003.
5. Jose C, Rossignol R. Rationale for mitochondria-targeting strategies in cancer bioenergetic therapies. Int J Biochem Cell Biol. 2013 Jan;45(1):123-9. doi: 10.1016/j.biocel.2012.07.005
6. Chen Z, Zhang H, Lu W, Huang P. Role of mitochondria-associated hexokinase II in cancer cell death induced by 3-bromopyruvate. Biochim Biophys Acta. 2009 May;1787(5):553-60. doi: 10.1016/j.bbabi.2009.03.003
7. Patra KC, Wang Q, Bhaskar PT, Miller L, Wang Z, Wheaton W, et al. Hexokinase 2 is required for tumor initiation and maintenance and its systemic deletion is therapeutic in mouse models of cancer. Cancer Cell. 2013 Aug;24(2):213-28. doi: 10.1016/j.ccr.2013.06.014
8. Maher JC, Krishan A, Lampidis TJ. Greater cell cycle inhibition and cytotoxicity induced by 2-deoxy-D-glucose in tumor cells treated under hypoxic vs aerobic conditions. Cancer Chemother Pharmacol. 2004 Feb;53(2):116-22. doi: 10.1007/s00280-003-0724-7
9. Zhao Y, Butler EB, Tan M. Targeting cellular metabolism to improve cancer therapeutics. Cell Death Dis. 2013 Mar;4:e532. doi: 10.1038/cddis.2013.60
10. Ko YH, Smith BL, Wang Y, Pomper MG, Rini DA, Torbenson MS, et al. Advanced cancers: eradication in all cases using 3-bromopyruvate therapy to deplete ATP. Biochem Biophys Res Commun. 2004 Nov;324(1):269-75. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.09.047
11. Pedersen PL. Warburg, me and Hexokinase 2: Multiple discoveries of key molecular events underlying one of cancers' most common phenotypes, the "Warburg Effect", i.e., elevated glycolysis in the presence of oxygen. J Bioenerg Biomembr. 2007 Jun;39(3):211-22. doi: 10.1007/s10863-007-9094-x
12. Ko YH, Verhoeven HA, Lee MJ, Corbin DJ, Vogl TJ, Pedersen PL. A translational study «case report» on the small molecule «energy blocker» 3-bromopyruvate (3BP) as a potent anticancer agent: from bench side to bedside. J Bioenerg Biomembr. 2012 Feb;44(1):163-70. doi: 10.1007/s10863-012-9417-4
13. Guo L, Shestov AA, Worth AJ, Nath K, Nelson DS, Leeper DB, et al. Inhibition of Mitochondrial Complex II by the Anticancer Agent Lonidamine. J Biol Chem. 2016 Jan;291(1):42-57. doi: 10.1074/jbc.M115.697516
14. Hammoudi N, Ahmed KB, Garcia-Prieto C, Huang P. Metabolic alterations in cancer cells and therapeutic implications. Chin J Cancer. 2011 Aug;30(8):508-25. doi: 10.5732/cjc.011.10267
15. Milane L, Duan Z, Amiji M. Therapeutic efficacy and safety of paclitaxel/Ionidamine loaded EGFR-targeted nanoparticles for the treatment of multi-drug resistant cancer. PLoS One. 2011;6(9):e24075. doi: 10.1371/journal.pone.0024075
16. Farabegoli F, Vettriano M, Manerba M, Fiume L, Roberti M, Di Stefano G. Galloflavin, a new lactate dehydrogenase inhibitor, induces the death of human breast cancer cells with different glycolytic attitude by

- affecting distinct signalling pathways. *Eur J Pharm Sci.* 2012 Nov;47(4):729-38. doi: 10.1016/j.ejps.2012.08.012
17. Colen CB, Shen Y, Ghoddoussi F, Yu P, Francis TB, Koch BJ, et al. Metabolic targeting of lactate efflux by malignant glioma inhibits invasiveness and induces necrosis: an in vivo study. *Neoplasia.* 2011 Jul;13(7):620-32.
18. Mathupala SP, Ko YH, Pedersen PL. The pivotal roles of mitochondria in cancer: Warburg and beyond and encouraging prospects for effective therapies. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Jun-Jul;1797(6-7):1225-30. doi: 10.1016/j.bbabo.2010.03.025
19. Sutendra G, Michelakis ED. Pyruvate dehydrogenase kinase a novel therapeutic target in oncology. *Front Oncol.* 2013 Mar;3:38. doi: 10.3389/fonc.2013.00038
20. Shen H, Decollogne S, Dilda PJ, Hau E, Chung SA, Luk PP, et al. Dual-targeting of aberrant glucose metabolism in glioblastoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015 Feb;34:14. doi: 10.1186/s13046-015-0130-0
21. Szablewski L. Expression of glucose transporters in cancers. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Apr;1835(2):164-9. doi: 10.1016/j.bbcan.2012.12.004
22. Clem B, Telang S, Clem A, Yalcin A, Meier J, Simmons A, et al. Small molecule inhibition of 6-phosphofructo-2-kinase activity suppresses glycolytic flux and tumor growth. *Mol Cancer Ther.* 2008 Jan;7(1):110-20. doi: 10.1158/1535-7163
23. Clem BF, O'Neal J, Tapolsky G, Clem AL, Imbert-Fernandez Y, Kerr DA, et al. Targeting 6-phosphofructo-2-kinase (PFKFB3) as a therapeutic strategy against cancer. *Mol Cancer Ther.* 2013 Aug;12(8):1461-70. doi: 10.1158/1535-7163
24. Hitosugi T, Zhou L, Elf S, Fan J, Kang HB, Seo JH, et al. Phosphoglycerate mutase 1 coordinates glycolysis and biosynthesis to promote tumor growth. *Cancer Cell.* 2012 Nov;22(5):585-600. doi: 10.1016/j.ccr.2012.09.020
25. Shannon E, Chen J. Targeting glucosae metabolism in patients with cancer. *Cancer.* 2014 Mar;120(6):774-80. doi: 10.1002/cncr.28501
26. Zhao Y, Liu H, Riker AI, Fodstad O, Ledoux SP, Wilson GL, et al. Emerging Metabolic Targets in Cancer Therapy. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2011 Jan;16:1844-60.
27. Weijer R, Broekgaarden M, Krekorian M, Alles LK, van Wijk AC, Mackaaij C, et al. Inhibition of hypoxia inducible factor 1 and topoisomerase with acriflavine sensitizes perihilar cholangiocarcinomas to photodynamic therapy. *Oncotarget.* 2016 Jan;7(3):3341-56. doi: 10.18632/oncotarget.6490
28. Schmid P, Pinder SE, Wheatley D, Macaskill J, Zammitt C, Hu J, et al. Phase II randomized preoperative window-of-opportunity study of the pi3k inhibitor pictilisib plus anastrozole compared with anastrozole alone in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Jun;34(17):1987-94. doi: 10.1200/JCO.2015.63.9179
29. Guidetti A, Carlo-Stella C, Locatelli SL, Malorni W, Mortarini R, Viviani S, et al. Phase II study of perifosine and sorafenib dual-targeted therapy in patients with relapsed or refractory lymphoproliferative diseases. *Clin Cancer Res.* 2014;20(22):5641-51.
30. Maira SM, Stauffer F, Brueggen J, Furet P, Schnell C, Fritsch C, et al. Identification and characterization of NVP-BEZ235, a new orally available dual phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitor with potent in vivo antitumor activity. *Mol Cancer Ther.* 2008 Jul;7(7):1851-63. doi: 10.1158/1535-7163
31. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tsiachlis PN, Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res.* 2009 Oct;69(19):7507-11. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2994
32. Bost F, Decoux-Pouillot AG, Tanti JF, Clavel S. Energy disruptors: rising stars in anticancer therapy? *Oncogenesis.* 2016 Jan;5:e188.
33. Kee HJ, Cheong JH. Tumor bioenergetics: an emerging avenue for cancer metabolism targeted therapy. *BMB Rep.* 2014 Mar;47(3):158-66.
34. Moreno-Sánchez R, Rodríguez-Enríquez S, Marín-Hernández A, Saavedra E. Energy metabolism in tumor cells. *FEBS J.* 2007 Mar;274(6):1393-418. doi: 10.1111/j.1742-4658.2007.05686.x
35. Pelicano H, Xu RH, Du M, Feng L, Sasaki R, Carew JS, et al. Mitochondrial respiration defects in cancer cells cause activation of Akt survival pathway through a redox-mediated mechanism. *J Cell Biol.* 2006 Dec;175(6):913-23. doi: 10.1083/jcb.200512100
36. Guo JY, Chen HY, Mathew R, Fan J, Strohecker AM, Karsli-Uzunbas G, et al. Activated Ras requires autophagy to maintain oxidative metabolism and tumorigenesis. *Genes Dev.* 2011 Mar;25(5):460-70. doi: 10.1101/gad.2016311
37. Sonveaux P, Végran F, Schroeder T, Wergin MC, Verrax J, Rabbani ZN, et al. Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. *J Clin Invest.* 2008 Dec;118(12):3930-42.
38. Martinez-Outschoorn UE, Pavlides S, Howell A, Pestell RG, Tanowitz HB, Sotgia F, et al. Stromal-epithelial metabolic coupling in cancer: integrating autophagy and metabolism in the tumor microenvironment. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011 Jul;43(7):1045-51. doi: 10.1016/j.biocel.2011.01.023
39. Martinez-Outschoorn UE, Whitaker-Menezes D, Pavlides S, Chiavarina B, Bonuccelli G, Casey T, et al. The autophagic tumor stroma model of cancer or «battery-operated tumor growth»: A simple solution to the autophagy paradox. *Cell Cycle.* 2010 Nov;9(21):4297-306. doi: 10.4161/cc.9.21.13817
40. Deng YT, Huang HC, Lin JK. Rotenone induces apoptosis in MCF-7 human breast cancer cell-mediated ROS through JNK and p38 signaling. *Mol Carcinog.* 2010 Feb;49(2):141-51. doi: 10.1002/mc.20583
41. Dong LF, Low P, Dyason JC, Wang XF, Prochazka L, Witting PK, et al. Alpha-tocopheryl succinate induces apoptosis by targeting ubiquinone-binding sites in mitochondrial respiratory complex II. *Oncogene.* 2008 Jul;27(31):4324-35. doi: 10.1038/onc.2008.69
42. Xiao D, Powolny AA, Singh SV. Benzyl isothiocyanate targets mitochondrial respiratory chain to trigger reactive oxygen species-dependent apoptosis in human breast cancer cells. *J Biol Chem.* 2008 Oct;283(44):30151-63. doi: 10.1074/jbc.M802529200
43. Li YC, Fung KP, Kwok TT, Lee CY, Suen YK, Kong

- SK. Mitochondria-targeting drug oligomycin blocked P-glycoprotein activity and triggered apoptosis in doxorubicin-resistant HepG2 cell. *Chemotherapy*. 2004 Jun;50(2):55-62. doi: 10.1159/000077803
44. Patel KR, Scott E, Brown VA, Gescher AJ, Steward WP, Brown K. Clinical trials of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Jan;1215:161-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05853.x
45. Wang JB, Erickson JW, Fuji R, Ramachandran S, Gao P, Dinavahi R, et al. Targeting mitochondrial glutaminase activity inhibits oncogenic transformation. *Cancer Cell*. 2010 Sep;18(3):207-19. doi: 10.1016/j.ccr.2010.08.009
46. Hensley CT, Wasti AT, DeBerardinis RJ. Glutamine and cancer: cell biology, and clinical opportunities. *J Clin Invest*. 2013 Sep;123(9):3678-84. doi: 10.1172/JCI69600
47. Thornburg JM, Nelson KK, Clem BF, Lane AN, Arumugam S, Simmons A, et al. Targeting aspartate aminotransferase in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2008;10(5):R84. doi: 10.1186/bcr2154
48. Vincent EE, Sergushichev A, Griss T, Gingras MC, Samborska B, Ntimbane T. Mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase regulates metabolic adaptation and enables glucose-independent tumor growth. *Mol Cell*. 2015 Oct;60(2):195-207. doi: 10.1016/j.molcel.2015.08.013
49. Méndez-Lucas A, Hyroššová P, Novellademunt L, Viñals F, Perales JC. Mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK-M) is a pro-survival, endoplasmic reticulum (ER) stress response gene involved in tumor Cell adaptation to nutrient availability. *J Biol Chem*. 2014 Aug;289(32):22090-102. doi: 10.1074/jbc.M114.566927

Submitted 31.10.2016

Accepted 09.12.2016

Сведения об авторах:

Куликов В.А. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Беляева Л.Е. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Kulikov V.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of General and Clinical Biochemistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Belyaeva L.E. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, 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.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of General and Clinical Biochemistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: slakulikov@yandex.ru – Kulikov Vyacheslav A.

© БУРДАШКИНА К.Г., БЫЧКО Г.Н., КИРКОВСКИЙ В.В., РИНЕЙСКАЯ О.Н., 2016

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2016.6.21>

ПРОДУКТЫ ОГРАНИЧЕННОГО ПРОТЕОЛИЗА: ПОДХОДЫ К ОБНАРУЖЕНИЮ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ПАТОЛОГИИ ПРИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

БУРДАШКИНА К.Г., БЫЧКО Г.Н., КИРКОВСКИЙ В.В., РИНЕЙСКАЯ О.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №6. – С. 21-27.

RESTRICTED PROTEOLYSIS PRODUCTS: APPROACHES TO THE DETECTION AND DIAGNOSTIC MEANS FOR THE EVALUATION OF THE PATHOLOGY SEVERITY IN ENDOGENOUS INTOXICATION

BURDASHKINA K.G., BYCHKO G.N., KIRKOVSKY V.V., RINEYSKAYA O.N.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(6):21-27.

Резюме.

Обзорная статья посвящена актуальной проблеме оценки тяжести течения патологического процесса при состояниях, сопровождаемых эндогенной интоксикацией. В статье рассмотрены различные методологические подходы к определению среднемолекулярной пептидной фракции как основного маркера эндотоксемии. Представлены современные данные количественного и качественного анализа белково-пептидных компонентов плазмы крови по гидрофильности/гидрофобности, особенности функционирования протеиназо-ингибиторной системы при различных типах патологии. Анализ характера молекулярно-массового распределения продуктов промежуточного белкового обмена позволит повысить степень надежности диагностики патологического процесса и контроль эффективности проводимых детоксикационных мероприятий.

Ключевые слова: продукты ограниченного протеолиза, протеиназо-ингибиторная система, эндогенная интоксикация.

Abstract.

The review article is devoted to the urgent problem of the evaluation of the pathological process course severity in conditions accompanied by endogenous intoxication.

Various methodological approaches to the middle molecular peptide fraction determination as the main marker of endotoxemia are considered in this article. Modern data on quantitative and qualitative analysis of protein-peptide components in blood plasma by hydrophilic/hydrophobic properties, the peculiarities of proteinase-inhibitor system functioning in different types of pathology are presented. The analysis of molecular weight distribution nature of the products of intermediate protein metabolism will enable the increase of the reliability of the pathological process diagnosis and detoxication measures effectiveness monitoring.

Key words: restricted proteolysis products, proteinase-inhibitor system, endogenous intoxication.

Основной причиной тяжелых воспалительно-дегенеративных заболеваний являются достаточно однотипные метаболические нарушения. Одними из наиболее распространенных из них являются нарушения проницаемости ци-

топлазматических и базальных мембран, приводящие к нелимитированной активации протеолитической системы. При этом в жидкостных средах и тканях организма в нефизиологических концентрациях накапливаются промежуточные

и конечные продукты нарушенного белкового обмена, способные оказывать токсическое влияние на функции различных органов и систем [1, 2, 3].

Среди широкого круга метаболитов, вызывающих повреждающее действие на организм, особое внимание привлекает класс среднемолекулярных пептидов (СМП) – продуктов ограниченного протеолиза, так называемых «средних молекул» [3, 4]. Они обладают выраженными патобиологическими и патофизиологическими эффектами, которые проявляются на молекулярном, клеточном и системном уровнях. В связи с тем, что подавляющее большинство описанных случаев обнаружения в плазме крови СМП относится к различного рода нефропатиям, в доступной нам литературе часто употребляются также термины «уремические пептиды» или «уремические токсины пептидной природы» [4].

С развитием «гипотезы средних молекул», разработанной Babb и Scribner в начале 1970-х, молекулярная масса стала основным критерием, характеризующим обширную группу недифференцированных соединений. Так, первоначально термин «средние молекулы» был предложен для компонентов плазмы крови с молекулярной массой 300-5000 Дальтон (Да) [5].

В настоящее время с применением современных аналитических технологий стало возможным классифицировать уремические токсины с учетом физико-химических характеристик, включающих не только молекулярную массу, но и полярность, связывание с белками, химическую структуру. Таким образом, были выделены: свободные гидрофильные низкомолекулярные соединения ($MM < 500$ Да); гидрофильные низкомолекулярные, связанные с белками (в большинстве своем также с $MM < 500$ Да); среднемолекулярные, не связанные с белками ($500 < MM < 3000-12000$ Да) и высокомолекулярные ($MM > 12000$ Да) соединения [6].

Дисбаланс функционирования протеиназо-ингибиторной системы характерен для многих тяжелых заболеваний [7, 8, 9]. При этом эффективная нейтрализация гиперактивированных протеолитических ферментов за счет потенциала эндогенных ингибиторов оказывается недостаточной. В этом случае метаболические реакции обмена веществ приобретают резко выраженный катаболический характер, а объектом для атаки гиперактивированных протеиназ

становятся собственные белки организма, что и приводит к накоплению в жидкостных средах среднемолекулярных пептидных фракций.

В настоящее время многими исследователями признается, что процесс избыточного образования и накопления в организме СМП в концентрациях, превышающих физиологические значения, во многом способствует развитию симптоматики ЭИ, а степень увеличения уровня этих соединений при разворачивании патологического процесса является, таким образом, универсальным маркером интоксикации, реально отражающим состояние извращенного белкового метаболизма [10, 11, 12]. Патологические сдвиги гемодинамики, ДВС-синдром, нефропатии, иммунодепрессии, энцефалопатии – это далеко не полный перечень комплекса симптомов ЭИ, связанных с нарушением обмена веществ, опосредованных гиперактивацией протеолиза. Поэтому определение уровня СМП в жидкостных средах организма (плазма, сыворотка, лимфа, ликвор, моча) позволяет четко определить степень и выраженность ЭИ при широком круге патологических состояний и адекватно оценивать эффективность патогенетической терапии и проводимых детоксикационных процедур [13, 14].

В комплексной терапии критических состояний, сопровождающихся ЭИ и часто осложненных полиорганной недостаточностью, крайне важна оперативная и объективная оценка состояния пациента. Это необходимо как для своевременного составления показаний для включения в терапию экстракорпоральных методов детоксикации и гемокоррекции (гемосорбция, гемофильтрация, гемодиализ, плазмадиализ, плазмаферез и т.д.), так и эффективности их осуществления [15, 16].

Вопросы методологии определения СМП в плазме и сыворотке крови не теряют актуальности и сегодня. Так, существует несколько базовых методов экспресс-диагностики уровня пептидемии и многочисленные их модификации, создаваемые с целью повышения точности, информативности и оперативности определения этого показателя [17, 18, 19].

Разработанный в 1985 году в лаборатории под руководством Габриэлян Н.И. экспресс-метод определения СМП основан на прямой спектрофотометрии депротеинизированной трихлоруксусной кислотой (ТХУ) плазмы крови при 254 нм. Однако к недостаткам

данного метода следует отнести то, что сама ТХУ имеет высокий коэффициент поглощения в УФ-области, перекрывающий диапазон детектирования СМП; длина волны измерения 254 нм не характерна для пептидной связи; в трихлоруксусном супернатанте помимо СМП содержится большое количество УФ-активных непептидных компонентов сыворотки и плазмы крови и др. Эти обстоятельства существенно изменяют реальный уровень продуктов промежуточного обмена белков.

В настоящее время разработаны многочисленные модификации этого метода, различающиеся типом используемых для депротеинизации плазмы кислот (ТХУ или хлорная кислота (HClO_4)) и их концентрацией (10%, 15%, 24% для ТХУ, 1,2N, 1,8N – для HClO_4 (где N – нормальная концентрация в моль-экв./л)), длиной волны спектрофотометрического детектирования (210, 230, 254, 280 нм), степенью разведения образца в процессе осуществления этих методик. Вместе с тем, все эти модификации, как и базовый метод, имеют один общий существенный недостаток – выражение конечного результата в условных единицах оптической плотности. При этом цифровые значения, выражающиеся в условных единицах, даже в норме резко отличаются друг от друга – 0,260 усл. ед. [17], 10,2 усл. ед. [19], 1,18 усл. ед. [21], 249 усл. ед. [22].

Естественно, столь значительный разброс величин тестируемого показателя приводит к низкой сопоставимости результатов получаемых в различных клиничко-диагностических лабораториях и не позволяет создать единую унифицированную базу данных уровня пептидемии при патологических состояниях, сопровождающихся симптоматикой ЭИ.

Осаждение белков сильными кислотами (ТХУ, HClO_4) является классическим приемом депротеинизации биологических жидкостей. Вместе с тем при ряде остро развивающихся патологических состояний в плазме накапливается большое количество кислотоустойчивых соединений белковой природы (белки острой фазы воспаления), не осаждаемых кислотами [18, 23]. Присутствие их в супернатанте существенно искажает результат определения пептидных компонентов. И если для ТХУ, имеется существенное препятствие по использованию в качестве осадителя белков в силу ее высокой оптической активности в УФ-области, характерной для пептидной связи, то хлорная кисло-

та лишена этого недостатка.

В 1991 г. был разработан метод определения СМП [23], сочетающий в себе прием осаждения белков хлорной кислотой и доосаждение кислотостабильных компонентов этиловым спиртом, позволяющий депротеинизировать плазму или сыворотку для последующего спектрофотометрического детектирования при длине волны 210 нм, максимально приближенной к поглощению пептидной связи. Данный подход также позволяет оценивать уровень СМП количественно в отличие от многих иных приемов и их модификаций, характеризующих данный показатель в условных величинах – единицах оптической плотности (ед. ОП). Вместе с тем, несмотря на высокую точность, воспроизводимость, количественное выражение конечного результата, эта методика достаточно длительна, что делает этот метод приемлемым для научных исследований и мало пригодным для экспресс-диагностики.

Необходимо также учитывать то обстоятельство, что современная диагностика неотложных состояний проводится на стандартизованном лабораторном оборудовании с использованием приемов, не занимающих много времени и требующих минимального объема биологического образца. Так, наилучшее разрешение пептидных фракций обеспечивают хроматографические методы разделения (газовая и высокоэффективная жидкостная хроматография) и капиллярный электрофорез [24]. Газовая хроматография не пригодна для количественного анализа средних и длинных пептидов, а капиллярный электрофорез не может обеспечить воспроизводимость разделения при рутинном анализе. Эффективное разрешение достигается также при использовании высокоэффективной жидкостной хроматографии, которая лишена перечисленных выше недостатков. Наиболее распространенными типами жидкостной хроматографии являются обращенно-фазная [25], где в качестве неподвижной фазы используют углеродную цепь различной длины, прикрепленную к сферическому носителю размером, как правило, в 3–5 мкм, и гель-хроматография на носителях типа сефадекс [26].

С развитием аналитических технологий в биохимии набирают обороты так называемые «омные тесты» [27]. Наступление «постгеномной эры» ознаменовало выяснение того, как генетическая информация реализуется на других

уровнях организации биологического объекта – транскриптомном, протеомном, метаболомном, и, в конечном счете, проявляется в фенотипе человека и его здоровье. Так, протеомика изучает белковый состав биологических объектов, а также модификации и структурно-функциональные свойства белковых молекул, а метаболомика – совокупность низкомолекулярных веществ, являющихся субстратами, интермедиатами, продуктами биохимических реакций [28].

Современная метаболомика наиболее перспективна в плане клинического применения, так как характеризуется использованием методов, основанных на масс-спектрометрии, – метаболомическом фингерпринтинге (классификация биопроб на основе паттернов, формируемых количественными характеристиками входящих в них метаболитов) и метаболомическом профилировании (исследуются не метаболиты в отдельности, а группы метаболитов) [29]. Полученные в результате масс-спектры метаболитов подвергаются биоинформатизационной обработке и формируют базы данных, которые постоянно обновляются [30]. Однако вопросы применения метаболомных технологий в клинико-лабораторной диагностике в отечественной литературе не рассматривались в виду сложности технической реализации и дорогостоящей технологии.

Следует особо отметить, что большинство фундаментальных исследований, касающихся разработки новых доступных методов количественного определения СМП в плазме крови при ЭИ, включали определение гидрофильной фракции. Вместе с тем установлено, что не менее важную роль в формировании патогенеза ряда заболеваний играют гидрофобные пептиды, которые сорбируются на цитоплазматических мембранах клеток и на поверхности транспортных белков плазмы крови [31]. К настоящему времени известно, что при ряде заболеваний более выраженные токсичные свойства проявляет именно гидрофобная фракция СМП, благодаря своему высокому сродству к биологическим структурам [32]. Подтверждением накопления гидрофобных лигандов при ЭИ может служить снижение связывающей способности альбумина в плазме крови таких пациентов по отношению к гидрофобным красителям (нильский красный, 8-анилинонафталин-1-сульфонат), что связано с уменьшением свободных центров сорбции белка [33, 34]. Так, методом флуоресцентного зондирования были показаны нарушения функциональ-

ных свойств альбумина в крови пациентов при артритах [35], дислипидемии [36] и другие. Однако систематических исследований, связанных с разработкой и совершенствованием методов выделения, количественного и качественного анализа гидрофобных пептидов, образующихся в плазме у пациентов при ЭИ, на большом клиническом материале не проводилось.

Как уже было сказано, при развитии синдрома ЭИ запускается механизм неконтролируемой активации протеолиза с угнетением его естественных ингибиторов [37]. Однако сведения о содержании основных ингибиторов (α_1 -антитрипсина, α_2 -макроглобулина) в плазме крови при различных патологических состояниях разнонаправлены [38, 39]. Это свидетельствует о том, что механизм действия протеиназо-ингибиторной системы при ЭИ недостаточно изучен. Белковые молекулы подвергаются существенным перестройкам в результате интенсификации протеолитических процессов, комплексообразований фермент-субстрат и фермент-ингибитор, что должно отразиться на флуоресценции хромофорных аминокислотных остатков реагирующих веществ [40]. В этой связи не лишним будет исследовать корреляционные взаимосвязи между содержанием и спектральными характеристиками белково-пептидных компонентов и протеиназо-ингибиторной системой плазмы крови у пациентов при ЭИ.

Заключение

Таким образом, для объективной характеристики течения патологического процесса при ЭИ представляется важным параллельное изучение состояния баланса протеиназо-ингибиторной системы и установление возможной взаимосвязи между показателями протеолитической и ингибиторной активности и уровнем лигандизации транспортных белков. Безусловно, оценка характера молекулярно-массового распределения белково-пептидных компонентов и уровня пептидемии как показателя степени эндотоксемии при патологических состояниях, сопровождающихся тяжелыми нарушениями обменных процессов, высоко информативна не только в плане диагностики, но и позволяет адекватно оценивать эффективность проводимых детоксикационных мероприятий. В условиях интенсивного развития новых аналитических технологий и инструментальных методов исполнения кли-

нической лабораторной диагностики, представляется перспективным создание оперативного, сочетанного метода оценки тяжести патологических состояний по изменению характера молекулярно-массового распределения белков и продуктов их ограниченного протеолиза, а также определения соотношения гидрофобных и гидрофильных среднемолекулярных пептидных компонентов плазмы крови.

Литература

1. Виткина, Т. И. Средние молекулы в оценке уровня эндогенной интоксикации при хроническом необструктивном бронхите / Т. И. Виткина // Здоровье. Мед. экология. Наука. – 2014. – № 2. – С. 70–72.
2. Пептиды группы «средних молекул» / С. Г. Галактионов [и др.] // Биоорганическая химия. – 1984. – Т. 10, № 1. – С. 5–17.
3. Vanholder, R. The middle-molecule hypothesis 30 years after: lost and rediscovered in the universe of uremic toxicity? / R. Vanholder, S. Van Laecke, G. Glorieux. – J. Nephrol. – 2008 Mar-Apr. – Vol. 21, N 2. – P. 146–160.
4. Fürst, P. Determination of endogenous middle molecules in normal and uremic body fluids / P. Fürst, L. Zimmerman, J. Bergström // Clin. Nephrol. – 1976 Apr. – Vol. 3, N 2. – P. 178–188.
5. The middle molecule hypothesis in perspective / A. L. Babb [et. al.] // Am. J. Kidney Dis. – 1981 Jul. – Vol. 1, N 1. – P. 46–50.
6. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability / R. Vanholder [et al.] // Kidney Int. – 2003 May. – Vol. 63, N 5. – P. 1934–1943.
7. Косинец, А. Н. Протеиназы и их ингибиторы в гнойной хирургии и онкологии / А. Н. Косинец, Л. Н. Кирпиченко. – Витебск, 2003. – 409 с.
8. Сикорская, Т. А. Дисбаланс протеиназо-ингибиторной системы и уровень эндотоксикоза у пациентов с микроб-ассоциированным псориазом / Т. А. Сикорская, Г. Н. Бычко, А. М. Лукьянов // Мед. журн. – 2015. – № 1. – С. 116–121.
9. Войтович, Т. Н. Особенности протеиназо-ингибиторной системы у больных муковисцидозом / Т. Н. Войтович, Г. Н. Бычко, А. Г. Чистый // Мед. журн. – 2013. – № 2. – С. 59–62.
10. Малахова, М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме / М. Я. Малахова // Эфферент. терапия. – 2000. – № 4. – С. 3–14.
11. Карякина, Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель нарушений (обзор литературы) / Е. В. Карякина, С. В. Белова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3–8.
12. Функционально-системные реакции организма при эндотоксикозе и их коррекция / Н. Д. Бунятян [и др.] // Фармация. – 2011. – № 6. – С. 43–46.
13. Назаренко, Г. И. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – М. : Медицина, 2002. – 568 с.
14. Ермаков, А. В. Диагностические возможности использования метода определения уровня среднемолекулярных соединений в практической медицине / А. В. Ермаков // Проблемы экспертизы в медицине. – 2005. – Т. 5, № 17-1. – С. 27–29.
15. Применение эфферентных методов терапии при критических состояниях : метод. рек. / В. И. Черный [и др.] – Донецк, 2007. – 15 с.
16. Шепилова, Ж. И. Диагностическое значение определения средних молекул при некоторых деструктивных патологических процессах / Ж. И. Шепилова, С. О. Балякин // Лаб. дело. – 1984. – № 9. – С. 546–548.
17. Габриэлян, Н. И. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях : метод. рек. / Н. И. Габриэлян. – М., 1985. – 17 с.
18. «Средние молекулы» – образования и способы определения / В. В. Николайчик [и др.] // Лаб. дело. – 1989. – № 28. – С. 31–33.
19. Малахова, М. Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации : метод. рек. / М. Я. Малахова. – СПб., 1995. – 33 с.
20. Среднемолекулярные пептиды плазмы крови при диабетической нефропатии / Д. В. Василенко [и др.] // Журн. теорет. и практ. медицины. – 2004. – Т. 2, № 3. – С. 203–205.
21. Нагоев, Б. С. Значение определения средних молекул в плазме крови при инфекционных заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии / Б. С. Нагоев, М. И. Габрилович // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 1. – С. 9–11.
22. Афанасьева, А. Н. Сравнительная оценка уровня эндогенной интоксикации у лиц разных возрастных групп / А. Н. Афанасьева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 6. – С. 11–13.
23. Способ определения «средних молекул» / В. В. Николайчик [и др.] // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 13–18.
24. Анализ пептидов из тканей животных и растений / О. В. Шваб [и др.] // Биоорганическая химия. – 1999. – Т. 25, № 1. – С. 20–24.
25. Yang, P. Practical comparison of LC columns packed with different superficially porous particles for the separation of small molecules and medium size natural products / P. Yang, T. McCabe, M. Pursch // J. Sep. Sci. – 2011 Nov. – Vol. 34, N 21. – P. 2975–2982.
26. Остерман, Л. А. Хроматография белков и нуклеиновых кислот / Л. А. Остерман. – М. : Наука, 1985. – 536 с.
27. Mass spectrometry of blood low-molecular fraction as a method for unification of therapeutic drug monitoring / P. G. Lokhov [et al.] // Biomed. Khim. – 2014 Mar-Apr. – Vol. 60, N 2. – P. 201–216.
28. Lokhov, P. G. Diagnosis of lung cancer based on direct-infusion electrospray mass spectrometry of blood plasma metabolites / P. G. Lokhov, O. N. Kharybin, A. I. Archakov // Int. J. Mass. Spect. – 2012. – Vol. 309. – P. 200–205.
29. Трифонова, О. П. Метаболомное профилирование крови / О. П. Трифонова, П. Г. Лохов, А. И. Арчаков // Биомед. химия. – 2014. – Т. 60, № 3. – С. 281–294.
30. Toshimitsu, N. Update of uremic toxin research by mass spectrometry / N. Toshimitsu // Mass. Spec. Rev. – 2011. – Vol. 30, N 3. – P. 510–521.
31. Кирковский, В. В. Физико-химические методы коррекции гомеостаза / В. В. Кирковский. – М. : Русский врач,

2012. – 216 с.

32. Лобко, Н. Ф. Новый способ определения тяжести состояния больных туберкулезом легких по уровню тирозин-содержащих пептидов / Н. Ф. Лобко, С. В. Конев // Изв. Нац. академии наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2005. – № 2. – С. 20–22.
33. Флуоресцентные зонды как источник клинически значимой информации / Н. В. Смолина [и др.] // Фундаментальные науки – медицине: биофизические медицинские технологии. – 2015. – Т. 2. – С. 293–327.
34. Glycated albumin: from biochemistry and laboratory medicine to clinical practice / E. Dozio [et al.] // Endocrine. – 2016 Sep. – P. 1–9.
35. Иванова, С. В. Корреляционный анализ флуоресцентных и протеолитических показателей в сыворотке крови и синовиальной жидкости при артритах / С. В. Иванова, Л. Н. Кирпиченко, Е. В. Кундер // Вестн. ВГМУ. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 162–169.
36. Спектральные методы исследования структурно-функционального состояния основных транспортных белков плазмы крови пациентов с дислипидемией / Е. А. Короленко [и др.] // Новости медико-биол. наук. –

2013. – Т. 7, № 1. – С. 18–22.

37. Карягина, И. Ю. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ, α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в гастроэнтерологической практике / И. Ю. Карягина, Р. А. Зарембский, М. Д. Балябина // Лаб. дело. – 1990. – № 2. – С. 10–13.
38. Ермола, Ю. А. Локальные и системные изменения показателей неспецифических протеиназ и их ингибиторов при экспериментальном перитоните / Ю. А. Ермола, И. И. Фомочкина, А. В. Кубышкин // Украин. мед. альманах. – 2012. – Т. 15, № 5. – С. 80–82.
39. Фомочкина, И. И. Патогенетическое значение протеиназ-ингибиторной системы в развитии локальной и системной патологии / И. И. Фомочкина, А. В. Кубышкин // Патология. – 2012. – № 2. – С. 50–54.
40. Иванова, С. В. Спектрально-флуоресцентный анализ и протеолитическая активность сыворотки крови и синовиальной жидкости при артритах / С. В. Иванова, Л. Н. Кирпиченко, Е. В. Кундер // Журн. ГрГМУ. – 2009. – № 4. – С. 73–77.

Поступила 20.09.2016 г.

Принята в печать 09.12.2016 г.

References

1. Vitkina TI. Average molecules in assessment of level of endogenic intoxication at chronic not obstructive bronchitis. Zdorov'e Med Ekologii i Nauka. 2014;(2):70-2. (In Russ.)
2. Galaktionov SG, Tseytin VM, Leonova VI, Nikolaychik VV, Mikhneva LM. The peptides of the group of «middle molecules». Bioorgan Khimii. 1984;(10(1):5-17. (In Russ.)
3. Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G. The middle-molecule hypothesis 30 years after: lost and rediscovered in the universe of uremic toxicity? J Nephrol. 2008 Mar-Apr;21(2):146-60.
4. Fürst P, Zimmerman L, Bergström J. Determination of endogenous middle molecules in normal and uremic body fluids. Clin Nephrol. 1976 Apr;3(2):178-88.
5. Babb AL, Ahmad S, Bergström J, Scribner BH. The middle molecule hypothesis in perspective. Am J Kidney Dis. 1981 Jul;1(1):46-50.
6. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. Kidney Int. 2003 May;63(5):1934-43.
7. Kosinets AN, Kirpichenok LN. Proteinases and their inhibitors in purulent surgery and an oncology. Vitebsk, RB; 2003. 409 p. (In Russ.)
8. Sikorskaya TA, Bychko GN, Lukyanov AM. Imbalance, proteinase-inhibitory system and the level of endotoxemia in patients with microbe-associated psoriasis. Med Zhurn. 2015;(1):116-21. (In Russ.)
9. Voytovich TN, Bychko GN, Chistyy AG. Features of proteinase-inhibitory system at patients with a mucoviscidosis. Med Zhurn. 2013;(2):59-62. (In Russ.)
10. Malakhova MYa. Endogenic intoxication as reflection of compensatory reorganization of metabolic processes in an organism. Efferent Terapii. 2000;(4):3-14. (In Russ.)
11. Karyakina EV, Belova SV. Molecules of average weight as integrated indicator of disturbances (review of literature). Klin Lab Diagnostika. 2004;(3):3-8. (In Russ.)

12. Bunyatyan ND, Vlasov AP, Nachkina EI, Kochkarova RR, Shibitov VA, Kargaeva TN, et al. Functional and systemic reactions of an organism at endointoxication and their correction. Farmatsiia. 2011;(6):43-6. (In Russ.)
13. Nazarenko GI, Kishkun AA. Laboratory diagnostic methods of medical emergencies. Moscow, RF: Meditsina; 2002. 568 p. (In Russ.)
14. Ermakov AV. Diagnostic possibilities of using the method of determining the level of medium molecular compounds in the practice of medicine. Problemy Ekspertizy v Meditsine. 2005;5(17-1):27-9. (In Russ.)
15. Cherniy VI, Novikova RI, Kostenko VS, Shramenko EK, Logvinenko LV. Use of efferent methods of therapy at critical conditions: metod rek. Donetsk, Ukraine; 2007. 15 p. (In Russ.)
16. Shepilova ZhI, Balyakin SO. Diagnostic value of determination of middle molecules in some of the destructive pathological processes. Lab Delo. 1984;(9):546-8. (In Russ.)
17. Gabrielyan NI. Screening method for determination of middle molecules in biological fluids: metod rek. Moscow, RF; 1985. 17 c. (In Russ.)
18. Nikolaychik VV, Kirkovskiy VV, Moin VM, Mazur LI, Lobacheva GA, Bychko GN, et al. «Average molecules» – educations and ways of definition. Lab Delo. 1989;(28):31-3. (In Russ.)
19. Malakhova MYa. Method of registration of endogenic intoxication: metod rek. Saint-Petersburg, RF; 1995. 33 p. (In Russ.)
20. Vasilenko DV, Alabovskiy VV, Maslov AI, Ostroushko AP. Medium molecular peptides in the blood plasma in diabetic nephropathy. Zhurn Teoret Prakt Meditsiny. 2004;2(3):203-05. (In Russ.)
21. Nagoev BS. Value of definition of average molecules in a blood plasma at infectious diseases of a virus and bacterial etiology. Klin Lab Diagnostika. 2000;(1):9-11. (In Russ.)
22. Afanasyeva AN. Comparative assessment of level of endogenic intoxication at persons of different age groups. Klin Lab Diagnostika. 2004;(6):11-3. (In Russ.)

23. Nikolaychik VV, Moin VM, Kirkovskiy VV, Mazur LI, Lobacheva GA, et al. Way of definition of «average molecules». Lab Delo. 1991;(10):13-8. (In Russ.)
24. Shvab OV, Trishkin SV, Shenel EN, Vaskovekiy BV, Sukhikh GT, Demushkin VP. The analysis of peptides from tissues of animals and plants. Bioorgan Khimiia. 1999;25(1):20-4. (In Russ.)
25. Yang P, McCabe T, Pursch M. Practical comparison of LC columns packed with different superficially porous particles for the separation of small molecules and medium size natural products. J Sep Sci. 2011 Nov;34(21):2975-82. doi: 10.1002/jssc.201100530
26. Osterman L. Chromatography of proteins and nucleic acids. Moscow, RF: Nauka, 1985. 536 p. (In Russ.)
27. Lokhov PG, Maslov DL, Trifonova OP, Balashova EE, Archakov AI. Mass spectrometry of blood low-molecular fraction as a method for unification of therapeutic drug monitoring. Biomed Khim. 2014 Mar-Apr;60(2):201-16.
28. Lokhov PG, Kharybin ON, Archakov AI. Diagnosis of lung cancer based on direct-infusion electrospray mass spectrometry of blood plasma metabolites. Int J Mass Spect. 2012;309:200-5.
29. Trifonova OP, Lokhov PG, Archakov AI. Metabolomny profiling of a blood. Biomed Khimiia. 2014;60(3):281-94. (In Russ.)
30. Toshimitsu N. Update of uremic toxin research by mass spectrometry. Mass Spec Rev. 2011;30(3):510-21. doi: 10.1002/mas.20323
31. Kirkovskiy VV. Physical and chemical methods of correction of a homeostasis. Moscow, RF: Russkii vrach; 2012. 216 p. (In Russ.)
32. Lobko NF, Konev SV. A new method for determining the severity status of patients with pulmonary tuberculosis according to the level of tyrosine-containing peptides. Izv Nats Akademii Nauk Belarusi Ser Med Nauk. 2005;(2):20-2. (In Russ.)
33. Smolina NV, Syreyshechikova TI, Uzbekov MG, Dobretsov GE. V: Fluorescent probes as a source of clinically relevant information. Fundamental'nye nauki – meditsine: biofizicheskie meditsinskie tekhnologii. 2015;2:293-327. (In Russ.)
34. Dozio E, Di Gaetano N, Findeisen P, Corsi Romanelli MM. Glycated albumin: from biochemistry and laboratory medicine to clinical practice. Endocrine. 2016 Sep. doi: 10.1007/s12020-016-1091-6
35. Ivanova SV, Kirpichenok LN, Kunder EV. Correlation analysis of fluorescence and proteolytic indices in the serum and synovial fluid in arthritis. Vestn VGMU. 2010;9(3):162-9. (In Russ.)
36. Korolenko EA, Korolik EV, Dikevich AE, Korolik AK, Kirkovskiy VV. Spectral methods of investigation of structural-functional state of the main transport protein of blood plasma of patients with dyslipidemia. Novosti Mediko-Biol Nauk. 2013;7(1):18-22. (In Russ.)
37. Karyagina IYu, Zarembskiy RA, Balyabina MD. Using the method of complex determination of the activity of trypsin-like proteases, α_1 -antitrypsin and α_2 -macroglobulin in gastroenterological practice. Lab Delo. 1990;(2):10-3. (In Russ.)
38. Ermola YuA, Fomochkina II, Kubyshekin AV. Local and systemic changes of indicators of nonspecific proteinases and their inhibitors at experimental peritonitis. Ukrain Med Al'manakh. 2012;15(5):80-2. (In Russ.)
39. Fomochkina II, Kubyshekin AV. Pathogenetic value of proteinases – inhibitory system in development of local and systemic pathology. Patologiya. 2012;(2):50-4. (In Russ.)
40. Ivanova SV, Kirpichenok LN, Kunder EV. Spectral-fluorescence and proteolytic activity of blood serum and synovial fluid in arthritis. Zhurn GrGMU. 2009;(4):73-7. (In Russ.)

Submitted 20.09.2016

Accepted 09.12.2016

Сведения об авторах:

Бурдашкина К.Г. – аспирант кафедры биоорганической химии, Белорусский государственный медицинский университет;

Бычко Г.Н. – к.б.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательской части, Белорусский государственный медицинский университет;

Кирковский В.В. – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской части, Белорусский государственный медицинский университет;

Ринейская О.Н. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой биоорганической химии, Белорусский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Burdashkina K.G. – postgraduate of the Chair of Bioorganic Chemistry, Belarusian State Medical University;

Bychko G.N. – Candidate of Biological Sciences, leading research officer of the Scientific-Research Department, Belarusian State Medical University;

Kirkovsky V.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, principal research officer of the Scientific- Research Department, Belarusian State Medical University;

Rineyskaya O.N. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Bioorganic Chemistry, Belarusian State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, Белорусский государственный медицинский университет, кафедра биоорганической химии. E-mail: burdashkina.kg@gmail.com – Бурдашкина Кристина Григорьевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210116, Minsk, 83 Dzerzhinsky ave., Belarusian State Medical University, Chair of Bioorganic Chemistry. E-mail: burdashkina.kg@gmail.com – Burdashkina Kristina G.

© ПОБЯРЖИН В.В., ПАШИНСКАЯ Е.С., СЕМЕНОВ В.М., ДМИТРАЧЕНКО Т.И., ШЛЯХТУНОВ Е.А., 2016

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2016.6.28>

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКОВЫХ КЛЕТОК У МЛЕКОПИТАЮЩИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ПОБЯРЖИН В.В., ПАШИНСКАЯ Е.С., СЕМЕНОВ В.М., ДМИТРАЧЕНКО Т.И., ШЛЯХТУНОВ Е.А.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №6. – С. 28-40.

MORPHOLOGICAL AND PHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CANCER CELLS IN MAMMALS (LITERATURE REVIEW)

POBYARZHIN V.V., PASHINSKAYA E.S., SEMENOV V.M., DMITRACHENKO T.I., SHLYAKHTUNOV E.A.

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

Vestnik VGMU. 2016;15(6):28-40.

Резюме.

Рак, злокачественные опухоли и новообразования, онкологические заболевания – это общее обозначение большой группы болезней, которые могут поражать любую часть организма. Их характерным признаком является появление и быстрое деление аномальных клеток с возможной дальнейшей адвекцией за пределы своих обычных границ в другие органы и ткани.

Основными типами рака, наиболее часто выявляемыми, являются: рак легких (1,4-1,5 миллиона случаев смерти в год), рак желудка (740 000 случаев смерти в год), рак толстой кишки (610 000 случаев смерти), рак печени (700 000 случаев смерти), рак молочной железы (460 000 случаев смерти). Более 70% всех случаев гибели от злокачественных новообразований произошло в странах с низким и средним уровнем дохода (WHO, 2015).

Во время развития и так называемого «паразитирования» раковых клеток наблюдаются нарушения целостных гомеостатических процессов, поддерживающих жизнедеятельность организма. Это характеризуется иммунодепрессией, развитием эктопических эндокринных синдромов, улавливанием опухолевыми клетками важнейших субстратов и метаболитов (аминокислоты, липопротеиды, витамины (группы В и С), антиоксиданты и глюкоза). Все это сопровождается стрессовым влиянием на организм, морфологическим проявлениями с необратимыми последствиями при несвоевременном вмешательстве.

Ключевые слова: рак, морфология, физиология, атипизм, онкобелки, человек, опухоли.

Abstract.

Cancer, malignant tumors and neoplasms, oncologic diseases are a general term for a large group of illnesses that can affect any part of the body. Their characteristic feature is the appearance and rapid division of abnormal cells with possible further advection beyond their usual boundaries into other organs and tissues.

The main types of cancer which are most frequently reported include: lung cancer (1,4-1,5 million deaths per year), stomach cancer (740 000 deaths per year), colon cancer (610 000 deaths), liver cancer (700 000 deaths), breast cancer (460 000 deaths). More than 70% of all deaths from malignant neoplasms occurred in low and mean income countries (WHO, 2015).

During the development and the so-called “parasitism” of cancer cells the violations of the integrity of homeostatic processes that support the functioning of the organism are observed. It is characterized by the immunosuppression, ectopic endocrine syndromes development, tumor cells capture of the most important substrates and metabolites (amino acids, lipoproteins, vitamins (groups B and C), antioxidants and glucose). All this is accompanied by the stress influence on the body, morphological manifestations with irreversible consequences on untimely intervention.

Key words: cancer, morphology, physiology, atypicalness, oncoproteins, human being, tumors.

Рак, злокачественные опухоли и новообразования, онкологические заболевания – это общее обозначение большой группы болезней, которые могут поражать любую часть организма. Их характерным признаком является появление и быстрое деление аномальных клеток с возможной дальнейшей адвекцией за пределы своих обычных границ в другие органы и ткани [1, 2].

По данным ВОЗ в 2008 году произошло 7,6 миллиона случаев смерти от рака (Информационный бюллетень ВОЗ, № 292 (март 2014)). Кроме того, заболеваемость раком всех локализаций на 100 000 населения в Европейском регионе к 2009 имела следующие показатели: Таджикистан – 36,6; Туркменистан – 67,6; Узбекистан – 67,7; Кыргызстан – 83,1; Азербайджан – 84,2; Албания – 110,1; Турция – 117,8; Грузия – 125,9; Казахстан – 181,2; Босния и Герцеговина – 206,5; Молдова – 220,4; Армения – 238,2; Македония – 256,5; Румыния – 275,5; Кипр – 318,2; Украина – 332,2; Россия – 333,7; Польша – 343,9; Израиль – 362,1; Сербия – 364,2; Португалия – 365,1; Италия – 421,6; Болгария – 425,6; Исландия – 440,3; Австрия – 442,9; Беларусь – 442,9; Мальта – 452,4; Латвия – 473,4; Литва – 477,7; Хорватия – 478,6; Швейцария – 487,2; Словакия – 487,9; Эстония – 506,2; Германия – 518,2; Англия – 519,1; Финляндия – 534; Бельгия – 560,2; Норвегия – 569,9; Швеция – 587,3; Словения – 597,2; Нидерланды – 619,6; Дания – 646,6; Ирландия – 697,7; Чешская Республика – 759,4; Венгрия – 816,5.

В последующем, к 2012 г., число онкологических пациентов составляло 14 миллионов, а по прогнозу и статистическим данным World Health Organization, полученным на сегодняшний день, заболеваемость и смертность в мире по причине рака к 2020 году возрастёт в 2 раза (WHO, 2015).

Основными типами рака, наиболее часто выявляемыми, являются: рак легких (1,4–1,5 миллиона случаев смерти в год), рак желудка (740 000 случаев смерти в год), рак толстой кишки (610 000 случаев смерти), рак печени (700 000 случаев смерти), рак молочной железы (460 000 случаев смерти). Более 70% всех случаев гибели злокачественных новообразований произошло в странах с низким и средним уровнем дохода.

Также Всемирная организация здравоохранения обнародовала статистику, соглас-

но которой рак, поражающий детей до 15 лет, составляет 5% от всех регистрируемых онкологических заболеваний. В последнее время фиксируется тенденция к увеличению числа случаев детского рака: ежегодно этим недугом болеют 50–200 несовершеннолетних из 1 миллиона. Эксперты британской благотворительной организации Children with Cancer UK отмечают, что по сравнению с 1998 годом раком болеют на 40% больше детей. Соответственно, растёт и смертность.

Целью настоящей статьи является обобщение и систематизация материалов научных исследований, теорий, касающихся особенностей морфологии, физиологии онкоклеток и новообразований.

Биологические особенности раковых клеток

Итак, опухолью называют типовое нарушение тканевого роста, проявляющееся в бесконтрольном размножении клеток с дополнительными атипическими или анапластическими характеристиками [1, 2, 3]. Атипизмы – совокупность признаков, отличающих опухолевую ткань от нормальной, что обуславливает биологические особенности опухолевого роста. Анаплазия – процессы (усиленное размножение, интенсивный процесс гликолиза и др.), подчеркивающие сходство опухолевой клетки с эмбриональной. Однако нельзя ставить знак равенства между опухолевыми и эмбриональными клетками: первые растут, но не дифференцируются, способны к инвазивному прорастанию в окружающие ткани с последующим их разрушением.

К атипизмам, характерным только для злокачественных опухолей, относят: хаотичное размножение, инвазивный рост, метастазирование, кахексию, рецидивирование. Известно, что бесконтрольным делением большинство опухолей достигает размера в 1 см примерно за год. Однако описаны опухоли, которые пролиферируют в течение полутора десятков лет, пока не достигнут клинически выявляемых размеров. В свою очередь, беспорядочное расположение делящихся клеток и образование ими многослойных структур *in vivo* это результат того, что раковые клетки не узнают друг друга. Опухолевые структуры в силу собственной автономности присоединя-

ются к любым клеткам [3, 4].

Что касается атипизма дифференцировки, то он возникает вследствие утраты опухолью факторов, стимулирующих дифференцировку клеток, понижения чувствительности клеток либо появления элементов, репрессирующих дифференцировку.

Не менее важным является мембранный атипизм. Он касается как цитоплазматических, так и внутриклеточных мембран. Но наибольшие изменения наблюдаются в гликопротеиновой и гликолипидной фракциях мембран, особенно гликофинголипидов [1-4].

Все эти изменения характеризуются метаболическим сбоем, который приводит в первую очередь к интенсивному синтезу онкобелков. Известно, что образование онкобелков программируется активными клеточными онкогенами или протоонкогенами. Онкогены находятся только в опухолевых клетках, протоонкогены – во всех нормальных клетках. Следы онкобелков обнаруживаются и в обычных клетках, где они, скорее всего, стимулируют их рост и дифференцировку. Показано, что некоторые онкобелки имеют структурное сходство с естественными физиологическими факторами роста (тромбоцитарный фактор роста, его рецепторы; мембранные цитоплазматические протеинкиназы) [1, 5]. Например, онкобелок P28sis является тромбоцитарным фактором роста. В нормальных тканях, при слабой экспрессии кодирующего его гена, он стимулирует образование тромбоцитов. В случае избыточной экспрессии онкогена внутри клеток начинает образовываться тромбоцитарный фактор роста, который стимулирует атипичный рост клетки. Онкобелки, которые могут выполнять функцию рецепторов роста, локализованы в клеточной мембране. Однако в отличие от нормального рецептора онкобелковый взаимодействует с любым фактором роста, теряя специфичность. В результате происходит стимуляция клеточной пролиферации. Кроме вышеперечисленного, существует группа видоизмененных мембранных рецепторов (псевдорецепторы). В ней представлены белки, относящиеся к группе тирозинзависимых протеинкиназ и другие. Для псевдорецепторов характерны 2 функции: фактора роста и рецептора фактора роста. Для выполнения характерной им функции необходимо превращение протоонкогенов в онкогены [2, 6].

Во-вторых, нарушение метаболизма характеризуется уменьшением продукции и содержания гистонов ядра клетки, а это белки супрессоры синтеза ДНК и РНК-матриц на которых синтезируются белки, способствующие делению клетки. В связи с этим, в раковых клетках обнаруживается избыточное количество нуклеиновых кислот, что происходит из-за активации ДНК-полимераз и снижения активности ферментов, разрушающих ДНК [3, 7].

В-третьих, синтез эмбриональных белков, таких как фетопротеин и карциноэмбриональный белки, в норме осуществляется гепатоцитами плода в антенатальном периоде, а в постнатальном их процентное содержание составляет около 2%. Но при злокачественном перерождении атипичные гепатоциты вновь производят вышеуказанные компоненты. Дело в том, что после рождения организма в гепатоцитах эмбриональные гены пребывают в состоянии супрессии, а при раковом перерождении происходит их экспрессия.

Атипизм энергетического обмена также характерен для канцерогенных клеток. Увеличение доли энергии происходит за счет анаэробного и аэробного гликолиза в ущерб тканевому дыханию. Также установлено, что раковые клетки могут интенсивно захватывать и использовать «чужие» субстраты и метаболиты: для собственного гликолиза; построения мембран (холестерин); цитоплазмы (белки, в частности фибрин, пиримидиновые предшественники нуклеиновых кислот (тимидин и урацил), аминокислоты, например, глутаминовая и аспарагиновая кислоты), а также поглощать глюкозу, азот, холестерин, витамины, антиоксиданты [8, 9].

Неотъемлемой частью процесса опухолеобразования является снижение содержания циклического аденозин-монофосфата (цАМФ) в клетке, который способствует торможению деления, с весомым ростом концентрации циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ), а он в свою очередь – стимулятор пролиферативных процессов. Кроме того, наряду с этими явлениями наблюдается нарушение синтеза или функции системы кейлонов. Кейлоны – это вещества (тканеспецифичные гормоны местного действия, белки), тормозящие пролиферацию клеток посредством ингибирования синтеза ДНК в клетках-предшественниках. Эти два взаимосвязанных процесса и приводят к неудер-

жимому размножению раковых клеток [1, 10].

К физико-химическим изменениям в клетках, лежащих в основе возникновения опухолей, относят: увеличение содержания воды и калия (не происходит ацидоз, нарастание водной фазы клетки способствует диффузии субстратов в клетку); уменьшение концентрации кальция и магния (дестабилизация клеточных мембран, ограничение межклеточного сцепления) [11, 12].

Показано, что опухолевые клетки могут излучать митогенные лучи для стимуляции деления соседних. Отмечено, что в крови животных при воспроизведении экспериментальных опухолей обнаружены вещества, ингибирующие митогенетические лучи раковых клеток.

Кроме того, были определены антигенные несоответствия продукции раковых клеток по сравнению с нормальными. Рост новообразований сопровождается экспрессией многочисленных антигенов. Эти вещества именуют туморо-специфическими антигенами (ТСА). Атипичная специфика ТСА характеризуются либо антигенным упрощением (облегчает метастазирование, маскирует от атак иммунной системы), либо появлением новых, мутантных веществ [13, 14].

Путем многолетних исследований учеными идентифицировано 5 типов опухолевых антигенов:

- Индуцированные онкогенными вирусами. Это вещества, экспрессируемые опухолевой клеткой после ее вирусной трансформации (лимфома Беркитта, назофарингеальный рак, Т-клеточный лейкоз, рак шейки матки и др.).

- Антенатальные (эмбриональные, онкофетальные) антигены представляют собой молекулы, которые выделяются клетками на определенных стадиях эмбрионального развития, однако отсутствуют в нормальных зрелых клетках. При диагностике опухолей печени, поджелудочной железы, эмбриональной карциномы чаще всего завышены показатели фетопротеина, а карциноэмбриональный антиген в 90% случаев обнаруживаются у больных раком поджелудочной железы или в 70% при раке толстой кишки, а также в 35% случаев – у больных аденокарциномой молочной железы. В свою очередь, не последнее место среди онкофетальных антигенов занимает антиген CD10 (острый лимфобластный лейкоз), гликопротеин беременных и хорионгонадотропин

(рак молочной железы) [15, 16].

- Канцерогенного происхождения – индуцированные химическими и физическими канцерогенами.

- Трансплантационного типа.

- Гетероорганные антигены (антигены почек в опухоли печени, а печени или легкого – в аденокарциноме почки).

К вышеперечисленным отличиям рака можно прибавить его тканевую и клеточную атипичность. Так тканевая атипичность заключается в ненормальном формировании тканевых структур и, как отдельный компонент, характерен только для доброкачественных опухолей [1, 2, 17]. Что касается клеточных изменений, то они проявляются в следующих полиморфизмах:

- клеток по форме, размеру, строению;

- ядер и их компонентов: гиперхромия, изменение числа, формы и размеров хромосом;

- нарушении числа ядрышек;

- увеличении числа фигур митоза;

- изменении структуры и числа митохондрий, рибосом, лизосом.

Клеточная атипичность характерна только для злокачественных опухолей.

Функциональные нарушения онкоклеток заключаются в следующем: снижение (угнетение секреции желудочного сока при раке желудка) или усиление функции клеток (при инсульте возникает гипогликемическое состояние), а также извращение функции (паранеопластический, или эктопический эндокринный синдром) [18, 19].

Стабильность генома также отсутствует. В результате дочерние клетки, лежащие в основе опухоли, могут отличаться как по генотипу, так и по фенотипу. В процессе деления формируются многочисленные клоны с широким спектром разнообразных свойств. Чаще всего рост таких новообразований происходит в жидкой (асцитной) среде.

Во время развития и так называемого «паразитирования» раковых клеток наблюдаются нарушения целостных гомеостатических процессов, поддерживающих жизнедеятельность организма. Это характеризуется иммунодепрессией, развитием эктопических эндокринных синдромов, улавливанием опухолевыми клетками важнейших субстратов и метаболитов (аминокислоты, липопротеиды, витамины (группы В и С), антиоксиданты и

глюкоза). Все это сопровождается стрессовым влиянием, морфологическим проявлением которого является гипертрофия коры надпочечников [19, 20].

Современные теории образования раковых клеток

К концу XX века было предложено большое количество теорий, пытающихся объяснить механизмы канцерогенеза [1, 21, 23, 24], однако наиболее значимыми, по нашему мнению, являются следующие:

1. Мутационная теория Г. Бовери, которая гласит, что в основе трансформации нормальной клетки в опухолевую лежит мутация.

2. Эпигеномная теория К. Гейдельбера и соавт., на взгляд которых, одновременно сосуществуют репрессия генов, тормозящих деление клеток, и дерепрессия генов, стимулирующих их деление.

3. Согласно вирусно-генетической теории Л.А. Зильбера и соавт., перерождение здоровой клетки в опухолевую связано с внедрением в клеточный геном вирусной ДНК или ДНК-копий вирусной РНК.

4. Р. Хьюбнер и Г. Тодаро предложили теорию эндогенных вирусов. По их мнению, онкогены (вирусные гены) находятся в геноме млекопитающих в состоянии репрессии и передаются по наследству. Их активация происходит под воздействием любого канцерогена, результатом чего может быть превращение нормальной клетки в опухолевую.

5. Теорию образования опухолеродных генов (протовирусов) выдвинули Н. Темин и Д. Балтимор. Согласно ей, при обычных условиях на матрицах РНК с помощью клеточной ревертазы происходит синтез копий ДНК для усиления работы нормальных генов. Канцерогенное влияние нарушает и изменяет структуры РНК-матриц, а это приводит к синтезу ДНК мутантных копий. Мутантные ДНК-копии могут стать матрицей для образования эндогенного РНК-вируса (протовируса), который встраивается в клеточный геном и вызывает опухолевую трансформацию клетки.

6. Гипотеза недостаточной репарации ДНК М.М. Виленчика. Условия, снижающие активность системы репарации ДНК, способствуют развитию индуцированных или спонтанных мутаций. Так некоторые канцерогены

вызывают одновременное повреждение нуклеиновых кислот и снижение процессов восстановления ДНК.

7. Ф. Бернет предложил теорию недостаточности иммунологического надзора за нормальным антигенным составом внутренней среды. Согласно ей в организме непрерывно происходят спонтанные мутации, в результате чего образуются мутантные клетки, способствующие развитию опухолей, которые подлежат уничтожению эффекторными механизмами иммунной системы. Но в иммунодепрессивном состоянии организма они уничтожению не подвергаются и продолжают размножаться.

8. В свою очередь И. Беренблум считает, что канцерогенез двухстадиен. Первый этап – индукция (мутация приводит к образованию латентной опухолевой клетки), а второй – промоции (активация и размножение ранее латентной опухолевой клетки).

9. Д. Балтимор и М. Бардаццид выдвинули теорию онкогенов вирусной и иной природы. Было установлено, что геном ретровируса Рауса состоит из 4-х генов, один из них - онкоген, кодирующий «саркомный» онкобелок (src-онкоген). Опытным путем показано, что после вырезания из генома вируса src-онкогена он не индуцирует рост раковых клеток как *in vivo*, так и *in vitro*. Однако клонированный src-ген сам по себе вызывает опухолевую трансформацию при его прямом введении в нормальную клетку методом микроинъекций.

Многолетними трудами исследователей изучено около 20 онкорнавирусов, у которых обнаружено около 30 онкогенов. Показано, что для каждого ретровирусного онкогена (онкорнавирусный или «V»-ген) в геноме как нормальных, так и опухолевых клеток млекопитающих имеется свой клеточный аналог [25, 26]. В неизмененных клетках аналог вирусного онкогена репрессирован и его систематизировали как протоонкоген. В опухолевой клетке он, напротив, экспрессирован. В связи с этим его называют клеточным онкогеном («С»-ген). Онкогены обнаружены у всех эукариот. Однако некоторые ученые показали, что в опухолях могут присутствовать клеточные онкогены, которые не связаны с вирусами. Считают, что «прародителями» клеточных онкогенов являются клеточные протоонкогены [27, 28]. Есть основания полагать, что клеточные про-

тоонкогены, из которых непосредственно образуются клеточные онкогены, представляют собой нормальные гены, программирующие деление и созревание клеток в период эмбрионального развития плода человека. При изменении их структуры или активности под влиянием канцерогенов они превращаются в активные клеточные онкогены, вызывающие опухолевую трансформацию клеток.

Кроме того, имеет место такое мнение, что клеточные протоонкогены и онкогены не происходят из вирусных онкогенов. Здесь, скорее всего, все происходит наоборот: вирусные онкогены возникли из клеточных онкогенов. Дело в том, что мутантные вирусы, потерявшие свои онкогены, сохраняют способность к размножению, а это значит, что этот утраченный онкоген жизненно не важен для вируса. Кроме того, существуют клеточные онкогены, не имеющие вирусных аналогов (онкоген *c-Met* в опухоли, индуцированной химическим канцерогеном) [29, 30].

Причины возникновения опухолей, динамика онкогенеза. Классификация опухолей

В настоящее время роль взаимодействия генетической предрасположенности и факторов среды в формировании мультифакториальных заболеваний, к которым можно отнести онкологические, интересует многих ученых и врачей [1, 2, 31, 32].

Считают, что рак в полном его объеме может развиваться из одной единственной клетки. Трансформация нормальной клетки в опухолевую – многоэтапный процесс. Этот метаморфоз происходит в результате взаимодействия между генетическими и внешними факторами, такими как:

- канцерогены физического происхождения (ультрафиолет, ионизирующее излучение);
- химические канцерогены (асбест, компоненты табачного дыма, алкоголь, афлатоксины и мышьяк);
- канцерогены биологического происхождения (вирусы, бактерии, паразиты и их метаболиты).
- процесс старения как один из основополагающих факторов развития рака из-за снижения эффективности механизмов обновления клеток.

Выявлено, что при попадании в организм человека, ксенобиотические вещества не оказывают прямого биологического эффекта, а подвергаются биотрансформации. Обезвреживание ксенобиотиков – это единый четко скоординированный комплекс. Любые отклонения в его работе сопровождаются сбоем процессов с непредсказуемыми, необратимыми негативными последствиями.

Как известно, опухоли могут быть доброкачественными и злокачественными [15, 33, 34].

Доброкачественные, или зрелые опухоли, состоят из клеток, в такой мере дифференцированных, что почти всегда представляется возможным определить, из какой ткани они растут (гомологичные опухоли). Нарушена лишь органотипическая и гистотипическая дифференцировка. Характерен тканевый атипизм опухоли, рост ее экспансивный и медленный. Опухоль не оказывает губительного влияния на организм, как правило, не дает метастазов.

В связи с особенностью локализации доброкачественные опухоли иногда могут оказаться опасными. Так, доброкачественная опухоль твердой мозговой оболочки, сдавливая головной или спинной мозг, может вызвать серьезные нарушения деятельности ЦНС. Иногда доброкачественная опухоль может малигнизироваться, т.е. превратиться в злокачественную [35, 36].

Злокачественные, или незрелые, опухоли состоят из мало- или недифференцированных клеток; они утрачивают сходство с тканью, из которой исходят (гетерологичные опухоли). В них нарушена не только органотипическая и гистотипическая, но и цитотипическая дифференцировка. Для данного типа опухолей характерен клеточный атипизм, сочетающийся с тканевым, рост новообразования инфильтрирующий и быстрый [37, 38].

Злокачественные опухоли, бедные стромой, растут быстро, богатые стромой – более медленно, но всё же быстрее, чем доброкачественные. Иногда злокачественные новообразования растут неравномерно: рост их ускоряется после травмы, при беременности, но замедляется при развитии воспаления в области опухоли [39, 40].

Выделяют дифференцированные (высоко-, умеренно- и низкодифференцированные)

– менее злокачественные и недифференцированные – более злокачественные опухоли. Установление степени дифференцировки, а значит и степени злокачественности опухоли имеет большое практическое значение [41, 42].

Злокачественные опухоли дают метастазы – рецидивируют, оказывают не только местное, но и общее влияние на организм. Метастазирование проявляется в том, что опухолевые клетки попадают в кровеносные и лимфатические сосуды, образуют опухолевые эмболы, уносятся током крови и лимфы от основного узла, задерживаются в капиллярах органов или в лимфатических узлах и там размножаются. Так возникают метастазы, или вторичные (дочерные) опухолевые узлы, в лимфатических узлах, печени, легких, головном мозге и других органах.

Различают гематогенные, лимфогенные, имплантационные и смешанные метастазы [43, 44]. Одни злокачественные опухоли метастазируют главным образом по току крови (гематогенные метастазы), другие – по току лимфы в лимфатические узлы (лимфогенные метастазы), а затем уже попадают в ток крови. Об имплантационных (контактных) метастазах говорят при распространении клеток по серозным оболочкам, прилежащим к узлу опухоли [2, 45, 46].

Чаще в метастазах опухоль имеет то же строение, что и в основном узле. Клетки метастаза могут продуцировать те же секреты и инкреты, что и клетки основного узла. Однако опухолевые клетки в метастазах могут дифференцироваться и становиться более зрелыми, или, напротив, приобретать большую степень катаплазии по сравнению с первичным узлом. В таких случаях по гистологической структуре метастаза установление природы и локализации первичного узла опухоли затруднено. В метастазах нередко возникают вторичные изменения (некроз кровоизлияние и др.). Вновь возникшие новообразования, как правило, растут быстрее, чем основной узел опухоли, поэтому нередко крупнее его. Так, например, диаметр раковой опухоли желудка может достигать 1-2 см, а диаметр ее гематогенных метастазов в печени – 10-20 см. Естественно, что в клинической картине болезни на первое место выступают изменения печени.

Время, необходимое для развития метастаза, может быть различным. В одних случа-

ях метастазы появляются очень быстро, вслед за возникновением первичного узла, в других – они развиваются через 1-2 года. Возможны так называемые поздние латентные, или дремлющие, метастазы, которые возникают через много (7-10) лет после радикального удаления первичного узла опухоли. Такого рода метастазы особенно характерны для рака молочной железы.

Рецидивирование опухоли – появление ее на том месте, откуда она была удалена хирургическим путем или с помощью лучевой терапии. Опухоль развивается из отдельных опухолевых клеток, оставшихся в зоне опухолевого поля. Рецидивы опухоли иногда возникают из ближайших лимфогенных метастазов, которые не были удалены во время операции [3, 47, 48].

Влияние опухоли на организм может быть местным и общим. Местное влияние опухоли зависит от ее характера: доброкачественная опухоль лишь сдавливает окружающие ткани и соседние органы, злокачественная – разрушает их, приводя к тяжелым последствиям. Общее влияние на организм особенно характерно для злокачественных опухолей. Оно выражается в нарушениях обмена веществ, развитии кахексии. Так, при злокачественных опухолях происходит изменение активности ферментов в крови, уменьшение содержания белков и липидов, увеличение СОЭ, снижение числа эритроцитов в крови и ряд других отклонений от нормы [17, 49, 50].

Морфогенез опухолей

Морфогенез опухолей, или механизм их развития в морфологическом освещении, можно разделить на стадию предопухолевых изменений и стадию формирования и роста опухоли. Предопухолевые изменения являются обязательной стадией развития опухоли. Выявление таких изменений имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение. Оно позволяет выделять группы повышенного риска в отношении возможности развития опухоли того или иного органа, предупреждать возникновение опухоли и диагностировать ее как можно раньше [34, 47].

Среди предопухолевых морфологи выделяют так называемые фоновые изменения, проявляющиеся дистрофией и атрофией, ги-

перплазией и метаплазией. Эти изменения, ведущие к структурной перестройке органов и тканей, становятся основой для возникновения очагов гиперплазии и дисплазии, которые и рассматриваются как собственно предопухолевые. Наибольшее значение среди предопухолевых изменений в последнее время придают клеточной дисплазии, под которой понимают нарастание атипизма клеток в связи с нарушением координации между их пролиферацией и дифференцировкой. Выделяют несколько степеней дисплазии клеток, причем крайнюю степень ее трудно отграничить от опухоли [39, 47].

Исходя из того, что одни предраковые состояния обязательно переходят в рак, а другие – не переходят, их делят на облигатный и факультативный предрак. Облигатный предрак, т.е. предрак, обязательно завершающийся развитием злокачественного заболевания, чаще связан с наследственным предрасположением. Это врожденный полипоз толстой кишки, пигментная ксеродерма, нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена), нейробластома сетчатки и др. К факультативному предраку относят гиперпластически-диспластические процессы, а также некоторые дисэмбриоплазии.

Так называемый латентный период рака, т.е. период существования предрака до развития онкологии, для опухолей разной локализации отличается и исчисляется иногда многими годами (до 30-40 лет). Понятие «латентный период рака» применимо лишь к облигатному предраку.

Формирование опухоли, или переход предопухолевых изменений в опухоль, изучено недостаточно. На основании экспериментальных данных можно предположить следующую схему развития опухоли [11, 29, 46]:

1. Нарушение регенераторного процесса.
2. Предопухолевые изменения, характеризующиеся гиперплазией и дисплазией.
3. Возникающая стадийно малигнизация пролиферирующих клеток.
4. Возникновение опухолевого зачатка.
5. Прогрессия опухоли.

Гистогенез опухоли

Гистогенез опухоли – определение ее тканевого происхождения. Выяснение гистогенеза опухоли имеет большое практическое значение не только для правильной морфо-

логической диагностики опухоли, но и для выбора и назначения обоснованного лечения. Известно, что опухоли разного тканевого происхождения проявляют неодинаковую чувствительность к лучевой терапии и химическим препаратам. Гистогенез опухоли и гистологическая структура опухоли – понятия неравнозначные. По гистологической структуре опухоль может приближаться к той или иной ткани, хотя гистогенетически с этой тканью не связана. Это объясняется возможностью крайней изменчивости структуры клетки в онкогенезе, отражающей морфологическую катаплазию [1, 5, 13, 32, 50].

Гистогенез опухоли устанавливается с помощью морфологического изучения строения и сравнения клеток опухоли с различными этапами онтогенетического развития клеток органа или ткани, в которых развилась данная опухоль. В новообразованиях, построенных из дифференцированных клеток, гистогенез устанавливается сравнительно легко, так как сохраняется большое сходство опухолевых клеток с клетками ткани или органа, из которого опухоль возникает. В опухолях из недифференцированных клеток, потерявших сходство с клетками исходной ткани и органа, установить гистогенез очень трудно, а иногда невозможно. Поэтому существуют еще опухоли неустановленного гистогенеза, хотя число таких опухолей уменьшается благодаря использованию новых методов исследования: электронно-микроскопического, иммуногистохимического, гисто- и цитоферментохимического и, особенно, эксплантации тканей и тканевых структур. Было показано, что клетки организма при опухолевом превращении не утрачивают сложившихся в фило- и онтогенезе специфических свойств [4, 7, 33].

Обычно опухоль возникает в тех участках тканей и органов, где в ходе регенерации наиболее интенсивно идет размножение клеток – в так называемых пролиферативных центрах роста. Здесь встречаются менее дифференцированные клетки (клетки-предшественницы) и чаще появляются условия для развития клеточной дисплазии с последующей трансформацией в опухоль. Такие центры наблюдаются в периваскулярной ткани, в базальной зоне многослойного плоского эпителия, в криптах слизистых оболочек. Источником возникновения опухоли могут быть участки

метаплазии эпителия; появляющиеся при этом недифференцированные клетки подвергаются катаплазии. Иногда опухоль возникает из отщепившихся в эмбриогенезе тканевых зачатков, тканевых дистопий.

В зависимости от происхождения из дериватов различных зародышевых листков опухоли разделяются на эндо-, экто- и мезодермальные. Опухоли, состоящие из дериватов двух или трех зародышевых листков, называются смешанными и относятся к группе тератом и тератобластом. При возникновении опухолей сохраняется закон специфической производительности тканей, т.е. эпителиальная опухоль развивается только из эпителия, мышечная – из гладких или поперечнополосатых мышц, нервная – из различных клеток нервной системы, костная – из костной ткани и т.д. [36, 38].

Опухоли классифицируют исходя из их принадлежности к определенной ткани. По этому принципу выделяют 7 групп опухолей, в каждой из которых есть доброкачественные и злокачественные формы:

1. Эпителиальные опухоли без специфической локализации.
2. Опухоли экзо- и эндокринных желез и специфических эпителиальных покровов.
3. Мягкотканые опухоли.
4. Опухоли меланинообразующей ткани.
5. Опухоли нервной системы и оболочек мозга.
6. Гемобластомы.
7. Тератомы (дисэмбриональные опухоли).

Прогрессия опухолей

В 1969 г. Фулдс на основании данных экспериментальной онкологии создал теорию прогрессии опухолей. По этой теории опухоль рассматривается как образование, непрерывно прогрессирующее через качественно отличные стадии, под которыми подразумеваются наследуемые изменения необратимого характера одного или нескольких отчетливо проявляющихся признаков. Приобретение опухолевых свойств происходит стадийно, в результате смены одной популяции клеток другой популяцией путем отбора клеточных клонов или мутации опухолевых клеток [10, 16, 18, 44]. Так создается основа автономности клеток и их максимальной приспособленности к среде. По

теории прогрессии опухолей сроки прохождения стадий развития могут значительно варьировать, появляться независимо друг от друга и создавать различные комбинации признаков (независимая прогрессия различных признаков опухоли). Опухоли одного и того же типа не достигают конечного результата одним и тем же путем: одни опухоли приобретают свои окончательные свойства сразу (прямой путь), другие – пройдя ряд промежуточных стадий (непрямой путь) [37]. В ходе прогрессии, как правило, происходит отбор альтернативного пути развития, при этом становление опухоли в направлении прогрессии никогда нельзя считать завершенным.

Литература

1. Ермоленко, А. Е. Этиологическая классификация опухолей и механизмы канцерогенеза / А. Е. Ермоленко // Мат. морфология. Электрон. математика и медико-биол. журн. – 2012. – Т. 1, вып. 2. – Режим доступа: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-34-html/ermolenko/ermolenko.htm>. – Дата доступа: 25.12.2016.
2. Генетические факторы риска развития рака мочевого пузыря / В. Н. Павлов [и др.] // Эксперим. и клин. урология. – 2010. – № 2. – С. 25–31.
3. Вайшля, Н. А. Исследование корреляций экспрессии опухолеспецифического белка сурвивина и его природных ингибиторов SMAC и PML : дис. ... канд. биол. наук : 03.00.03 / Н. А. Вайшля. – М., 2009. – 100 с.
4. Harari, D. Molecular mechanisms underlying ErbB2/HER2 action in breast cancer / D. Harari, Y. Yarden // Oncogene. – 2000 Dec. – Vol. 19, N 53. – P. 6102–6114.
5. Молекулярные особенности почечно-клеточного рака: ранняя диагностика и перспективы терапии / О. В. Ковалева [и др.] // Успехи молекуляр. онкологии. – 2014. – № 2. – С. 36–43.
6. Промоторы со специфической активностью в раковых клетках при генной терапии меланомы / В. В. Плешкан [и др.] // Acta Naturae. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 14–23.
7. Уласов, И. В. Разработка аденовирусного генно-инженерного препарата для лечения глиобластомы в модельных системах : дис. ... д-ра биол. наук : 14.01.12 / И. В. Уласов. – М., 2015. – 255 с.
8. Экспрессия c-erbB-2 (HER2/neu) при раке желудка: клинико-морфологические особенности / А. С. Зенюков [и др.] // Сибир. онкол. журн. – 2011. – № 1. – С. 5–10.
9. Факторы прогноза при раке молочной железы / А. А. Божок [и др.] // Современ. онкология. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 49.
10. Биологически направленная (таргетная) терапия рака молочной железы / В. Ф. Семиглазов [и др.] // Рос. мед. журн. – 2007. – № 25. – С. 1912.
11. Выявление однонуклеотидных полиморфизмов (r160w, R151c, d294h) в гене рецептора меланокор-

- тина 1 (mc1r) биолюминесцентным анализом / Е. Е. Башмакова [и др.] // Молекуляр. биология. – 2015. – Т. 49, № 6. – С. 953–958.
12. Иванов, А. В. Общие черты в организации участков связывания рибосомного белка s26e на кодирующей его пре-мРНК и 18S рРНК / А. В. Иванов, А. А. Малыгин, Г. Г. Карпова // Молекуляр. биология. – 2014. – Т. 48, № 3. – С. 491–499.
13. Newman, D. J. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010 / D. J. Newman, G. M. Cragg // J. Nat. Prod. – 2012 Mar. – Vol. 75, N 3. – P. 311–335.
14. Oleanolic acid and its synthetic derivatives for the prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical evidence / M. K. Shanmugam [et al.] // Cancer Lett. – 2014 May. – Vol. 346, N 2. – P. 206–216.
15. Anti-viral effects of urosolic acid on guinea pig cytomegalovirus in vitro / J. Zhao [et al.] // J. Huazhong. Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. – 2012 Dec. – Vol. 32, N 6. – P. 883–887.
16. Interferon, ribavirin, 6-azauridine and glycyrrhizin: antiviral compounds active against pathogenic flaviviruses / J. M. Crance [et al.] // Antiviral Res. – 2003 Mar. – Vol. 58, N 1. – P. 73–79.
17. Inhibition of human enterovirus 71 replication by pentacyclic triterpenes and their novel synthetic derivative / C. Zhao [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 2014. – Vol. 62, N 8. – P. 764–771.
18. Glycyrrhizin exerts antioxidative effects in H5N1 influenza A virus-infected cells and inhibits virus replication and pro-inflammatory gene expression / M. Michaelis [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, N 5. – P. e19705.
19. Anti-hepatocellular carcinoma activity using human HepG2 cells and hepatotoxicity of 6-substituted methyl 3-aminothieno[3,2-b]pyridine-2-carboxylate derivatives: in vitro evaluation, cell cycle analysis and QSAR studies / R. M. Abreu [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2011 Dec. – Vol. 46, N 12. – P. 5800–5806.
20. Analysis of gene expression profiles in HeLa cells in response to overexpression or siRNA-mediated depletion of NASP / O. M. Alekseev [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2009 May. – Vol. 7. – P. 45.
21. Arnold, C. N. Role of hMLH1 promoter hypermethylation in drug resistance to 5-fluorouracil in colorectal cancer cell lines / C. N. Arnold, A. Goel, C. R. Boland // Int. J. Cancer. – 2003 Aug. – Vol. 106, N 1. – P. 66–73.
22. Brooks, G. F. Herpesviruses / G. F. Brooks, J. S. Butel, S. A. Morse // Medical Microbiology / G. F. Brooks [et al.]. – New York : McGraw-Hill, 2007. – P. 429–453.
23. Breast cancer cell lines: friend or foe? / S. E. Burdall [et al.] // Breast. Cancer. Res. – 2003. – Vol. 5, N 2. – P. 89–95.
24. Gene expression profiling of HeLa cells in G1 or G2 phases / M. A. Chaudhry [et al.] // Oncogene. – 2002 Mar. – Vol. 21, N 12. – P. 1934–1942.
25. Cytotoxicity of 2,3-dichloro-5,8-dimethoxy-1,4-naphthoquinone in androgen-dependent and-independent prostate cancer cell lines / R. L. Copeland [et al.] // Anticancer Res. – 2007 May-Jun. – Vol. 27, N 3B. – P. 1537–1546.
26. Draganov, M. McCoy and McCoy-Plovdiv cell lines in experimental and diagnostic practice – past, present and perspectives / M. Draganov, M. Murdjeva, T. Michailova-Topalska // J. Cult. Collect. – 2005. – Vol. 4, N 1. – P. 3–16.
27. Molecular characterization of permanent cell lines from primary, metastatic and recurrent malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) with underlying neurofibromatosis-1 / Y. Fang [et al.] // Anticancer Res. – 2009 Apr. – Vol. 29, N 4. – P. 1255–1262.
28. Clustering phenotype populations by genome-wide RNAi and multiparametric imaging / F. Fuchs [et al.] // Mol. Syst. Biol. – 2010 Jun. – Vol. 6. – P. 370.
29. Lung cancer cell lines as tools for biomedical discovery and research / A. F. Gazdar [et al.] // J. Natl. Cancer. Inst. – 2010 Sep. – Vol. 102, N 17. – P. 1310–1321.
30. Histone deacetylase activity modulates alternative splicing / J. Hnilicová [et al.] // PLoS One. – 2010 Feb. – Vol. 6, N 2. – P. e16727.
31. Аничков, Н. М. Учение об апоптозе на современном этапе / Н. М. Аничков // Учен. зап. СПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 1999. – Вып. 4. – С. 31–40.
32. Williams, G. M. Mechanisms of chemical carcinogenesis and application in human cancer risk assessment / G. M. Williams // Toxicol. – 2001 Sep. – Vol. 166, N 1/2. – P. 3–10.
33. Аничков, Н. М. Биологические и клинко-морфологические аспекты учения о метастазировании злокачественных опухолей / Н. М. Аничков // Мед. академ. журн. – 2003. – № 1. – С. 3–13.
34. Аничков, Н. М. О морфологии и классификации опухолеподобных и раковых поражений предстательной железы / Н. М. Аничков, Н. А. Плотникова // Арх. патологии. – 2001. – № 5. – С. 44–50.
35. Gastric adenocarcinoma pathomorphology and molecular pathology / M. Werner [et al.] // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2001 Apr. – Vol. 127, N 4. – P. 207–216.
36. Little, J. B. Radiation carcinogenesis / J. B. Little // Carcinogenesis. – 2000 Mar. – Vol. 21, N 3. – P. 397–404.
37. Webb, C. P. Genes that regulate metastases and angiogenesis / C. P. Webb, G. F. Vande Woude // J. Neuro-Oncol. – 2000. – Vol. 50, N 1/2. – P. 71–87.
38. Новик, А. А. Генетика в клинической медицине / А. А. Новик, Т. А. Камилова, В. Н. Цыган. – СПб. : ВМедА, 2001. – 219 с.
39. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека : руководство в 2 т. / под ред. Н. А. Краевского, А. В. Смольяникова, Д. С. Саркисова. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1993.
40. Худолей, В. В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия / В. В. Худолей. – СПб. : НИИ Химии СПбГУ, 1999. – 419 с.
41. Hereditary breast cancer: a review / B. Arver [et al.] // Semin. Cancer Biol. – 2000 Aug. – Vol. 10, N 4. – P. 271–288.
42. Bertram, J. S. The molecular biology of cancer / J. S. Bertram // Mol. Aspects Med. – 2001 Dec. – Vol. 21, N 6. – P. 167–223.
43. Berx, G. The-cadherin/catenin complex: an important gatekeeper in breast cancer tumorigenesis and malignant progression / G. Berx, F. Van Roy // Breast Cancer Res. – 2001. – Vol. 3, N 5. – P. 289–293.
44. Billings, C. G. Asbestos exposure, lung cancer and asbestosis / C. G. Billings, P. Howard // Monaldi Arch.

- Chest. Dis. – 2000 Apr. – Vol. 55, N 2. – P. 51–162.
45. Butel, J. S. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease / J. S. Butel // Carcinogenesis. – 2000. – Vol. 21, N 3. – P. 405–426.
 46. E-cadherin and alpha-catenin expression during tumor progression of cervical carcinoma / F. Carico [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2001 Feb. – Vol. 80, N 2. – P. 156–161.
 47. Demons, M. Estrogen and the risk of breast cancer / M. Demons, P. Goss // N. Engl. J. Med. – 2001 Jan. – Vol. 344, N 4. – P. 276–285.
 48. Fong, K. M. Molecular pathogenesis of lung cancer / K. M. Fong, Y. Sekido, J. D. Minna // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1999 Dec. – Vol. 118, N 6. – P. 1136–1152.
 49. Haber, D. Roads leading to breast cancer / D. Haber // N. Engl. J. Med. – 2000 Nov. – Vol. 343, N 21. – P. 1566–1568.
 50. Hanahan, D. The hallmarks of cancer / D. Hanahan, R. A. Weinberg // Cell. – 2000 Jan. – Vol. 100, N 1. – P. 57–70.

Поступила 02.11.2016 г.

Принята в печать 09.12.2016 г.

References

1. Ermolenko AE. Etiological classification of tumors and mechanisms of a carcinogenesis. Mat Morfologiya Elektron Matematika Mediko-Biol Zhurn. 2012;1;(vyp 2). Rezhim dostupa: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-34-html/ermolenko/ermolenko.htm>. Data dostupa: 25.12.2016. (In Russ.)
2. Pavlov VN, Izmaylov AA, Viktorova TV, Izmaylova SM, Galimzyanov VZ, Akhmadishina LZ. Genetic risk factors of development of cancer of bladder. Eksperim Klin Urologiya. 2010;(2):25-31. (In Russ.)
3. Vayshlya NA. The study of correlations of expression of a tumor protein survivin and its natural inhibitor SMAC and PML: dis ... kand biol nauk: 03.00.03. Moscow, RF; 2009. 100 p. (In Russ.)
4. Harari D, Yarden Y. Molecular mechanisms underlying ErbB2/HER2 action in breast cancer. Oncogene. 2000 Dec;19(53):6102-14.
5. Kovaleva OV, Nazarova OR, Matveev VB, Grachev AN. Molecular characteristics of renal cell carcinoma: early diagnosis and therapy prospects. Uspekhi Molekular Onkologii. 2014;(2):36-43. (In Russ.)
6. Pleshkan VV, Alekseenko IV, Zinov'yeva M V, Vinogradova TV, Sverdlov ED. Promoters with specific activity in the cancer cells in gene therapy of melanoma. Acta Naturae. 2011;3(2):14-23. (In Russ.)
7. Ulasov IV. The development of adenovirus genetically engineered drug for the treatment of glioblastoma in model systems: dis ... d-ra biol nauk: 14.01.12. Moscow, RF; 2015. 255 p. (In Russ.)
8. Zenyukov AS, Borovskaya TF, Stilidi IS, Nikulin MP, Kurpas EK, Zenyukova TV, et al. The expression of c-erbB-2 (HER2/neu) in cancer of the stomach: clinico-morphological features. Sibir Onkol Zhurn. 2011;(1):5-10. (In Russ.)
9. Bozhok AA, Semiglazov VF, Semiglazov VV, Arzumanov AS, Kletsel AE. Forecast factors at a breast cancer. Sovremen Onkologiya. 2005;7(1):49. (In Russ.)
10. Semiglazov VF, Ivanov VG, Semiglazov VV, Krivorotko PV, Malodusheva AA, Kolarkova VV, Shamina EA, Kochetova IA. Biologically referred (targetny) therapy of a breast cancer. Ros Med Zhurn. 2007;(25):1912. (In Russ.)
11. Bashmakova EE, Krasitskaya VV, Bondar' AA, Frank LA. Identification of single-nucleotide polymorphisms (r160w, R151c, d294h) in the gene melanocortin receptor 1 (mc1r) bioluminescent analysis. Molekular Biologiya. 2015;49(6):953-8. doi: 10.7868/S0026898415050031 (In Russ.)
12. Ivanov AV, Malygin AA, Karpova GG. Common features in the organization of binding site ribosomal protein s26e on the coding of its pre-mRNA and 18S rRNA. Molekular Biologiya. 2014;48(3):491-9. (In Russ.)
13. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. J Nat Prod. 2012 Mar;75(3):311-35. doi: 10.1021/np200906s
14. Shanmugam MK, Dai X, Kumar AP, Tan BK, Sethi G, Bishayee A. Oleanolic acid and its synthetic derivatives for the prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical evidence. Cancer Lett. 2014 May;346(2):206-16. doi: 10.1016/j.canlet.2014.01.016
15. Zhao J, Chen J, Liu T, Fang J, Wan J, Zhao J, et al. Anti-viral effects of urosolic acid on guinea pig cytomegalovirus in vitro. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2012 Dec;32(6):883-7. doi: 10.1007/s11596-012-1052-0
16. Crance JM, Scaramozzino N, Jouan A, Garin D. Interferon, ribavirin, 6-azauridine and glycyrrhizin: antiviral compounds active against pathogenic flaviviruses. Antiviral Res. 2003 Mar;58(1):73-9.
17. Zhao CH, Xu J, Zhang YQ, Zhao LX, Feng B. Inhibition of human enterovirus 71 replication by pentacyclic triterpenes and their novel synthetic derivative. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2014;62(8):764-71.
18. Michaelis M, Geiler J, Naczek P, Sithisarn P, Leutz A, Doerr HW, et al. Glycyrrhizin exerts antioxidative effects in H5N1 influenza A virus-infected cells and inhibits virus replication and pro-inflammatory gene expression. PLoS One. 2011;6(5):e19705. doi: 10.1371/journal.pone.0019705
19. Abreu RM, Ferreira IC, Calhelha RC, Lima RT, Vasconcelos MH, Adegas F, et al. Anti-hepatocellular carcinoma activity using human HepG2 cells and hepatotoxicity of 6-substituted methyl 3-aminothieno[3,2-b]pyridine-2-carboxylate derivatives: in vitro evaluation, cell cycle analysis and QSAR studies. Eur J Med Chem. 2011 Dec;46(12):5800-6. doi: 10.1016/j.ejmech.2011.09.029
20. Alekseev OM, Richardson RT, Alekseev O, O'Rand MG. Analysis of gene expression profiles in HeLa cells in response to overexpression or siRNA-mediated depletion of NASP. Reprod Biol Endocrinol. 2009 May;7:45. doi: 10.1186/1477-7827-7-45
21. Arnold CN, Goel A, Boland CR. Role of hMLH1

- promoter hypermethylation in drug resistance to 5-fluorouracil in colorectal cancer cell lines. *Int J Cancer*. 2003 Aug;106(1):66-73.
22. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Herpesviruses. In: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA. *Medical Microbiology*. New York: McGraw-Hill; 2007. P. 429-53.
 23. Burdall SE, Hanby AM, Lansdown MR, Speirs V. Breast cancer cell lines: friend or foe? *Breast Cancer Res*. 2003;5(2):89-95.
 24. Chaudhry MA, Chodosh LA, McKenna WG, Muschel RJ. Gene expression profiling of HeLa cells in G1 or G2 phases. *Oncogene*. 2002 Mar;21(12):1934-42. doi: 10.1038/sj.onc.1205264
 25. Copeland RL Jr, Das JR, Bakare O, Enwerem NM, Berhe S, Hillaire K, et al. Cytotoxicity of 2,3-dichloro-5,8-dimethoxy-1,4-naphthoquinone in androgen-dependent and-independent prostate cancer cell lines. *Anticancer Res*. 2007 May-Jun;27(3B):1537-46.
 26. Draganov M, Murdjeva M, Michailova-Topalska T. McCoy and McCoy-Plovdiv cell lines in experimental and diagnostic practice – past, present and perspectives. *J Cult Collect*. 2005;4(1):3-16.
 27. Fang Y, Elahi A, Denley RC, Rao PH, Brennan MF, Jhanwar SC. Molecular characterization of permanent cell lines from primary, metastatic and recurrent malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) with underlying neurofibromatosis-1. *Anticancer Res*. 2009 Apr;29(4):1255-62.
 28. Fuchs F, Pau G, Kranz D, Sklyar O, Budjan C, Steinbrink S, et al. Clustering phenotype populations by genome-wide RNAi and multiparametric imaging. *Mol Syst Biol*. 2010 Jun;6:370. doi: 10.1038/msb.2010.25
 29. Gazdar AF, Girard L, Lockwood WW, Lam WL, Minna JD. Lung cancer cell lines as tools for biomedical discovery and research. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Sep;102(17):1310-21. doi: 10.1093/jnci/djq279
 30. Hnilicová J, Hozeifí S, Dušková E, Icha J, Tománková T, Staněk D. Histone deacetylase activity modulates alternative splicing. *PLoS One*. 2011 Feb;6(2):e16727. doi: 10.1371/journal.pone.0016727
 31. Anichkov NM. The doctrine of apoptosis at the present stage. *Uchen Zap SPb GMU im akad IP Pavlova*. 1999;(Vyp 4):31-40. (In Russ.)
 32. Williams GM. Mechanisms of chemical carcinogenesis and application in human cancer risk assessment. *Toxicology*. 2001 Sep;166(1-2):3-10.
 33. Anichkov NM. Biological and morphological aspects of the doctrine of metastasis of malignant tumors. *Med Akadem Zhurn*. 2003;(1):3-13. (In Russ.)
 34. Anichkov NM, Plotnikova NA. On the morphology and classification of the tumor and cancerous lesions of the prostate. *Arkh Patologii*. 2001;(5):44-50. (In Russ.)
 35. Werner M, Becker KF, Keller G, Höfler H. Gastric adenocarcinoma pathomorphology and molecular pathology. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001 Apr;127(4):207-16.
 36. Little JB. Radiation carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2000 Mar;21(3):397-404.
 37. Webb CP, Vande Woude GF. Genes that regulate metastases and angiogenesis. *J Neuro-Oncol*. 2000;50(1-2):71-87. doi: 10.1023/A:1006466605356
 38. Novik AA, Kamilova TA, Tsygan VN. Genetics in clinical medicine. Saint Petersburg, RF: VMedA; 2001. 219 p. (In Russ.)
 39. Kraevskiy NA, Smol'yannikov AV, Sarkisov DS, red. *Pathoanatomical diagnosis of human tumors: rukovodstvo v 2 t. 4-e izd pererab i dop*. Moscow, RF: Meditsina; 1993. (In Russ.)
 40. Khudoley VV VV. Carcinogens: characteristics, patterns, action mechanisms. Saint Petersburg, RF: NII Khimii SPbGU; 1999. 419 p. (In Russ.)
 41. Arver B, Du Q, Chen J, Luo L, Lindblom A. Hereditary breast cancer: a review. *Semin Cancer Biol*. 2000 Aug;10(4):271-88. doi: 10.1006/scbi.2000.0325
 42. Bertram JS. The molecular biology of cancer. *Mol Aspects Med*. 2000 Dec;21(6):167-223.
 43. Berx G, Van Roy F. The-cadherin/catenin complex: an important gatekeeper in breast cancer tumorigenesis and malignant progression. *Breast Cancer Res*. 2001;3(5):289-93.
 44. Billings CG, Howard P. Asbestos exposure, lung cancer and asbestosis. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2000 Apr;55(2):151-6.
 45. Butel JS. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis*. 2000 Mar;21(3):405-26.
 46. Carico E, Atlante M, Bucci B, Nofroni I, Vecchione A. E-cadherin and alpha-catenin expression during tumor progression of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2001 Feb;80(2):156-61.
 47. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2001 Jan;344(4):276-85.
 48. Fong KM, Sekido Y, Minna JD. Molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Dec;118(6):1136-52. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223(99)70121-2
 49. Haber D. Roads leading to breast cancer. *N Engl J Med*. 2000 Nov;343(21):1566-8. doi: 10.1056/NEJM200011233432111
 50. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan;100(1):57-70.

Submitted 02.11.2016

Accepted 09.12.2016

Сведения об авторах:

Побяржин В.В. – к.б.н., доцент, докторант кафедры инфекционных болезней, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

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

Семенов В.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;
Дмитраченко Т.И. – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;
Шляхтунов Е.А. – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК и ПК, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Pobyarzhin V. V. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, doctoral candidate of the Chair of Infectious Diseases, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

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

Semenov V. M. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Infectious Diseases, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Dmitrachenko T. I. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Infectious Diseases, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Shlyakhtunov E. A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Oncology with the courses of Radiation Diagnosing & Radiation Therapy of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, кафедра инфекционных болезней. E-mail: tulovo22@rambler.ru – Побяржин Вячеслав Войтехович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Infectious Diseases. E-mail: tulovo22@rambler.ru – Pobyarzhin Vyacheslav V.

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТРЕСС-ПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГОРОДЕЦКАЯ И.В., ГУСАКОВА Е.А., ЕВДОКИМОВА О.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №6. – С. 41-53.

PERIPHERAL MECHANISMS OF THE STRESS-PROTECTIVE EFFECT OF IODINE- CONTAINING THYROID HORMONES

GORODETSKAYA I.V., GUSAKOVA E.A., EVDOKIMOVA O.V.

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

Vestnik VGMU. 2016;15(6):41-53.

Резюме.

В опытах на 240 половозрелых беспородных белых крысах-самцах массой 200-250 г изучено влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на активность трипсиноподобных протеолитических ферментов в печени и крови и экспрессию генов раннего ответа в миокарде при стрессе. Эмоциональный стресс, характеризующийся изменением сывороточного уровня гормонов щитовидной железы, вызывает повышение активности трипсиноподобных протеиназ и стимулирует экспрессию генов *c-fos* и *c-jun*. Введение мерказолила (25 мг/кг в 1% крахмальном клейстере в течение 20 дней), определяющее снижение сывороточной концентрации йодсодержащих тиреоидных гормонов при стрессе, провоцирует более выраженную, чем у эутиреоидных животных, активацию протеолиза в печени и крови и «выключает» ответ генов *c-fos* и *c-jun* в миокарде. L-тироксин, вводимый в дозах, условно названных малыми (1,5-3 мкг/кг в 1% крахмальном клейстере в течение 28 дней), ограничивает изменение сывороточного уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы, возрастание активности трипсиноподобных протеиназ и способствует большей стимуляции экспрессии генов раннего ответа в условиях стресса. Между сывороточной концентрацией йодсодержащих тиреоидных гормонов, с одной стороны, и трипсиноподобной активностью в печени и крови, экспрессией генов *c-fos* и *c-jun* в миокарде, с другой, обнаружена сильная корреляционная связь. Полученные результаты устанавливают новые локальные механизмы антистрессорного эффекта йодсодержащих гормонов щитовидной железы – минимизацию лизосомальной дисфункции и стимуляцию экспрессии генов раннего ответа.

Ключевые слова: йодсодержащие тиреоидные гормоны, трипсиноподобные протеолитические ферменты, ранние гены, стресс.

Abstract.

In experiments on 240 adult mongrel white male rats weighing 200-250 g the effect of iodine-containing thyroid hormones on the trypsin-like proteolytic enzyme activity in the liver and the blood and on the expression of the early response genes in the myocardium under stress has been studied. Emotional stress, characterized by changes in the blood serum levels of thyroid hormones, causes the increase in the activity of trypsin-like proteinases and stimulates the expression of the *c-fos* and *c-jun* genes. The administration of mercazolil (25 mg / kg in 1% starch paste during 20 days), accompanied by a decrease in serum concentration of iodine-containing thyroid hormones under stress, provokes a more pronounced in comparison with euthyroid animals activation of proteolysis in the liver and the blood and «switches off» the response of *c-fos* and *c-jun* genes in the myocardium. L-thyroxin, administered at doses provisionally called small (1,5-3 µg / kg in 1% starch paste during 28 days), limits the

change in serum levels of iodine-containing thyroid hormones, the increase of trypsin-like proteinases activity and promotes a greater stimulation of early response genes expression under stress. There is a strong correlation between the serum level of iodine-containing thyroid hormones on the one hand, and trypsin-like activity in the liver and the blood, the expression of c-fos and c-jun genes in the myocardium, on the other hand. The obtained results demonstrate the new local mechanisms of the antistress effect of iodine-containing thyroid hormones – the minimization of lysosomal dysfunction and stimulation of the early response genes expression.

Key words: iodine-containing thyroid hormones, trypsin-like proteolytic enzymes, early genes, stress.

Вызывая нарушение функционирования всех систем, стресс приводит к снижению устойчивости организма и появлению так называемых «болезней цивилизации» [1]. Последние определяют рост нетрудоспособности и смертности населения экономически развитых стран [2]. Поэтому, несмотря на огромное количество исследований в области стресса, эта проблема до сих пор остается актуальной, а дальнейшее изучение механизмов развития и факторов, предупреждающих или лимитирующих реализацию стресс-реакции, является важной проблемой физиологии и медицины.

Одним из звеньев возникновения стрессорных повреждений является стимуляция протеолиза [3]. В норме протеолитические ферменты участвуют в реализации всех биологических процессов [4]. Однако при действии стрессоров они из фактора регуляции превращаются в фактор повреждения [5].

Известно, что важное значение в защите клеток от стресс-индуцированного повреждения имеют гены раннего ответа (early response genes) [6] путем запуска синтеза клеточных белков, обладающих стресс-протекторными свойствами. В связи с этим, направленная коррекция экспрессии генов раннего ответа позволит повлиять на «судьбу» клетки.

С другой стороны, установлено, что одним из значимых факторов антистресс-системы организма, ограничивающих деятельность стресс-системы на всех уровнях ее организации, являются йодсодержащие тиреоидные гормоны (ЙТГ). Они повышают резистентность организма к действию различных стрессоров – теплового [7], холодового [8], гипоксического [9], геморрагического [10], нейрогенного и радиационного [11], хронического психоэмоционального (краудинг-стресс) [12].

Доказано, что антистрессорный эффект ЙТГ связан со стимуляцией ими локальных стресс-лимитирующих систем – белков теплового шока [13], антиоксидантных ферментов

[14], простагландинов [15]. Однако их влияние на систему протеолиза и экспрессию генов раннего реагирования при стрессе до сих пор не изучено.

Цель работы – установить новые механизмы периферического защитного действия йодсодержащих тиреоидных гормонов при стрессе, связанные с их влиянием на активность протеолитических ферментов и экспрессию генов раннего ответа.

Материал и методы

Опыты поставлены на 240 половозрелых беспородных белых крысах-самцах массой 200-250 г в осенне-зимний период. В опыт брали только здоровых крыс – подвижных, с чистым гладким шерстяным покровом. При содержании животных и при проведении экспериментов с ними соблюдались принципы Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным и международные правила «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals». Для изменения тиреоидного статуса внутрижелудочно в 1% крахмальном клейстере вводили, с одной стороны, мерказолил (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) в дозе 25 мг/кг массы тела в течение 20 суток, с другой – L-тироксин (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия) в дозах, условно названных малыми, – от 1,5 до 3,0 мкг/кг массы тела в течение 28 суток. Контрольные крысы, как и подвергнутые затем стрессу без применения препаратов, получали 1% крахмальный клейстер в течение такого же срока. Забой животных осуществляли путем декапитации под уретановым наркозом (1 г/кг массы тела). Все эксперименты проводили утром, в одно и то же время. Концентрацию ЙТГ (общих трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4), их свободных фракций ($T_{3св}$ и $T_{4св}$) и ТТГ в крови определяли радиоиммунологически с помощью наборов реактивов РИА-

T₃-СТ, РИА-T₄-СТ, ИРМА-ТТГ-СТ (Институт биоорганической химии НАН Беларуси), RIA FT3, RIA FT4 (IMMUNOTECH, A Beckman Coulter Company, Чехия).

Для изучения влияния ЙТГ на активность трипсиноподобных протеолитических ферментов в условиях стресса в качестве стрессора использовали «свободное плавание крыс в клетке» (СПК), индуцирующее стрессорную патологию преимущественно эмоциогенного характера: животные по 5 особей плавали в течение 1 часа в стандартной пластиковой клетке (50×30×20 см), заполненной водой (22°C) на высоту 15 см и закрытой сверху сеткой [16]. Крыс забирали в эксперимент через 1 час (стадия тревоги стресс-реакции), 48 часов (стадия устойчивости) и после стрессирования по 1 часу в течение 10 суток (стадия истощения). Трипсиноподобную активность (ТпА) в печени и крови крыс определяли спектрофотометрически по скорости расщепления N-α-бензоил-D,L-аргинин-паранитроанилида по И.Ю. Карягиной и др. [17].

Для определения значимости ЙТГ в экспрессии генов раннего ответа c-fos и c-jun в миокарде при стрессе использовали СПК по вышеописанной методике в течение 30 минут. Выбор данных представителей семейства генов раннего ответа был основан на том, что они вовлечены в ряд стресс-индуцированных каскадов передачи сигналов и поэтому представляют собой «удобную» модель для изучения изменения экспрессии генов, вызванного действием стрессоров [18]. Животные подвергались декапитации сразу после окончания СПК, т.к. известно, что в ответ на действие стрессоров возрастание уровня мРНК указанных генов происходит незамедлительно, постепенно нарастает, достигая максимума на 30 минуте, после чего постепенно угасает, т.к. в работу включаются гены промежуточного и позднего ответа [19]. Оценку количества мРНК исследуемых генов в миокарде проводили методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием системы для ПЦР-амплификации «CFX-96» (Bio-Rad, США). В качестве гена-нормализатора использовали BMP4 (bone morphogenetic protein 4 gene), показывающий стабильный уровень экспрессии в сердце при воздействии различных факторов. Количественную оценку экспрессии ге-

нов c-fos и c-jun проводили с использованием значений пороговых циклов Ct (Ct (threshold cycle) – пороговый цикл (номер цикла, на котором график флюоресценции пересекает базовую линию) с помощью пакета программ «CFX Manager Software» (Bio-Rad, США). Уровень мРНК c-fos и c-jun в миокарде в контрольной группе животных принимали за 1.

Статистическую обработку результатов проводили с применением программы «STATISTICA 6.0» (StatSoft inc.), лицензия № 10996172. При межгрупповом сравнении использовали непараметрический критерий Манна-Уитни для попарного сравнения групп. Для определения силы и характера связи между двумя количественными параметрами рассчитывали коэффициент линейной корреляции Пирсона (r). Критическим уровнем значимости был принят $p < 0,05$.

Результаты

Влияние йодсодержащих гормонов на активность протеолитических ферментов при стрессе.

Через 1 час после СПК концентрация ЙТГ в крови повышалась на 26-64% ($p < 0,01$). В ответ на это содержание ТТГ снижалось – на 66% ($p < 0,01$) (табл. 1).

ТпА в печени увеличивалась на 23% ($p < 0,01$), в крови она повышалась в несколько большей степени – на 33% ($p < 0,01$) (табл. 2). ТпА в печени прямо коррелировала с сывороточным уровнем Т₃ ($r = 0,87$, $p < 0,001$).

Через 48 часов после СПК сывороточный уровень ЙТГ и ТТГ возвращался к исходной величине ($p > 0,05$). ТпА в крови нормализовалась, в печени превышала ее значение в контроле лишь на 8% ($p < 0,05$).

После 10 дней СПК по 1 часу в отличие от предшествующих стадий происходило снижение сывороточного уровня ЙТГ (на 20-35%, $p < 0,01$) и возрастание концентрации ТТГ – на 161% ($p < 0,01$). В этот период наблюдалось существенное повышение активности трипсиноподобных протеолитических ферментов: в печени – на 38% ($p < 0,01$) (r с уровнем Т₃ св -0,80 ($p < 0,001$), Т₄ св -0,77 ($p < 0,01$)), в крови – на 52% ($p < 0,01$) (r с уровнем Т₃ -0,82 ($p < 0,001$), Т₄ и Т₄ св -0,81 ($p < 0,001$) и -0,75 ($p < 0,01$)).

Введение мерказолила вызывало уменьшение сывороточных уровней ЙТГ на 18-31%

Таблица 1 – Изменение сывороточного уровня ЙТГ и ТТГ у крыс с интактным и измененным тиреоидным статусом в условиях стресса

Группа животных	T ₃ , нмоль/л	T ₄ , нмоль/л	T ₃ св., пмоль/л	T ₄ св., пмоль/л	ТТГ, мМЕ/л
1. Контроль (n=7)	1,608 (1,577; 1,652)	70,162 (61,862; 72,161)	4,050 (3,701; 4,425)	13,902 (13,294; 15,071)	0,196 (0,172; 0,245)
2. Стадия тревоги (n=7)	2,029 (1,992; 2,125)	90,040 (87,368; 90,713)	6,640 (6,098; 7,057)	21,378 (18,822; 22,765)	0,066 (0,063; 0,068)
p 1-2	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
3. Стадия устойчивости (n=7)	1,639 (1,592; 1,695)	68,938 (61,946; 73,294)	3,747 (3,581; 4,057)	13,746 (13,087; 14,836)	0,182 (0,176; 0,248)
p 1-3	p>0,05	p>0,05	p<0,01	p>0,05	p>0,05
p 2-3	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
4. Стадия истощения (n=7)	1,294 (1,184; 1,352)	52,997 (52,02; 53,993)	2,945 (2,537; 3,073)	9,028 (8,454; 9,231)	0,511 (0,487; 0,527)
p 1-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 2-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 3-4	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
5. Мерказолил (n=7)	1,261 (1,196; 1,324)	57,872 (55,682; 59,743)	2,807 (2,716; 2,815)	10,096 (10,008; 10,25)	0,370 (0,345; 0,38)
p 1-5	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
6. Мерказолил + стадия тревоги (n=7)	1,055 (0,993; 1,099)	50,034 (49,873; 50,553)	2,245 (2,178; 2,281)	7,258 (7,052; 7,754)	0,129 (0,111; 0,132)
p 5-6	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p<0,01	p<0,01
p 1-6	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 2-6	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
7. Мерказолил + стадия устойчивости (n=7)	1,089 (1,058; 1,106)	52,568 (52,178; 52,925)	2,358 (2,328; 2,399)	7,81 (7,339; 7,887)	0,116 (0,111; 0,128)
p 5-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 1-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 3-7	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
8. Мерказолил + стадия истощения (n=7)	0,970 (0,884; 0,992)	34,604 (33,874; 35,656)	2,025 (1,996; 2,083)	4,261 (4,042; 4,925)	0,097 (0,094; 0,101)
p 5-8	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 1-8	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 4-8	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
9. L-тироксин (n=7)	1,624 (1,596; 1,675)	68,034 (62,897; 73,741)	3,872 (3,558; 4,218)	14,212 (13,377; 15,323)	0,185 (0,153; 0,253)
p 1-9	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
10. L-тироксин + стадия тревоги (n=7)	1,878 (1,852; 1,924)	81,733 (80,307; 83,113)	5,475 (4,892; 5,514)	17,979 (17,375; 18,258)	0,084 (0,075; 0,088)
p 9-10	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 1-10	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 2-10	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
11. L-тироксин + стадия устойчивости (n=7)	1,601 (1,57; 1,718)	70,615 (61,632; 71,796)	4,062 (3,640; 4,288)	13,881 (13,313; 15,440)	0,18 (0,159; 0,265)
p 9-11	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p 1-11	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p 3-11	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
12. L-тироксин + стадия истощения (n=7)	1,416 (1,391; 1,475)	57,171 (55,213; 59,622)	3,452 (3,436; 3,473)	10,294 (9,969; 10,496)	0,436 (0,411; 0,459)
p 9-12	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 1-12	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01
p 4-12	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01

Примечание (здесь и в таблицах 2-4): p – обозначение достоверности различий; n – количество животных в группе; результаты представлены в виде Me (LQ; UQ) (Me – медиана, (LQ; UQ) – интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ)).

Таблица 2 – Влияние изменения тиреоидного статуса на трипсиноподобную активность в печени и крови крыс при стрессе

Группа животных	ТпА в печени, нмоль/ч·мг белка	ТпА в крови, нмоль/с·л
1. Контроль (n=7)	50,071 (48,048; 52,645)	31,353 (23,398; 35,565)
2. Стадия тревоги (n=7)	61,577 (56,127; 64,046)	41,648 (38,373; 43,988)
p 1-2	p<0,01	p<0,01
3. Стадия устойчивости (n=7)	54,061 (52,064; 57,364)	30,885 (27,610; 32,289)
p 1-3	p<0,05	p>0,05
p 2-3	p<0,05	p<0,01
4. Стадия истощения (n=7)	68,966 (65,076; 74,066)	47,732 (44,924; 54,751)
p 1-4	p<0,01	p<0,01
p 2-4	p<0,01	p<0,05
p 3-4	p<0,01	p<0,01
5. Мерказолил (n=7)	44,309 (39,032; 48,200)	23,866 (19,186; 26,206)
p 1-5	p<0,05	p<0,05
6. Мерказолил +стадия тревоги (n=7)	64,337 (62,95; 69,183)	44,456 (43,052; 51,008)
p 5-6	p<0,01	p<0,01
p 1-6	p<0,01	p<0,01
p 2-6	p<0,05	p<0,05
7. Мерказолил +стадия устойчивости (n=7)	60,186 (58,387; 63,023)	41,180 (39,309; 43,988)
p 5-7	p<0,01	p<0,01
p 1-7	p<0,01	p<0,01
p 3-7	p<0,01	p<0,01
8. Мерказолил +стадия истощения (n=7)	78,321 (73,910; 79,128)	58,027 (54,283; 61,303)
p 5-8	p<0,01	p<0,01
p 1-8	p<0,01	p<0,01
p 4-8	p<0,05	p<0,05
9. L-тироксин (n=7)	51,442 (49,073; 55,018)	27,142 (24,802; 33,225)
p 1-9	p>0,05	p>0,05
10. L-тироксин +стадия тревоги (n=7)	55,293 (52,174; 57,069)	36,501 (35,565; 36,969)
p 9-10	p<0,05	p<0,01
p 1-10	p<0,05	p<0,05
p 2-10	p<0,05	p<0,01
11. L-тироксин +стадия устойчивости (n=7)	50,306 (49,130; 52,938)	29,949 (25,738; 31,821)
p 9-11	p>0,05	p>0,05
p 1-11	p>0,05	p>0,05
p 3-11	p<0,05	p>0,05
12. L-тироксин + стадия истощения (n=7)	60,825 (56,982; 63,688)	40,245 (37,437; 42,584)
p 9-12	p<0,01	p<0,01
p 1-12	p<0,01	p<0,01
p 4-12	p<0,01	p<0,01

(p<0,01) и, напротив, возрастание концентрации ТТГ – на 89% (p<0,01), что свидетельствует о развитии у экспериментальных животных гипотиреоидного состояния. В этих условиях ТпА незначительно снижалась: в печени на 12%, в крови на 24% (p<0,05).

Через 1 час после СПК у крыс, получавших мерказолил, концентрация ИТГ в крови, в отличие от стресса у эутиреоидных животных, падала: по отношению к группе «Мерказолил» на 11-21% (p<0,01). Несмотря на это, сыворо-

точное содержание ТТГ не увеличивалось, а, напротив, снижалось – на 123% (p<0,01), что указывает на нарушение функционирования короткой петли обратной связи в гипофизарно-тиреоидной системе. ТпА в печени возрастала на 40% (p<0,01 по сравнению с группой «Мерказолил»), в результате чего становилась на 5% больше, чем у эутиреоидных животных на аналогичной стадии стресс-реакции (p<0,05). В крови ТпА повышалась еще более выражено – на 66% (p<0,01 по сравнению с

группой «Мерказолил»), т.е. на 9% больше ($p<0,05$). ТпА в крови и печени коррелировала с уровнем T_3 ($r=-0,82$ и $-0,86$, $p<0,001$), и T_4 ($r=-0,81$ и $-0,78$, $p<0,001$).

Через 48 часов после СПК у гипотиреоидных животных в отличие от аналогичной стадии стресса у эутиреоидных крыс содержание ЙТГ и ТТГ в крови не возвращалось к исходным значениям, а продолжало падать – по отношению к группе «Мерказолил» концентрация ЙТГ снижалась на 7-17% ($p<0,01$), ТТГ – на 130% ($p<0,01$). В этот период не развивалась тенденция к возвращению ТпА к исходной величине, наблюдавшаяся в такой же период исследования у эутиреоидных животных. ТпА оставалась значительно увеличенной и в печени (по сравнению с группой «Мерказолил» на 32% ($p<0,01$), вследствие чего была на 12% больше ($p<0,01$)), и в крови (на 55% ($p<0,01$), т.е. на 32% выше ($p<0,01$)). При этом ТпА в крови коррелировала с концентрацией T_3 ($r=-0,81$, $p<0,001$), T_4 ($r=-0,83$, $p<0,001$) и $T_{4св}$ ($r=-0,76$, $p<0,01$), в печени – с содержанием T_4 ($r=-0,75$, $p<0,01$) и $T_{3св}$ ($r=-0,84$, $p<0,001$).

После 10 дней ежедневного стресса по 1 часу у гипотиреоидных животных уровень ЙТГ в крови снижался в большей степени, чем после такого же воздействия у эутиреоидных крыс – на 18-51% ($p<0,01$). Несмотря на это, сывороточное содержание ТТГ не возрастало, как это происходило у эутиреоидных животных, а снижалось – на 140% ($p<0,01$). Наблюдалось существенно более выраженное, чем у стрессированных эутиреоидных крыс, повышение ТпА: по отношению к группе «Мерказолил» в печени – на 68% ($p<0,01$), т.е. на 18% больше ($p<0,05$), в крови – на 109% ($p<0,01$), т.е. на 33% больше ($p<0,05$). ТпА в крови и печени коррелировала с содержанием T_3 ($r=-0,83$ ($p<0,001$) и $-0,75$ ($p<0,01$)) и T_4 ($r=-0,85$ и $-0,85$, $p<0,001$), в печени – также и с концентрацией $T_{4св}$ ($r=-0,81$, $p<0,001$).

Введение L-тироксина само по себе не повлияло на сывороточный уровень ЙТГ и ТТГ и на ТпА в печени и крови.

Через 1 час после СПК у крыс, получавших L-тироксин, содержание ЙТГ в крови повышалось, как и у животных, стрессированных без него, но в меньшей степени: по отношению к группе «L-тироксин» на 16-42% ($p<0,01$). Сывороточная концентрация ТТГ падала также менее существенно – на 51% ($p<0,01$). ТпА

хотя и увеличивалась, как в этот же период после стресса у крыс, не получавших L-тироксин, но значительно менее выражено: в печени – только на 7% ($p<0,05$), вследствие чего была на 13% меньше ее величины в аналогичной группе животных, перенесших стресс без L-тироксина ($p<0,05$), в крови – на 29% ($p<0,01$), что на 17% ниже ($p<0,01$). Коэффициент корреляции ТпА в крови с сывороточным содержанием T_3 составил 0,94 ($p<0,001$), с концентрацией $T_{3св}$ $-0,77$ ($p<0,01$).

Через 48 часов после СПК у крыс, получавших L-тироксин, содержание ЙТГ и ТТГ в крови возвращалось к исходной величине и не наблюдалось стимуляции ТпА в печени, имевшей место у животных, подвергнутых стрессу без L-тироксина. ТпА в крови, как и у них, не изменялась ($p>0,05$ по отношению к группе «L-тироксин»).

Через 10 дней СПК по 1 часу у крыс, которым вводили L-тироксин, сывороточная концентрация ЙТГ снижалась менее значительно, чем у животных, перенесших такой же стресс без него, – по сравнению с группой «L-тироксин» на 13-28% ($p<0,01$). Уровень ТТГ в крови возрастал, как и после стресса у животных, не получавших L-тироксин, но менее существенно – на 116% ($p<0,01$). ТпА в печени и крови увеличивалась незначительно: по отношению к группе «L-тироксин» на 18 и 41% ($p<0,01$) и была на 17 и 24% меньше, чем в аналогичный период стресс-реакции у крыс, не получавших L-тироксин ($p<0,01$). ТпА в крови коррелировала с концентрацией $T_{4св}$ ($r=-0,81$, $p<0,001$), в печени – с уровнем T_3 и $T_{4св}$ ($r=-0,78$ и $-0,84$, $p<0,001$).

Следовательно, стадия тревоги, развивающаяся на фоне возрастания содержания ЙТГ, характеризуется умеренным повышением ТпА в печени и крови. Стадия устойчивости сопровождается нормализацией сывороточной концентрации ЙТГ и активности трипсиноподобных протеиназ. Стадия истощения, вызывающая угнетение тиреоидпродуцирующей функции щитовидной железы, приводит к значительной стимуляции протеолиза.

Экспериментальный гипотиреоз, инициирующий уменьшение уровня ЙТГ в крови на стадиях тревоги и устойчивости стресс-реакции и его глубокое падение в фазу истощения, определяет более значительную по сравнению с таковой у эутиреоидных жи-

вотных стимуляцию ТпА в печени и крови на стадиях тревоги и истощения стресс-реакции и препятствует ее нормализации на стадии резистентности.

Введение L-тироксина в малых дозах ограничивает изменение сывороточной концентрации ЙТГ и лимитирует интенсификацию ТпА в печени и крови на стадиях тревоги и истощения стресс-реакции, а на стадии устойчивости предотвращает стимуляцию протеолиза в печени.

Влияние йодсодержащих гормонов на экспрессию ранних генов в миокарде при стрессе.

После СПК в течение 30 минут уровень ЙТГ в крови уменьшался на 25-30% ($p<0,01$), в ответ на это сывороточное содержание ТТГ увеличивалось на 113% ($p<0,01$) (табл. 3).

Экспрессия c-fos и c-jun в миокарде возрастала на 59% ($p<0,01$) и 52% ($p<0,05$) (табл. 4). Между концентрацией ЙТГ в крови и уровнем мРНК указанных генов была обнаружена обратная корреляция ($r=-0,67 - -0,95$, $p<0,05$).

У крыс, получавших мерказолил, наблюдалось уменьшение сывороточного уровня

ЙТГ на 25-30% ($p<0,01$), сопровождавшееся возрастанием концентрации ТТГ на 116% ($p<0,01$). Вместе с тем, отмечалось незначительное увеличение уровня мРНК исследованных генов в миокарде: c-fos – на 14%, c-jun – на 11% ($p<0,05$).

СПК у гипотиреоидных животных вызвало дальнейшее снижение содержания ЙТГ в крови: по отношению к группе «Мерказолил» оно упало на 8-10% ($p<0,01$). При этом уровень ТТГ в крови не возрастал, а уменьшался – на 87% ($p<0,05$).

После СПК у гипотиреоидных крыс в отличие от эутиреоидных не происходило повышения экспрессии c-fos и c-jun в миокарде. Поэтому уровень их мРНК по отношению к его значению после стресса у животных, не получавших мерказолил, был меньшим: c-fos на 43% ($p<0,01$), c-jun на 39% ($p<0,05$). Корреляционный анализ выявил сильную прямую связь между концентрацией всех форм ЙТГ в крови и экспрессией обоих изученных генов в миокарде. Коэффициент корреляции был более значимым для c-fos и составил 0,79-0,96, тогда как для c-jun он был равен 0,78-0,88 ($p<0,05$).

Таблица 3 – Изменение концентрации ЙТГ и ТТГ в крови при стрессе у животных с интактным и измененным тиреоидным статусом

Группа животных	T_3 , нмоль/л	T_4 , нмоль/л	T_3 св, пмоль/л	T_4 св, пмоль/л	ТТГ, мМЕ/л
1. Контроль (n=6)	1,612 (1,559; 1,633)	54,906 (54,341; 56,594)	4,066 (3,717; 4,083)	15,241 (14,810; 16,159)	0,085 (0,067; 0,100)
2. СПК (n=6)	1,138 (1,133; 1,143)	41,259 (41,067; 41,550)	2,834 (2,346; 3,245)	11,099 (11,071; 11,418)	0,181 (0,172; 0,185)
p 1-2	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
3. Мерказолил (n=6)	1,118 (1,113; 1,131)	40,929 (39,373; 41,889)	2,732 (2,623; 2,922)	10,608 (10,349; 10,761)	0,184 (0,176; 0,196)
p 1-3	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
4. Мерказолил +СПК (n=6)	0,912 (0,846; 0,983)	35,691 (35,236; 36,081)	2,272 (2,245; 2,304)	9,502 (9,431; 9,858)	0,110 (0,080; 0,132)
p 3-4	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,05$
p 1-4	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p>0,05$
p 2-4	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,05$
5. L-тироксин (n=6)	1,538 (1,502; 1,606)	55,433 (54,452; 57,171)	3,839 (3,747; 3,872)	15,377 (14,836; 15,695)	0,075 (0,073; 0,097)
p 1-9	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
6. L-тироксин +СПК (n=6)	1,401 (1,389; 1,419)	50,751 (50,553; 50,974)	3,475 (3,436; 3,514)	13,206 (13,087; 13,377)	0,121 (0,110; 0,139)
p 5-6	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
p 1-6	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
p 2-6	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$

Таблица 4. – Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на уровень мРНК c-fos и c-jun в миокарде в условиях стресса

Группа животных	c-fos, усл.ед.	c-jun, усл. ед.
1. Контроль (n=6)	1,00	1,00
2. СПК (n=6)	1,59 (1,49; 1,67)	1,52 (1,22; 1,58)
p 1-2	p<0,01	p<0,05
3. Мерказолил (n=6)	1,14 (1,09; 1,24)	1,11 (1,08; 1,17)
p 1-3	p<0,05	p<0,05
4. Мерказолил+СПК (n=6)	1,16 (1,09; 1,25)	1,13 (1,09; 1,22)
p 3-4	p>0,05	p>0,05
p 1-4	p<0,05	p<0,05
p 2-4	p<0,01	p<0,05
5. L-тироксин (n=6)	1,01 (0,90; 1,07)	1,03 (0,90; 1,09)
p 1-5	p>0,05	p>0,05
6. L-тироксин+СПК (n=6)	1,78 (1,66; 1,97)	1,64 (1,59; 1,98)
p 5-6	p<0,01	p<0,01
p 1-6	p<0,05	p<0,05
p 2-6	p<0,05	p<0,05

Введение L-тироксина не вызывало изменения сывороточного содержания ЙТГ и ТТГ, как и уровня мРНК c-fos и c-jun в миокарде.

СПК на фоне введения L-тироксина, хотя и сопровождался сдвигом сывороточного уровня ЙТГ и ТТГ, наблюдавшимся при таком же воздействии у животных, не получавших препарат, однако менее выраженным: по сравнению с группой «L-тироксин» концентрация ЙТГ в крови снижалась на 8-14% (p<0,01), уровень ТТГ увеличивался на 54% (p<0,01). При этом уровень мРНК исследованных генов в миокарде возрастал существенно больше по сравнению с его увеличением у перенесших стресс без введения L-тироксина животных: c-fos – на 77%, c-jun – на 61% (p<0,01). Между содержанием всех форм ЙТГ в крови и экспрессией генов раннего реагирования в миокарде была установлена корреляционная связь: r=0,67-0,74 для c-fos и 0,65-0,69 для c-jun.

Следовательно, 30-минутный эмоциональный стресс, сопровождающийся некоторым снижением концентрации ЙТГ в крови, индуцирует экспрессию генов раннего ответа в миокарде. Экспериментальный гипотиреоз per se приводит к падению сывороточного уровня ЙТГ и, вместе с тем, определяет незначительную активацию экспрессии генов раннего ответа. Однако он «выключает» их ответ при последующем стрессе, в условиях которого определяет более значительное угнетение тиреоидной функции. Введение L-тироксина в избранных нами дозах само по себе не влияет на

уровень ЙТГ в крови и экспрессию генов раннего ответа в миокарде, но способствует более значительной ее стимуляции при стрессе, ограничивая при этом изменение тиреоидпродуцирующей функции щитовидной железы.

Обсуждение

Нами установлено, что ЙТГ играют существенную роль в функционировании системы протеолиза при стрессе. Возможные механизмы – нормализующее влияние ЙТГ на:

1) активность основных ингибиторов протеиназ [20], которые наряду с пространственной разобщенностью фермента и субстрата, синтезом протеиназ в форме неактивных предшественников, являются основными факторами, контролирующими активность протеолитических ферментов;

2) перекисное окисление липидов [20], продукты которого вызывают повреждение целостности мембран, в том числе лизосомальных, и высвобождение протеиназ [21], нарушение структуры белков [22] и увеличение поступления Ca^{2+} внутрь клеток [23], что активирует протеолитические ферменты;

3) структуру [24] и функцию [25, 26] печени, которая является основным местом синтеза протеиназ и их ингибиторов;

4) активность холино- [27] и адреноре-активных структур [28], участвующих в вегетативной нервной регуляции активности протеолитических ферментов, в том числе при стрессе [29].

Реализация указанных механизмов может быть связана с неспецифическим действием ЙТГ на проницаемость клеточных мембран [30] и активность энергетических процессов в митохондриях [31], от которых также зависят уровень и активность протеолитических ферментов [32], и фундаментальным действием ЙТГ на геном, доказанным, в том числе, и в наших опытах по изучению экспрессии генов раннего ответа в миокарде. Оно может реализоваться, во-первых, классическим путем – в результате связывания T_3 с рецепторами тиреоидных гормонов ($TR\alpha 1$ и $TR\beta 1$) в специфических элементах ответа (Thyroid hormone Response Elements (TREs)), расположенных в промоторных областях генов-мишеней; во-вторых, недавно открытым неклассическим [33] за счет:

- активации фосфатидилинозитол-3-киназы (phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K)) после связывания T_3 [34] либо с $TR\beta$, либо с S1 типом мембранного рецептора ЙТГ – интегрин $\alpha v \beta 3$ (integrin $\alpha v \beta 3$ /S1) [35];

- активации одного из MAPK-сигнальных путей (mitogen-activated protein kinase), в частности, ERK1/2 (extracellular signaling related kinase), после связывания T_4 и, в меньшей степени, T_3 [36] с S2 типом указанного рецептора – $\alpha v \beta 3$ /S2.

PI3K активирует сигнальный путь Akt/PKB путем фосфорилирования протеинкиназы B (PKB), которая, в свою очередь, индуцирует ключевое звено регуляторных путей клеточного роста – mTOR (mammalian target of rapamycin) и, в конечном итоге, серин/треониновую киназу p70S6, фосфорилирующую рибосомальный белок S6, что приводит к стимуляции синтеза белка в рибосомах.

Такое же влияние оказывает ERK1/2, фосфорилирующая киназу p90S6. Кроме того, диффундируя в ядро, ERK1/2 индуцирует экспрессию ранних генов, продукты которых обеспечивают транскрипцию поздних генов, ответственных за пролиферацию и выживание клеток [37].

Т.е. начальный этап неклассического действия ЙТГ – негеномный, однако в последующем он приводит к стимуляции транскрипции генов, независимых от TREs.

Необходимо учитывать и влияние ЙТГ на реализацию ответа клетки на действие катехоламинов и процессы перекисного окисления

липидов в миокарде [38] с учетом доказанного значения этих факторов в регуляции экспрессии генов раннего ответа.

Заключение

Установлены новые механизмы периферического стресс-протекторного действия ЙТГ, связанные с регуляцией ими:

- активности протеолитических ферментов, поскольку доказано, что степень стимуляции протеолиза при стрессе зависит от уровня ЙТГ в крови. Экспериментальный гипотиреоз, определяющий уменьшение сывроточного уровня ЙТГ на всех стадиях стресс-реакции, провоцирует более значительную по сравнению с таковой у эутиреоидных животных стимуляцию ТпА в печени и крови в этих условиях. Введение L-тироксина в малых дозах, ограничивающее изменение сывроточной концентрации ЙТГ при стрессе, напротив, лимитирует ее интенсификацию;

- экспрессии генов раннего ответа, т.к. показано, что при моделировании экспериментального гипотиреоза механизм влияния ЙТГ на синтез мРНК c-fos, c-jun носит пермиссивный характер, т.е. полноценный запуск их стресс-индуцированного синтеза возможен только на фоне определенного уровня ЙТГ. Сохранение запасов ЙТГ при введении экзогенного L-тироксина в используемых нами дозах приводит к усилению ответа, что подтверждает гипотезу о пермиссивной роли ЙТГ в запуске синтеза мРНК генов раннего реагирования. Это дает основание полагать, что одной из причин снижения концентрации ЙТГ в крови при стрессе является их повышенное использование в тканях для организации защитного действия – экстренного запуска синтеза мРНК генов раннего ответа c-fos и c-jun.

Полученные результаты имеют фундаментальное значение – устанавливают новые аспекты участия ЙТГ в периферическом звене антистресс-системы, и практическое – обосновывают необходимость целенаправленной коррекции тиреоидного статуса у пациентов, имеющих в анамнезе стрессорные воздействия, и возможность использования малых доз L-тироксина с целью повышения устойчивости организма к стрессу за счет устранения лизосомальной дисфункции и запуска ответа генов раннего реагирования.

Литература

- Effects of stress across the lifespan / J. I. Koenig [et al.] // *Stress*. – 2011. – Vol. 14, N 5. – P. 475–480.
- Psychological distress and risk of long-term disability: population-based longitudinal study / D. Rai [et al.] // *J. Epidemiol. Community. Health*. – 2012 Jul. – Vol. 66, N 7. – P. 586–592.
- Карнаух, Э. В. Антистрессовое кардиопротекторное действие пираретама при эмоциональном стрессе по критерию ограничения стресс-индуцированной ферментации и протеолиза / Э. В. Карнаух // *Эксперим. и клин. медицина*. – 2013. – Т. 58, № 1. – С. 43–46.
- Локшина, Л. А. Протеолитические ферменты в регуляции биологических процессов / Л. А. Локшина. – Биорган. химия. – 1994. – Т. 20, № 2. – С. 134–142.
- Фомочкина, И. И. Характер изменений неспецифических протеиназ и их ингибиторов при развитии критических состояний в эксперименте и клинике / И. И. Фомочкина // *Международ. науч.-исслед. журн.* – 2014. – № 11, ч. 4. – С. 87–90.
- Кузнецов, С. Л. Значение гена раннего реагирования *c-fos* и продуктов его экспрессии в нейронах при различных воздействиях / С. Л. Кузнецов, М. А. Афанасьев // *Биомедицина*. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 109–116.
- Евдокимова, О. В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на синтез белков теплового шока в головном мозге крыс при стрессе и адаптации / О. В. Евдокимова, И. В. Городецкая // *Вестн. ВГМУ*. – 2014. – Т. 14, № 2. – С. 18–25.
- Городецкая, И. В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему миокарда при кратковременных стрессах в эксперименте / И. В. Городецкая, О. В. Евдокимова // *Вестн. НАН Беларуси. Сер. мед. наук*. – 2013. – № 3. – С. 46–51.
- Sachidhanandam, M. Thyroid hormone changes and psychological response to high altitude stress: effect of ethnicity / M. Sachidhanandam, S. Arumugam, U. Ray // *Endocrine Abstracts*. – 2011. – № 25. – P. 344.
- Detrimental effect of recent thyroidectomy on hemorrhagic shock and resuscitation / H. L. Gallick [et al.] // *Circ. Shock*. – 1987. – Vol. 21, N 2. – P. 111–119.
- Тапбергенов, С. О. Сравнительная оценка эффектов физиологических доз тироксина на активность некоторых ферментов митохондрий при нейрогенном и радиационном стрессе / С. О. Тапбергенов, В. Ганн // *Успехи современ. естествознания*. – 2013. – № 5. – С. 51–53.
- Кореневская, Н. А. Механизмы повышения йодсодержащими тиреоидными гормонами устойчивости периодонта и эмали зубов к хроническому стрессовому воздействию / Н. А. Кореневская // *Вестн. ВГМУ*. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 100–107.
- Роль локальных стресс-лимитирующих систем миокарда в протекторном кардиальном эффекте малых доз тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессе у крыс / И. Ю. Малышев [и др.] // *Рос. физиол. журн.* – 2000. – № 1. – С. 62–67.
- Городецкая, И. В. Зависимость изменений перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности при остром и хроническом стрессах от тиреоидного статуса организма / И. В. Городецкая, Н. А. Кореневская // *Патол. физиология и эксперим. терапия*. – 2010. – № 4. – С. 38–42.
- Identification of a mammalian homologue of the fungal Tom70 mitochondrial precursor protein import receptor as a thyroid hormone-regulated gene in specific brain regions / M. Alvarez-Dolado [et al.] // *J. Neurochem*. – 1999. – Vol. 73, N 6. – P. 2240–2249.
- Бондаренко, С. Н. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс / С. Н. Бондаренко, Н. А. Бондаренко, Е. Б. Манухина // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. – 1999. – Т. 128, № 8. – С. 157–160.
- Карягина, И. Ю. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ, α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в гастроэнтерологической клинике / И. Ю. Карягина, Р. А. Зарембский, М. Д. Балябина // *Лаб. дело*. – 1990. – № 2. – С. 10–13.
- Schmittgen, T. D. Analyzing real-time PCR data by the comparative $C(T)$ method / T. D. Schmittgen, K. J. Livak // *Nat. Protoc*. – 2008. – Vol. 3, N 6. – P. 1101–1108.
- Bahrami, S. Gene regulation in the immediate-early response process / S. Bahrami, F. Drablos // *Adv. Biol. Regul*. – 2016 Sep. – Vol. 62. – P. 37–49.
- Городецкая, И. В. Механизмы ограничения йодсодержащими тиреоидными гормонами лизосомальной дисфункции при стрессе / И. В. Городецкая, Е. А. Гусакова // *Журн. ГрГМУ*. – 2014. – № 2. – С. 37–41.
- Система перекисное окисление липидов – антиоксиданты в норме и патологии / И. И. Антонеева [и др.]. – Ульяновск : Вектор С, 2008. – 235 с.
- Попков, В. М. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний различной этиологии / В. М. Попков, Н. П. Чеснокова, М. Ю. Ледванов. – Саратов : Академия естествознания, 2012. – 366 с.
- Сазонтова, Т. Г. Тканеспецифичность протекторного действия цитоплазматических факторов на мембранно-связанную систему транспорта Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме сердца и скелетных мышц / Т. Г. Сазонтова, А. А. Мацкевич // *Патол. физиология и эксперим. терапия*. – 2000. – № 2. – С. 3–6.
- Городецкая, И. В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на гистоструктуру печени крыс при стрессе / И. В. Городецкая, Е. А. Гусакова // *Цитология*. – 2014. – Т. 56, № 3. – С. 225–233.
- Висмонт, А. Ф. Об участии аргиназы печени в процессах детоксикации и терморегуляции при эндотоксической лихорадке / А. Ф. Висмонт, Л. М. Лобанок // *Воен. медицина*. – 2011. – № 1. – С. 105–109.
- Ajayi, A. F. Implication of altered thyroid state on liver function / A. F. Ajayi, R. E. Akhigbe // *Thyroid. Res. Pract.* – 2012. – Vol. 9, N 3. – P. 84–87.
- Fuhrmann, G. Effects of hormone therapy on the central cholinergic neurotransmission of the Snell dwarf mouse / G. Fuhrmann, E. Kempf, A. Ebel // *J. Neurosci. Res*. – 1986. – Vol. 16, N 3. – P. 527–539.
- Kim, B. Thyroid Hormone and Adrenergic Signaling in the Heart / B. Kim, S. D. Carvalho-Bianco, P. R. Larsen // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2004. – Vol. 48, N

1. – P. 171–175.
29. Мардас, Д. К. Роль м-холинорецепторов в регуляции баланса системы протеолиза при тепловом стрессе / Д. К. Мардас, В. Н. Никандров // Функциональные системы организма в норме и при патологии, Минск, 21–22 мая 2008 г. : сб. науч. тр. – Минск : РИВШ, 2008. – С. 147–151.
30. Effects of thyroid hormones on heart and kidney functions / G. Capasso [et al.] // Miner. Electrolyte. Metab. – 1999 Jan-Apr. – Vol. 25, N 1/2. – P. 56–64.
31. Harper, M. E. Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics / M. E. Harper, E. L. Seifert // Thyroid. – 2008 Feb. – Vol. 18, N 2. – P. 145–156.
32. The handbook of proteolytic enzymes / ed.: A. J. Barrett, N. D. Rawlings, J. F. Woessner. – 3rd ed. – London : Academic press, 2012. – 4104 p.
33. Moeller, L. C. Transcriptional regulation by nonclassical action of thyroid hormone / L. C. Moeller, M. Broecker-Preuss // Thy. Res. – 2011 Aug. – Vol. 4, suppl. 1. – P. S6.
34. Hypoxia-inducible factor in thyroid carcinoma / N. Burrows [et al.] // J. Thyroid. Res. – 2011. – Vol. 2011. – P. 762905.
35. L-Thyroxine, 3,5,3'-triiodo-L-thyronine and cell proliferation: activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase / H. Y. Lin [et al.] // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2009 May. – Vol. 296, N 5. – P. C980–C991.
36. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for thyroid cancer cells and is anti-apoptotic / H. Y. Lin [et al.] // Steroids. – 2007 Feb. – Vol. 72, N 2. – P. 180–187.
37. Mebratu, Y. How ERK1/2 activation controls cell proliferation and cell death: Is subcellular localization the answer? / Y. Mebratu, Y. Tesfaiigzi // Cell. Cycle. – 2009 Apr. – Vol. 8, N 8. – P. 1168–1175.
38. Городецкая, И. В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему миокарда при кратковременных стрессах в эксперименте / И. В. Городецкая, О. В. Евдокимова // Весті НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2013. – № 3. – С. 46–51.

Поступила 20.09.2016 г.

Принята в печать 09.12.2016 г.

References

1. Koenig JJ, Walker CD, Romeo RD, Lupien SJ. Effects of stress across the lifespan. *Stress*. 2011 Sep;14(5):475-80. doi: 10.3109/10253890.2011.604879
2. Rai D, Kosidou K, Lundberg M, Araya R, Lewis G, Magnusson C. Psychological distress and risk of long-term disability: population-based longitudinal study. *J Epidemiol Community Health*. 2012 Jul;66(7):586-92. doi: 10.1136/jech.2010.119644
3. Karnaukh EV. Anti-stress cardioprotective effect of piracetam during emotional stress criterion limits the stress-induced proteolysis and fermentemia. *Eksperim Klin Meditsina*. 2013;58(1):43-6. (In Russ.)
4. Lokshina LA. Proteolytic enzymes in the regulation of biological processes. *Bioorgan Khimii*. 1994;20(2):134-42. (In Russ.)
5. Fomochkina II. The nature of the changes of nonspecific proteases and their inhibitors in the development of critical conditions in the experiment and clinic. *Mezhdunar Nauch-Issled Zhurn*. 2014;11(ch 4):87-90. (In Russ.)
6. Kuznetsov SL, Afanasyev MA. The value of the early response gene c-fos and the products of its expression in neurons with different effects. *Biomeditsina*. 2013;1(1):109-16. (In Russ.)
7. Evdokimova OV, Gorodetskaya IV. The influence of iodine-containing thyroid hormones on the synthesis of heat shock proteins in the rat brain with stress and adaptation. *Vestn VGMU*. 2014;14(2):18-25. (In Russ.)
8. Gorodetskaya IV, Evdokimova OV. Influence of iodine-containing thyroid hormones on lipid peroxidation and antioxidant system in the myocardium under short-term stress experiment. *Vestsi NAN Belarusi Ser Med Navuk*. 2013;(3):46-51. (In Russ.)
9. Sachidhanandam M, Arumugam S, Ray U. Thyroid hormone changes and psychological response to high altitude stress: effect of ethnicity. *Endocrine Abstracts*. 2011;(25):344.
10. Gallick HL, Lucas CE, Ledgerwood AM, Grabow D, Brown TR, Bagchi N. Detrimental effect of recent thyroidectomy on hemorrhagic shock and resuscitation. *Circ Shock*. 1987;21(2):111-9.
11. Tapbergenov SO, Gann V. Comparative assessment of the effects of physiological doses of thyroxine on the activity of some enzymes of mitochondria neurogenic and radiation stress. *Uspekhi Sovremen Estestvoznaniia*. 2013;(5):51-3. (In Russ.)
12. Korenevskaya NA. Mechanisms of increasing the iodine-containing thyroid hormones stability of the periodontium and the enamel of the teeth to chronic stress exposure. *Vestn VGMU*. 2015;14(5):100-7. (In Russ.)
13. Malyshev IYu, Golubeva LYu, Bozhko AP, Gorodetskaya IV. The role of the local stress-limiting systems of the myocardium in the cardiac protective effect of small doses of thyroid hormones in immobilization stress in rats. *Ros Fiziol Zhurn*. 2000;(1):62-7. (In Russ.)
14. Gorodetskaya IV, Korenevskaya NA. Dependence of changes of lipid peroxidation and antioxidant activity in acute and chronic stress from thyroid status of the organism. *Patol Fiziologii Eksperim Terapii*. 2010;(4):38-42. (In Russ.)
15. Alvarez-Dolado M, González-Moreno M, Valencia A, Zenke M, Bernal J, Muñoz A. Identification of a mammalian homologue of the fungal Tom70 mitochondrial precursor protein import receptor as a thyroid hormone-regulated gene in specific brain regions. *J Neurochem*. 1999;73(6):2240-9. doi: 10.1046/j.1471-4159.1999.0732240.x
16. Bondarenko SN, Bondarenko NA, Manukhina EB. The effect of different methods of treatment and adaptation to behavioral and somatic indices in rats. *Biul Eksperim Biologii Meditsiny*. 1999;128(8):157-60. (In Russ.)
17. Karyagina IYu, Zarembskiy RA, Balyabina MD. Using the method of complex determination of the activity of trypsin-like proteases, a1-antitrypsin and a2-macroglobulin in gastroenterology clinic. *Lab Delo*. 1990;(2):10-3. (In Russ.)

- Russ.)
18. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat Protoc.* 2008;3(6):1101-8.
19. Bahrami S, Drablos F. Gene regulation in the immediate-early response process. *Adv Biol Regul.* 2016 Sep;62:37-49. doi: 10.1016/j.jbior.2016.05.001
20. Gorodetskaya IV, Gusakova EA. Mechanisms to limit the iodine-containing thyroid hormones lysosomal dysfunction under stress. *Zhurn GrGMU.* 2014;(2):37-41. (In Russ.)
21. Antoneeva II, Arslanova DR, Belozero LA, Gening TP. The system perokisny oxidation of lipids – antioxidants is normal also of pathology. *Ulyanovsk, RF: Vektor S;* 2008. 235 p. (In Russ.)
22. Popkov VM, Chesnokova NP, Ledvanov MYu. Activation of lipid peroxidation as a leading pathogenetic factor in the development of typical pathological processes and diseases of different etiology. *Saratov, RF: Akademiia estestvoznaniia;* 2012. 366 p. (In Russ.)
23. Sazontova TG, Matskevich AA. Tkanespecificescoe protective influence of cytoplasmic factors on the membrane-associated transport system of Ca²⁺ in the sarcoplasmic reticulum of heart and skeletal muscle. *Patol Fiziologii Eksperim Terapii.* 2000;(2):3-6. (In Russ.)
24. Gorodetskaya IV, Gusakova EA. Yodsoderzhaschih the influence of thyroid hormones on the histological structure of rat liver under stress. *Tsitologiya.* 2014;56(3):225-33. (In Russ.)
25. Vismont AF, Lobanok LM. On the participation of arginase in liver detoxication processes and thermoregulation processes during endotoxin fever. *Voen Meditsina.* 2011;(1):105-9. (In Russ.)
26. Ajayi AF, Akhigbe RE. Implication of altered thyroid state on liver function. *Thyroid Res Pract.* 2012;9(3):84-7.
27. Fuhrmann G, Kempf E, Ebel A. Effects of hormone therapy on the central cholinergic neurotransmission of the Snell dwarf mouse. *J Neurosci Res.* 1986;16(3):527-39.
28. Kim B, Carvalho-Bianco SD, Larsen PR. Thyroid Hormone and Adrenergic Signaling in the Heart. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48(1):171-5. doi: 10.1590/S0004-27302004000100019
29. Mardas DK, Nikandrov VN. The role of m-cholinergic receptors in regulation of the balance of the proteolysis system during thermal stress. V: *Funktsional'nye sistemy organizma v norme i pri patologii,* Minsk, 21-22 maia 2008 g: sb nauch tr. Minsk, RB: RIVSh; 2008. P. 147-51. (In Russ.)
30. Capasso G, De Tommaso G, Pica A, Anastasio P, Capasso J, Kinne R, et al. Effects of thyroid hormones on heart and kidney functions. *Miner Electrolyte Metab.* 1999 Jan-Apr;25(1-2):56-64. doi: 57421
31. Harper ME, Seifert EL. Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics. *Thyroid.* 2008 Feb;18(2):145-56. doi: 10.1089/thy.2007.0250
32. Barrett AJ, Rawlings ND, Woessner JF, editors. *The handbook of proteolytic enzymes.* 3rd ed. London: Academic press; 2012. 4104 p.
33. Moeller LC, Broecker-Preuss M. Transcriptional regulation by nonclassical action of thyroid hormone. *Thyroid Res.* 2011 Aug;4 Suppl 1:S6. doi: 10.1186/1756-6614-4-S1-S6.
34. Burrows N, Babur M, Resch J, Williams KJ, Brabant G. Hypoxia-inducible factor in thyroid carcinoma. *J Thyroid Res.* 2011;2011:762905. doi: 10.4061/2011/762905
35. Lin HY, Sun M, Tang HY, Lin C, Luidens MK, Mousa SA, et al. L-Thyroxine, 3,5,3'-triiodo-L-thyronine and cell proliferation: activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009 May;296(5):C980-91. doi: 10.1152/ajpcell.00305.2008
36. Lin HY, Tang HY, Shih A, Keating T, Cao G, Davis PJ, et al. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for thyroid cancer cells and is anti-apoptotic. *Steroids.* 2007 Feb;72(2):180-7. doi: 10.1016/j.steroids.2006.11.014
37. Mebratu Y, Tesfaigzi Y. How ERK1/2 activation controls cell proliferation and cell death: Is subcellular localization the answer? *Cell Cycle.* 2009 Apr;8(8):1168-75. doi: 10.4161/cc.8.8.8147
38. Gorodetskaya IV, Evdokimova OV. Influence of iodine-containing thyroid hormones on lipid peroxidation and antioxidant system in the myocardium under short-term stress experiment. *Vesti NAN Belarusi Ser Med Navuk.* 2013;(3):46-51. (In Russ.)

Submitted 20.09.2016

Accepted 09.12.2016

Сведения об авторах:

Городецкая И.В. – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;
 Гусакова Е.А. – к.б.н., доцент кафедры общей, физической и коллоидной химии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;
 Евдокимова О.В. – к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Gorodetskaya I.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Normal Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
 Gusakova E.A. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of General, Physical and Colloid Chemistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Evdokimova O.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Normal Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», деканат лечебного факультета. E-mail: gorodecka-iv@mail.ru – Городецкая Ирина Владимировна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Normal Physiology. E-mail: gorodecka-iv@mail.ru – Gorodetskaya Irina V.

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ЭМПИЕМЫ ПЛЕВРЫ

КУБРАКОВ К.М.*, АБОДОВСКИЙ С.А.*, ПОДОЛИНСКИЙ Ю.С.**,
ЕРМАШКЕВИЧ С.Н.*, ЧУЛКОВ А.А.*

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

**Витебская областная клиническая больница, г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №6. – С. 54-62.

THE ANTIBIOTIC RESISTANCE OF PLEURAL EMPYEMA PATHOGENS

KUBRAKOV K.M.*, ABODOVSKY S.A.*, PODOLINSKY Y.S.***, ERMASHKEVICH S.N.*, CHULKOV A.A.*

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

**Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(6):54-62.

Резюме.

Цель – изучить этиологическую структуру возбудителей эмпиемы плевры и их резистентность к антибактериальным препаратам.

Материал и методы. Выполнен бактериологический анализ плеврального выпота у 241 пациента торакального отделения УЗ «Витебская областная клиническая больница». Мужчин было 181 (75%), женщин – 60 (25%). Медиана возраста составила 54 (45-63) года. Идентификация и оценка чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам выполнялась с помощью тест-систем (ID 32 E, ID 32 S) на микробиологическом анализаторе АТВ Expression. Статистический анализ проведен с расчетом частоты признака, 95% доверительного интервала, медианы и интерквартильного интервала Me (LQ-UQ).

Результаты. Из 241 бактериологического посева в 123 (51,04%) были выделены микроорганизмы. Из 146 штаммов в 27 случаях идентифицирована грамположительная флора – 18,49% (95% ДИ: 12,12-24,86), в 118 случаях 80,82% (95% ДИ: 74,36-87,28) – грамотрицательные микроорганизмы и в 1 случае были выделены грибы (*C. albicans*) – 0,69%. Были выделены: *S. aureus* – 9,59% (95% ДИ: 4,75-14,42), *S. epidermidis* – 6,85% (95% ДИ: 2,70-10,99), *E. faecalis* – 2,05%. Из грамотрицательных патогенов идентифицированы *K. pneumoniae* (1,37%), *E. coli* (0,685%), *Pr. mirabilis* (0,685%), *A. baumannii* (1,37%) и *P. aeruginosa* 76,70% (95% ДИ: 69,77-83,5) случаев.

Заключение. Ведущими возбудителями эмпиемы плевры являются грамотрицательные микроорганизмы – 80,82%, высеваемость патогенов составляет 51,04%. Доминирующим возбудителем является *P. aeruginosa* 76,70%. Учитывая высокую резистентность наиболее эффективными антибактериальными препаратами для лечения эмпиемы плевры, вызванной *P. aeruginosa*, являются колистин, меропенем, левофлоксацин, амикацин и их комбинации. При выявлении грамположительной флоры предпочтение следует отдавать препаратам выбора – ванкомицину или линезолиду.

Ключевые слова: эмпиема плевры, синегнойная палочка, антибиотикорезистентность.

Abstract.

Objectives. To study the etiological structure of pleural empyema causative agents and their resistance to antibiotics.

Material and methods. The bacteriological analysis of pleural effusion was made in 241 patients of the thoracic department of Public Health Establishment «Vitebsk Regional Clinical Hospital». There were 181 (75%) men and 60 (25%) women. The age median made up 54 (45-63) years. The identification and assessment of microorganisms sensitivity to antibiotics were carried out by means of test systems (ID 32 E, ID 32 S) on the microbiological analyzer ATB Expression. The statistical analysis was made with the calculation of the sign frequency, 95% confidence interval, median and interquartile range Me (LQ-UQ).

Results. Out of 241 bacteriological inoculations in 123 (51,04%) microorganisms were isolated. Out of 146 strains in 27 cases gram-positive flora was identified – 18,49% (95% CI: 12,12-24,86), in 118 cases (80,82%) (95% CI: 74,36-87,28) – gram-negative microorganisms and in one case fungi (*C. albicans* – 0,69%) were isolated. *S. aureus* – 9,59% (95% CI: 4,75-14,42), *S. epidermidis* – 6,85% (95% CI: 2,70-10,99), and *E. faecalis* – 2,05% were identified. Out of gram-negative pathogens *K. pneumonia* (1,37%), *E. coli* (0,685%), *Pr. mirabilis* (0,685%), *A. baumannii* (1,37%) and *P. aeruginosa* (76,70%) (95% CI: 69,77-83,5) were identified.

Conclusions. The major causative agents of pleural empyema are gram-negative microorganisms – 80,82%, inoculation of pathogens makes up 51,04%. The dominant pathogen is *P. aeruginosa* (76,70%) (95% CI: 69,77-83,5). Considering its high resistance the most effective antibacterial drugs for the treatment of pleural empyema caused by *P. aeruginosa* are colistin, meropenem, levofloxacin, amikacin and their combinations. In case of gram-positive flora revealing preference should be given to the drugs of choice – vancomycin or linezolid.

Key words: pleural empyema, blue pus bacillus, antibiotic resistance.

Эмпиема плевры (empyema pleurae; синонимы – гнойный плеврит, пиоторакс) (ЭП) является осложнением гнойно-деструктивных процессов в легких, травм и оперативных вмешательств на органах грудной полости [1]. Почти у 90% пациентов ЭП возникает в связи с воспалительными процессами в легких (на фоне острой пневмонии 4%, абсцесса легкого – 9-11%, при гангрене легкого – 80-95%). Как следствие ранений и травм органов грудной клетки – 6-12%, основной причиной при этом является неликвидированный посттравматический плеврит и гемоторакс. Послеоперационные ЭП составляют в структуре причин от 2 до 28%, наиболее часто возникают после пневмонэктомии. Факторами, осложняющими ее течение, являются: наличие фибрина и сгустков крови в плевральной полости, фрагментация последней на множество мелких, высокая вирулентность аэробов в ассоциации с неспорогенными анаэробами [2].

В последние годы отмечается тенденция к росту числа пациентов с гнойными деструктивными процессами в легких, течение которых часто осложняется ЭП и развитием пиопневмоторакса [3]. Farjah и др. за период с 1987 г. по 2004 г. пролечили 4424 пациента с ЭП и отметили увеличение заболеваемости на 2,8% ежегодно (95% ДИ, 2,2%-3,4%; $P < 0,001$) [4]. При этом летальность у пациентов с ЭП может достигать 6,7-20,5% и выше [5, 6].

Ведущая роль в патогенезе ЭП принадлежит микробному фактору. До применения антибиотиков в развитии острой эмпиемы плевры в основном участвовали пневмококки, стрептококки и диплококки. В связи с бесконтрольным применением антибактериальных препаратов в последние десятилетия отмеча-

ются изменения в спектре возбудителей ЭП [6, 7]. Грамположительные микроорганизмы постепенно теряют свои позиции, уступая место более устойчивым грамотрицательным бактериям (кишечная и синегнойная палочки, протей), частота которых достигает 60% случаев [8-10]. Из грамотрицательных бактерий наиболее часто встречаются и имеют важное клиническое значение неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОб). К ним относятся *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, которые по своей природе устойчивы ко многим антибактериальным препаратам и имеют внушительный арсенал механизмов, способствующих возникновению приобретенной резистентности к антибактериальным препаратам [11-13]. Грамположительная флора высевается в 10-20%, преимущественно *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*. В 20-30% флора является смешанной, в ассоциации с неклостридиальными анаэробами (бактероиды, фузобактерии, пептококки, пептострептококки и др.). В 5-20% случаев экссудат оказывается стерильным [7, 9, 10].

Колонизация госпитальными штаммами у пациентов с ЭП происходит на 3-9 сутки пребывания в стационаре, достигая максимума на 5-7 сутки, при этом возможна частая смена возбудителей, что сказывается на эффективности и стоимости лечения [11, 15].

Хирургические подходы в лечении острых ЭП в настоящее время включают плевральные пункции, дренирование плевральной полости дренажами, локальное введение ферментов, антибиотиков, антисептиков, ингибиторов протеолиза и фибринолиза [1, 3, 5].

Наряду с мероприятиями по санации плевральной полости и расправлению легкого, важным направлением лечебного процесса яв-

ляется эффективная антибактериальная терапия. В последнее десятилетие отмечается неуклонный рост численности полирезистентных возбудителей ЭП, что существенно повысило актуальность проблемы внедрения в практическую деятельность системы мониторинга спектра и резистентности к антибиотикам [11, 13]. Принципы рациональной антибактериальной терапии подразумевают соответствующие стартовые эмпирические режимы в первые дни пребывания пациента в стационаре и, в последующем, выбор антибактериальных препаратов с учётом результатов микробиологического мониторинга. Общеизвестной является необходимость следования правилам рациональной антибактериальной терапии, включающим раннее начало лечения, подбор антибактериальных препаратов с адекватным спектром антимикробной активности, завершение лечения на основе эффективных критериев [8, 9]. Реализация на практике принципов рациональной антибактериальной терапии приводит к достоверно более раннему купированию воспалительной реакции и позволяет сократить продолжительность антибактериальной терапии у пациентов с ЭП в среднем на 4-5 суток [11, 12].

К сожалению, до настоящего времени нет данных рандомизированных клинических исследований, позволяющих выбрать какой-либо конкретный антибактериальный препарат (группу препаратов), эффективный при лечении ЭП [4, 10]. Учитывая тяжесть течения процесса, на первых этапах следует эмпирический выбор антибиотиков. Полиэтиологичный характер ЭП заставляет использовать препараты, активные в отношении всех групп вероятных возбудителей [12].

Продолжительность адекватной антибактериальной терапии при ЭП зависит от скорости разрешения патологического процесса, подтвержденными инструментальными методами. Критериями отмены внутривенного введения антибиотиков являются снижение температуры тела (ниже 38°C) в течение последних 48 ч, купирование симптомов и лабораторных признаков дыхательной недостаточности, уменьшение дебита отделяемого из дренажа (до 50 мл и менее), тенденция к нормализации общего анализа крови [13].

Использование в практической деятельности правил рациональной антибактериаль-

ной терапии приводит к достоверному снижению экономических затрат до 33,7% [14].

Цель работы – изучить резистентность основных возбудителей эмпиемы плевры к антибактериальным препаратам.

Материал и методы

Проанализированы бактериологические анализы 241 пациента, которые в 2014-2015 годах находились на лечении в торакальном отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница» по поводу ЭП. Мужчин было 181 (75,1%) человека, женщин – 60 (24,9%). Медиана возраста всех пациентов составила 54 (45-63) года, у мужчин – 52 (42-61), у женщин – 55 (43-61) лет. Причиной развития ЭП у 200 пациентов (82,98%) были заболевания органов грудной клетки (пневмония, бактериальная деструкция легких, хронические гнойные заболевания легких, медиастинит, рак легкого с распадом, остеомиелит ребер и грудины). Травмы грудной клетки и операции с несостоятельностью культи бронха (лобэктомия, пульмонэктомия) у 41 человека (17,02%).

Плевральный выпот забирался при проведении торакоцентеза, а также из плевральных дренажей и отправлялся на общий и бактериологический анализы.

Микробиологическое исследование плеврального выпота проводили в бактериологических лабораториях Республиканского научно-практического центра «Инфекция в хирургии» и УЗ «Витебская областная клиническая больница». Всего был выполнен 241 посев. Идентификация и оценка чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам выполнялась с помощью тест-систем (ID 32 E, ID 32 S) на микробиологическом анализаторе ATB Expression и методом стандартных бумажных дисков (Becton Dickinson (США)). Для определения чувствительности использовали стрипы фирмы «bioMerieux»: ATB STAPH 5 – для стафилококков, ATB STREP 5 – для стрептококков, ATB ENTEROC 5 – для энтерококков, ATB PSE 5 – для псевдомонад и других НГОВ, ATB FUNGUS 3 – для грибов.

Статистический анализ был проведен с расчетом частоты признака, 95% доверительного интервала (95% ДИ), медианы и интерквартильного интервала Me (LQ-UQ).

Результаты

Возбудители эмпиемы плевры

При анализе 241 бактериологического посева в 123 (51,04%) были выделены микроорганизмы. Отрицательные результаты получены в 118 (48,96%) посевах. У 23 человек были выделены по 2 возбудителя.

Из 146 штаммов в 1 случае были идентифицированы грибы (*C. albicans*) 0,69%, в 27 случаях выделена грамположительная флора, что составило 18,49% (95% ДИ: 12,12-24,86), в остальных 118 случаях были выявлены грамотрицательные микроорганизмы – 80,82% (95% ДИ: 74,36-87,28) (рис. 1).

Грамположительная флора включала представителей семейства *Staphylococcaceae* (n=24) – 16,44% (95% ДИ: 10,35-22,52), и *Enterococcaceae* (n=3) – 2,05%. Из семейства *Staphylococcaceae* выделены 14 клинических изолята *S. aureus* –

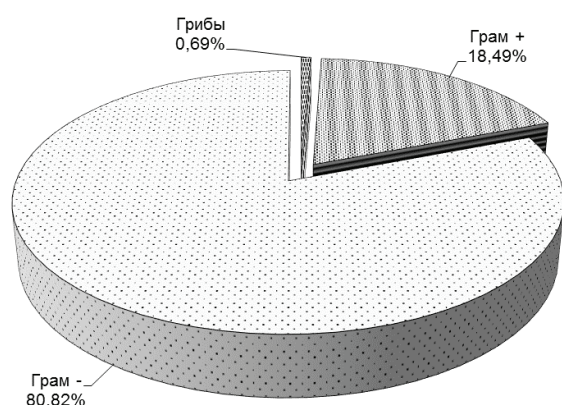


Рисунок 1 – Микрофлора эмпиемы плевры.

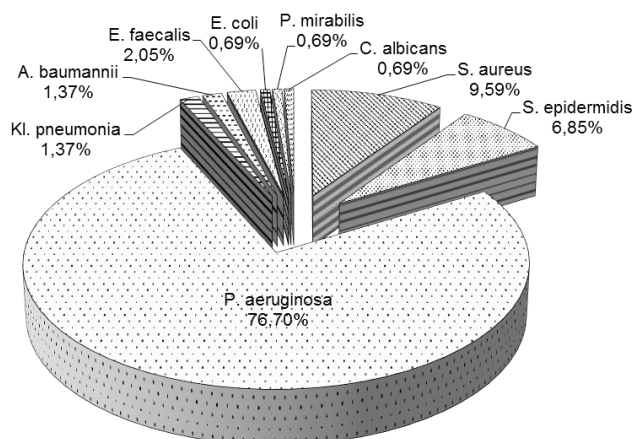


Рисунок 2 – Возбудители эмпиемы плевры у пациентов торакального отделения Витебской областной клинической больницы.

9,59% (95% ДИ: 4,75-14,42) и 10 штаммов *S. epidermidis* – 6,85% (95% ДИ: 2,70-10,99). Семейство *Enterococcaceae* было представлено штаммом *E. faecalis*.

Грамотрицательные возбудители при ЭП были представлены 4 возбудителями семейства *Enterobacteriaceae* – 2,74% (95% ДИ: 0,06-5,4) и 114 изолятами НГОБ – 78,08% (95% ДИ: 71,29-84,87). Из представителей семейства *Enterobacteriaceae* были выделены 2 изолята *K. pneumonia* (1,37%), по 1 микроорганизму – *E. coli* (0,685%) и *Pr. mirabilis* (0,685%). НГОБ были представлены *A. baumannii* в 2 наблюдениях (1,37%) и *P. aeruginosa* – в 112 (76,70%) (95% ДИ: 69,77-83,5) случаях. Спектр выделенной микрофлоры изображен на рисунке 2.

Чувствительность к антибактериальным препаратам исследуемых грамположительных микроорганизмов

Выделенные штаммы *S. aureus* (n=14) были резистентны к оксацилину в 77,7% случаев, к цефазолину – 67,7%, к цефтриаксону – 57,7%, к цефепиму – 40%, к имипенему – 30%, меропенему – 25%, гентамицину – 26%, амикацину – 26,7%, ципрофлоксацину – 69,8%, офлоксацину – 67,1%, левофлоксацину – 64,7%, клиндамицину – 41,4%, ванкомицину – 0%, к пиперациллину/тазобактаму – 20%, линезолиду – 0%, тигециклину – 0% (рис. 3).

Изоляты *S. epidermidis* (n=10) оказались устойчивы к оксацилину в 87% случаев, цефазолину – 77%, цефотаксиму – 50%, цефтриаксону – 57,5%, цефепиму – 54%, имипенему – 33%, меропенему – 33%, гентамицину – 42,9%, амикацину – 28,9%, ципрофлоксацину – 54%, офлоксацину – 42,9%, левофлоксацину – 22%, клиндамицину – 61,5%, ванкомицину – 0%, пиперациллину/тазобактаму – 0%, тигециклину – 0% случаев. Резистентность *S. epidermidis* представлена на (рис. 4).

Выделенные штаммы энтерококков (n=3) были в 100% случаев резистентны к оксацилину, цефтриаксону, амикацину, ципрофлоксацину, офлоксацину, клиндамицину. К ванкомицину и линезолиду все изоляты оказались чувствительны в 100% случаев.

Чувствительность к антибактериальным препаратам клинически значимых грамотрицательных штаммов

Выделенные штаммы *A. baumannii* (n=2) отличались сверхвысоким уровнем устойчиво-

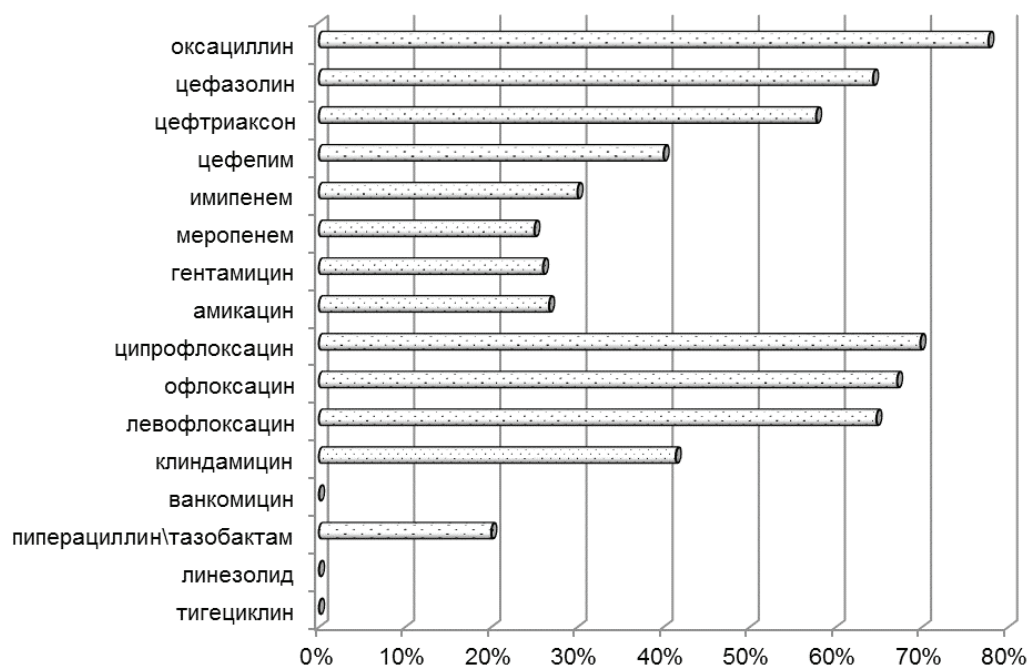


Рисунок 3 – Резистентность *S. aureus* (n=14) к антибактериальным препаратам.

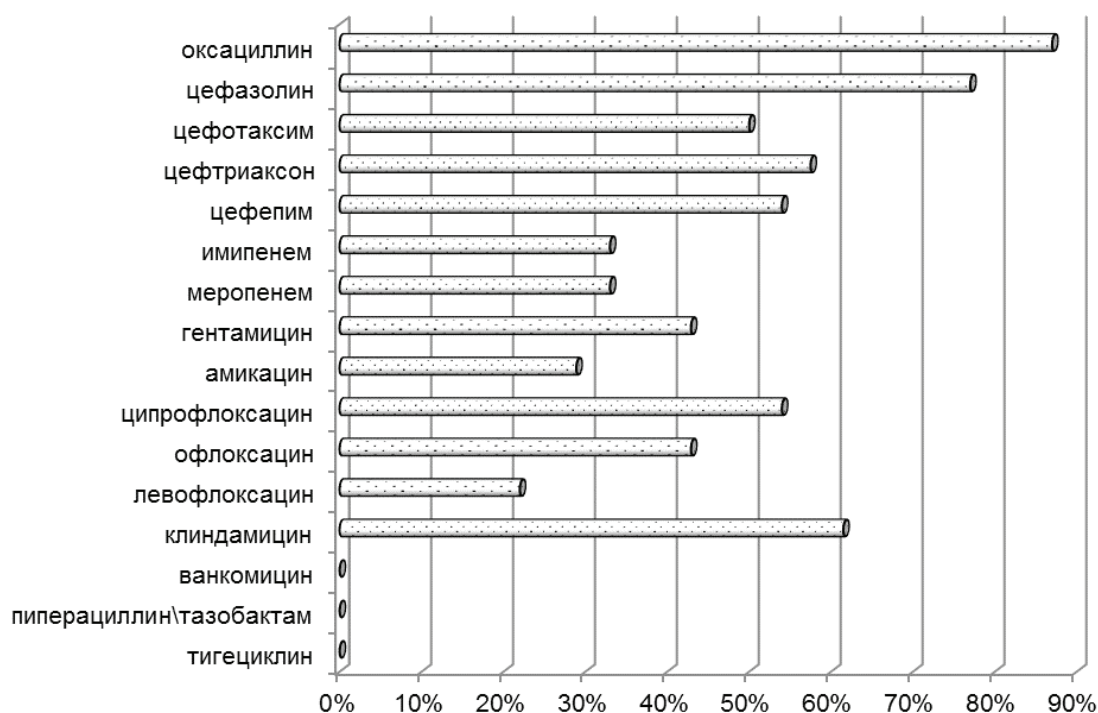


Рисунок 4 – Резистентность *S. epidermidis* (n=10) к антибактериальным препаратам.

сти (100%) практически ко всем изучаемым антибактериальным препаратам: цефалоспорином III-IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон, цефепим); карбапенемам (имипенем, меропенем); фторхинолонам (ципрофлоксацин, офлоксацин), тигециклину.

Резистентность к левофлоксацину и амикацину составила 65,7%, ампициллин/сульбактаму – 14,9%, цефоперазон/сульбактаму – 0%. По данным литературы, сульбактам обладает внутренней антимикробной активностью против *A. baumannii*, которая не зависит от нахо-

дящегося с ним в комбинации бета-лактамно-го препарата [13,14]. Все выделенные штаммы *A. baumannii* оказались устойчивы к 6 и более антибиотикам, что говорит о полирезистентности.

Энтеробактерии (n=4) были устойчивы к цефтриаксону – 50%, цефтазидиму – 25%, цефоперазону – 25%, цефепиму – 0%, имипенему – 100%, меропенему – 100%, амикацину – 100%, ципрофлоксацину – 50%, офлоксацину – 50%, левофлоксацину – 100% (рис. 5).

Устойчивость *P. aeruginosa* (n=112) к цефотаксиму оказалась на уровне 75%, цефтриаксону – 60%, цефтазидиму – 69%, цефоперазону – 88%, цефепиму – 83%, имипенему – 53,5%, меропенему – 53,1%, гентамицину – 100%, амикацину – 58,6%, ципрофлоксацину – 89,8%, офлоксацину – 79,3%, левофлоксацину – 54%, пиперациллин/тазобактаму – 37,5%, колистину – 2,5%. При этом высокая устойчивость выявлялась к 6 и более антибиотикам, что указывает на полирезистентность выделенного возбудителя (рис. 6).

Обсуждение

Полученные данные микробиологических посевов при ЭП показывают, что лидирующее положение занимают грамотрицательные микроорганизмы, частота выделения которых составляет 80,82% (95% ДИ: 74,36-87,28) случаев. Доля грамположительных воз-

будителей оказалась всего 18,49% (95% ДИ: 12,12-24,86). Согласно литературным источникам, в последние десятилетия тенденция замены грамположительных возбудителей на грамотрицательных в стационарах устойчива и соответствует данным США и России [12-15]. При этом отмечается невысокая высеваемость возбудителей при ЭП, которая в нашем случае составила 51,04%.

Ведущими возбудителями ЭП являются: *P. aeruginosa* – 76,70% (95% ДИ: 69,77-83,5) случаев и *S. aureus* – 9,59% (95% ДИ: 4,75-14,42). Частота остальных микроорганизмов составила ниже 7% для каждого представителя (*S. epidermidis*, *K. pneumonia*, *A. baumannii*).

Ведущие патогены ЭП относятся к группе НГОВ (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*). Им присущи механизмы резистентности, такие как синтез бета-лактамаз, меньшую роль играют нарушения проницаемости наружной мембраны и пенициллинсвязывающие белки [12-14]. Это обуславливает высокую эффективность ингибитор-защищенных бета-лактамов, колистина, а также карбапенемов в комбинации с аминогликозидами или фторхинолонами. Следует отметить, что на фоне общей относительно высокой активности карбапенемов отмечается тенденция к возрастанию количества нечувствительных штаммов *A. baumannii* к карбапенемам, цефалоспорином и аминогликозидам (кроме амикацина) до 100% случаев.

Таким образом, полученные нами ре-

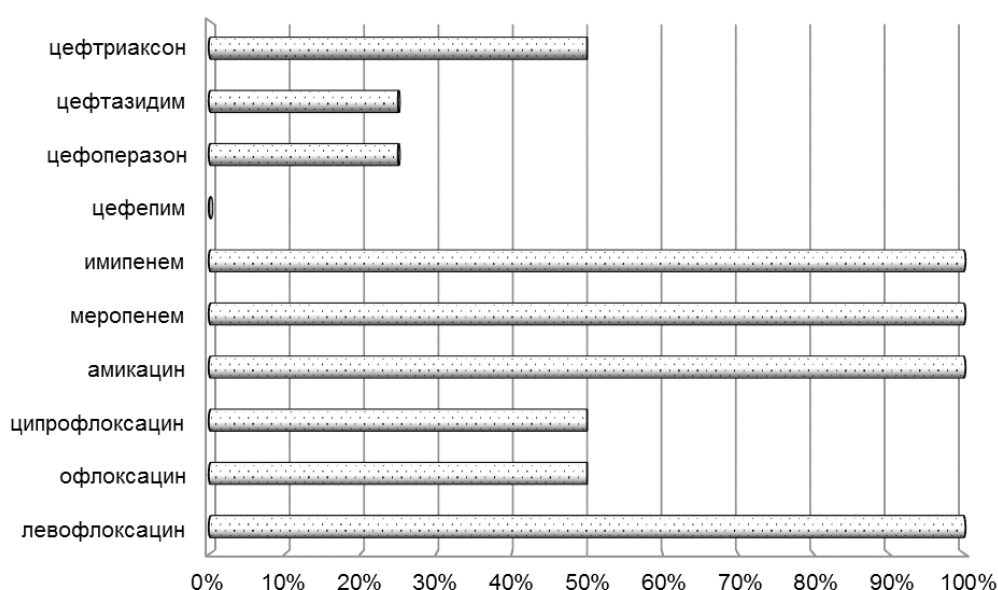


Рисунок 5 – Резистентность энтеробактерий к антибактериальным препаратам.

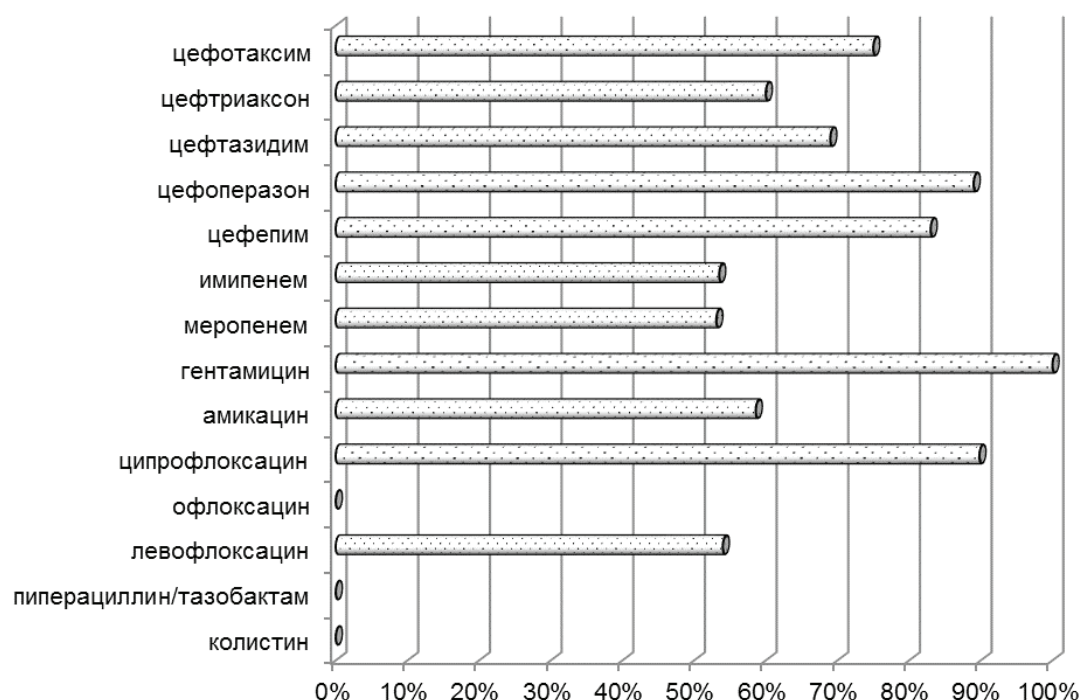


Рисунок 6 – Резистентность *P. aeruginosa* (n=112) к антибактериальным препаратам.

зультаты свидетельствуют о высокой резистентности основных грамотрицательных возбудителей ЭП (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*) к применяемым антибактериальным препаратам. Препаратами выбора при инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, могут быть колистин, меропенем, левофлоксацин и амикацин и их комбинации.

Основные представители грамположительной флоры (*S. aureus*, *S. epidermidis*) оказались оксациллинрезистентными. Также они демонстрируют высокую резистентность к цефалоспорином II поколения, умеренную к цефалоспорином III-IV поколения, фторхинолонам и низкую к карбанемам и аминогликозидам III поколения. Единственными препаратами со 100% чувствительностью остаются ванкомицин и линезолид.

Таким образом, необходимо обязательно учитывать полученные данные о возбудителях гнойных плевритов и их чувствительности к препаратам, чтобы своевременно вносить изменения в схемы лечения пациентов с ЭП.

Заключение

1. Ведущими возбудителями эмпиемы плевры являются представители грамотрица-

тельной микрофлоры – 80,82% (95% ДИ: 74,36-87,28), при этом высеваемость патогенов составляет 51,04%.

2. Доминирующим возбудителем эмпиемы плевры у торакальных пациентов является *P. aeruginosa*, частота выделения которой достигает 76,70% (95% ДИ: 69,77-83,5).

3. Учитывая высокую резистентность наиболее эффективными антибактериальными препаратами для лечения эмпиемы плевры, вызванной *P. aeruginosa*, является колистин, меропенем, левофлоксацин, амикацин и их комбинации. При выявлении грамположительной флоры предпочтение следует отдавать препарату выбора – ванкомицину или линезолиду.

4. Установленная высокая устойчивость и полирезистентность основных возбудителей эмпиемы плевры к антибиотикам диктует необходимость проведения постоянного мониторинга ситуации и своевременного внесения корректив в схемы антибактериальной терапии с учетом реальной картины в конкретном отделении.

Литература

1. Surgical site infections, International Nosocomial

- Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 30 countries, 2005-2010 / V. D. Rosenthal [et al.]. – Infect. Control. Hosp. Epidemiol. – 2013 Jun. – Vol. 34, N 6. – P. 597–604.
2. Эколого-эпидемиологические особенности госпитальных инфекций в отделении торакальной хирургии многопрофильного стационара / Н. Н. Митрофанова [и др.] // Фундам. исслед. – 2014. – № 7, ч. 3. – С. 540–543.
3. Parapneumonic empyema Deaths during Past Centaury, Utah / J. M. Bender [et al.]. – Emerg. Infect. Dis. – 2009 Jan. – Vol. 15, N 1. – P. 44–48.
4. Management of pleural space infections: a population-based analysis / F. Farjah [et al.]. – J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2007 Feb. – Vol. 133, N 2. – P. 346–351.
5. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance / N. A. Maskell [et al.]. – Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2006 Oct. – Vol. 174, N 7. – P. 817–823.
6. Pleural space infections: microbiologic and fluid characteristics in 84 patients / J. Porcel [et al.]. – Internet. J. Pulm. Med. – 2003. – Vol. 3, N 1.
7. Баринов, О. В. Микробиологический мониторинг больных с эмпиемой плевры / О. В. Баринов, Т. Н. Суборова, А. В. Саламатов // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2010. – № 1. – С. 156–159.
8. Эффективность рациональной антибактериальной терапии у больных эмпиемой плевры в условиях лечебного учреждения / Ф. В. Иванов [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2012. – № 4. – С. 8–11.
9. Антибактериальная терапия эмпиемы плевры / А. А. Муконин [и др.] // Мед. совет. – 2008. – № 3/4. – С. 67–70.
10. Иванов, Ф. В. Возможности сокращения экономических затрат при проведении антибактериальной терапии у больных эмпиемой плевры / Ф. В. Иванов // Академ. журн. Запад. Сибири. – 2012. – № 6. – С. 31.
11. A 10-year experience with bacteriology of acute thoracic empyema: emphasis on *Klebsiella pneumoniae* in patients with diabetes mellitus / K. Y. Chen [et al.]. – Chest. – 2000 Jun. – Vol. 117, N 6. – P. 1685–1689.
12. Lister, P. D. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms / P. D. Lister, D. J. Wolter, N. D. Hanson. – Clin. Microbiol. Rev. – 200 Oct. – Vol. 22, N 4. – P. 582–610.
13. Peleg, A. Y. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen / A. Y. Peleg, H. Seifert, D. L. Paterson. – Clin. Microbiol. Rev. – 2008 Jul. – Vol. 21, N 3. – P. 538–582.
14. Bonomo, R. A. Mechanisms of multidrug resistance in *acinetobacter* species and *pseudomonas aeruginosa* / R. A. Bonomo, D. Szabo. – Clin. Infect. Dis. – 2006 Sep. – Vol. 43, suppl. 2. – P. S49–S56.
15. Sonali, J. Empyema thoracis: bacteriological analysis of pleural fluid from the largest chest hospital in Delhi / J. Sonali, J. N. Banavaliker // J. Med. Dent. Sci. – 2013 Jan-Feb. – Vol. 3, N 6. – P. 46–51.

Поступила 31.10.2016 г.

Принята в печать 09.12.2016 г.

References

1. Rosenthal VD, Richtmann R, Singh S, Apisarnthanarak A, Kübler A, Viet-Hung N, et al. Surgical site infections, International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 30 countries, 2005-2010. Infect Control Hosp Epidemiol. 2013 Jun;34(6):597-604. doi: 10.1086/670626
2. Mitrofanova NN, Melnikov VL, Babaev SYu, Zhuravlev RV. Ecological and epidemiological features of nosocomial infections in the Department of Thoracic Surgery multidisciplinary hospital. Fundam Issled. 2014;(7, ch 3):540-3. (In Russ.)
3. Bender JM, Ampofo K, Sheng X, Pavia AT, Cannon-Albright L, Byington CL. Parapneumonic empyema Deaths during Past Centaury, Utah. Emerg Infect Dis. 2009 Jan;15(1):44-48. doi: 10.3201/eid1501.080618
4. Farjah F, Symons RG, Krishnadasan B, Wood DE, Flum DR. Management of pleural space infections: a population-based analysis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Feb;133(2):346-51. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.038
5. Maskell NA, Batt S, Hedley EL, Davies CW, Gillespie SH, Davies RJ. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Oct;174(7):817-23. doi: 10.1164/rccm.200601-074OC
6. Porcel J, Vázquez P, Vives M, Nogués A, Falguera M, Manonelles A. Pleural space infections: microbiologic and fluid characteristics in 84 patients. Internet J Pulm Med. 2003;3(1).
7. Barinov OV, Suborova TN, Salamatov AV. Microbiological monitoring of patients with a pleura empyema. Vestn Ros Voenn-Med Akad. 2010;(1):156-9. (In Russ.)
8. Ivanov FV, Ivchenko EV, Kotiv BN, Barinov OV, Suborova TN. Effektivnost' ratsional'noi antibakterial'noi terapii u bol'nykh empiemoi plevry v usloviakh lechnogo uchrezhdeniia. Vestn Ros Voenn-Med Akad. 2012;(4):8-11. (In Russ.)
9. Mukonin AA, Leshchenko IV, Ovsyankin AV, Betaneli TSh, Gaydul KV. Antibacterial therapy of an empyema of a pleura. Med Sovet. 2008;(3-4):67-70. (In Russ.)
10. Ivanov FV. Possibilities of reduction of economic expenses when performing antibacterial therapy at patients with a pleura empyema. Akadem Zhurn Zapad Sibiri. 2012;(6):31. (In Russ.)
11. Chen KY, Hsueh PR, Liaw YS, Yang PC, Luh KT. A 10-year experience with bacteriology of acute thoracic empyema: emphasis on *Klebsiella pneumoniae* in patients with diabetes mellitus. Chest. 2000 Jun;117(6):1685-9.
12. Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. Clin Microbiol Rev. 2009 Oct;22(4):582-610. doi: 10.1128/CMR.00040-09
13. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008 Jul;21(3):538-82. doi: 10.1128/

- CMR.00058-07
14. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in acinetobacter species and pseudomonas aeruginosa. Clin Infect Dis. 2006 Sep;43 Suppl 2:S49-56. doi: 10.1086/504477
15. Sonali J, Banavaliker JN. Empyema thoracis: bacteriological analysis of pleural fluid from the largest chest hospital in Delhi. J Med Dent Sci. 2013 Jan-Feb;3(6):46-51.

Submitted 31.10.2016

Accepted 09.12.2016

Сведения об авторах:

Кубраков К.М. – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Абодовский С.А. – студент 6 курса лечебного факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Чулков А.А. – студент 6 курса лечебного факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Подолинский Ю.С. – врач торакального отделения, Витебская областная клиническая больница;

Ермашкевич С.Н. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом урологии и детской хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Kubakov K.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Abodovsky S.A. – the sixth - year medical student, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Chulkov A.A. – the sixth - year medical student, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Podolinsky Y.S. – physician of the thoracic department, Vitebsk Regional Clinical Hospital;

Ermashkevich S.N. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Hospital Surgery with the course of Urology & Pediatric Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра неврологии и нейрохирургии. E-mail: k-kubakov@yandex.ru – Кубраков Константин Михайлович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Neurology & Neurosurgery. E-mail: k-kubakov@yandex.ru – Kubakov Konstantin M.

СИНДРОМ ВЕРХНЕЙ БРЫЖЕЕЧНОЙ АРТЕРИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ТИХОН Н.М.*, ВОЛКОВА М.П.*, ХМЕЛЕНКО А.В.***, ГРИНЬ А.И.***

*Гродненский государственный медицинский университет, г.Гродно, Республика Беларусь

**Гродненская областная детская клиническая больница, г.Гродно, Республика Беларусь

***Республиканский научно-практический центр детской хирургии, г.Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №6. – С. 63-73.

SUPERIOR MESENTERIC ARTERY SYNDROME. CLINICAL CASE IN PEDIATRIC PRACTICE

TSIKHAN N.M.*, VOLKAVA M.P.*, KHMIALENKA A.V.**, HRYN A.I.***

*Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

**Grodno Regional Children's Clinical Hospital, Grodno, Republic of Belarus

***Republican Research and Practical Centre for Pediatric Surgery, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(6):63-73.

Резюме.

Статья посвящена редкой причине нарушения дуоденальной проходимости – синдрому верхней брыжеечной артерии (СВБА), который обусловлен сдавлением нижней горизонтальной части двенадцатиперстной кишки (ДПК) между верхней брыжеечной артерией и брюшной частью аорты. Уровень заболеваемости СВБА точно неизвестен, что обусловлено определенными сложностями в диагностике. В литературе можно найти не так много публикаций клинических случаев СВБА, а случаев из педиатрической практики особенно. Сочетание СВБА с другими заболеваниями гастропанкреатодуоденальной зоны маскирует его и создает трудности в ранней диагностике.

В статье проанализированы этиология и механизм развития данного синдрома, клинико-диагностические аспекты и возможные подходы к лечению. Приведен клинический случай из педиатрической практики, который наглядно демонстрирует сложности диагностики, обусловленные отсутствием специфической клинической симптоматики. Однако наличие у ребенка выраженных клинических симптомов дуоденальной непроходимости и гастродилатации может стать поводом исключить такую редкую патологию, как синдром верхней брыжеечной артерии. Одним из наиболее важных направлений в диагностике СВБА является компьютерная томография органов брюшной полости с комбинированным контрастированием желудка, 12-перстной кишки и компьютерной ангиографией сосудов. Комбинация этих методов позволяет хорошо визуализировать 12-перстную кишку и сосуды, оценить состояние желудка и ДПК, чтобы определиться с тактикой лечения. Своевременная диагностика позволит избежать возникновения серьезных осложнений и получить хорошие результаты лечения. Однако это требует от специалистов не только знаний по этой проблеме, но и возможностей инструментальной диагностики.

Ключевые слова: синдром верхней брыжеечной артерии, дуоденальная непроходимость, компьютерная томография.

Abstract.

The article is devoted to an unusual cause of duodenal obstruction – superior mesenteric artery syndrome (SMAS) which is characterized by a compression of the third part of the duodenum between the superior mesenteric artery and the abdominal aorta. SMAS incidence rate is not precisely known due to some difficulties in the diagnosis. There are not so many publications about clinical cases of SMAS that can be found in scientific literature and especially those from pediatric practice. Combination of SMAS with other gastroduodenal diseases can mask it and create difficulties in early diagnosis.

The etiology and mechanism of this syndrome development, clinical and diagnostic aspects and possible approaches

to its management have been analyzed. We report a clinical case of SMA syndrome from our pediatric practice. This case demonstrates the diagnostic difficulties caused by the lack of specific clinical symptoms. However, the presence of the expressed clinical symptoms of duodenostasis and marked stomach distension may serve as a ground to exclude such a rare pathology as SMA syndrome. One of the most important directions in the diagnosing of SMA syndrome is the use of a computer tomography scan of the abdomen with combined contrasting of the stomach and the duodenum and computer angiography of the blood vessels. Combination of these methods enables clear visualization of the duodenum and vessels, estimation of the functional condition of the stomach and duodenum in order to choose the treatment tactics. Timely diagnosis will allow to avoid serious complications development and to get good treatment results. But it requires from specialists not only the knowledge about this issue, but also instrumental diagnosing facilities.

Key words: superior mesenteric artery syndrome, duodenal obstruction, computer tomography.

Синдром верхней брыжеечной артерии (СВБА) представляет собой один из вариантов хронического нарушения дуоденальной проходимости, обусловленный сдавлением нижней горизонтальной части двенадцатиперстной кишки (ДПК) между верхней брыжеечной артерией (ВБА) и брюшной частью аорты (БА).

В норме верхняя брыжеечная артерия отходит от аорты под углом 30-60° на уровне первого поясничного позвонка. Третья часть ДПК располагается обычно на уровне тела третьего поясничного позвонка и проходит между аортой (сзади) и верхней брыжеечной артерией (спереди). Расстояние между этими сосудами составляет 10-28 мм. ВБА огибает двенадцатиперстную кишку плавно, не прижимая ее к аорте, в том числе и за счет жировой ткани и лимфатических сосудов, расположенных между артерией и кишкой. Связка Трейтца удерживает двенадцатиперстную кишку в сосудистом угле между ВБА и БА [1-4].

Индивидуальные анатомические особенности этой области, такие как длина и место прикрепления связки Трейтца, уровень, на котором двенадцатиперстная кишка пересекает позвоночник, уровень отхождения верхней брыжеечной артерии от аорты, количество жировой ткани и т.д. могут стать факторами, предрасполагающими к появлению клинической симптоматики дуоденальной непроходимости. У пациентов с синдромом верхней брыжеечной артерии аортомезентериальный угол более острый (менее 25°), пространство между аортой и верхней брыжеечной артерией меньше, чем 10 мм. Поддерживающая связка Трейтца может фиксироваться высоко и подтягивать кверху дуоденоюнальный изгиб, кроме того, она может быть фиксирована к восходящей или нижней горизонтальной

части двенадцатиперстной кишки. Это способствует смещению нижней горизонтальной части двенадцатиперстной кишки вверх и приближению ее к вершине аортомезентериального угла. Потеря массы тела приводит к уменьшению ретроперионеального и перидуоденального жира, расстояние между ВБА и БА уменьшается, и развивается клиника дуоденальной непроходимости [1, 2, 3].

Синдром верхней брыжеечной артерии впервые был описан бароном Von Rokitsansky в 1842 году на аутопсийном материале. Однако широкое внимание клиницистов этот синдром привлек несколько позднее, в 1927 году, когда D.P.D. Wilkie на примере 75 случаев описал клиническую картину хронической дуоденальной обструкции и обосновал подходы к ее лечению [1, 5].

В литературе этот синдром описывается и под другими названиями. Наиболее частые из них это артериомезентериальная компрессия двенадцатиперстной кишки, синдром Wilkie, артериомезентериальная дуоденальная обструкция, сосудистая компрессия двенадцатиперстной кишки, дуоденальная компрессия в результате аортомезентериальных отношений, дуоденостаз, дуоденальная непроходимость, хроническая сосудистая компрессия двенадцатиперстной кишки.

Уровень заболеваемости СВБА точно неизвестен, что обусловлено определенными сложностями в диагностике. Частота выявления СВБА при всех исследованиях верхних отделов желудочно-кишечного тракта с использованием бария составляет 0,013-0,3%. СВБА среди женщин встречается в два раза чаще, чем среди мужчин. Может возникать в любом возрасте, однако в подавляющем большинстве случаев (75%) артериомезентериальная компрессия двенадцатиперстной кишки

диагностируется у молодых людей в возрасте от 10 до 30 лет. В литературе в целом можно найти не так много публикаций клинических случаев СВБА, а случаев из педиатрической практики особенно. Чаще всего это пациенты травматолого-ортопедических отделений, онкобольные на химиотерапии, пациенты после тяжелых операций [1, 3, 6, 7].

Синдром верхней брыжеечной артерии может манифестировать в виде острой кишечной непроходимости (острый/индуцированный СВБА) или протекать в хронической форме с длительным периодом абдоминальных жалоб, обусловленных компрессией 12-перстной кишки [1, 2, 8].

Острое развитие СВБА встречается редко. Клиника развивается быстро и может представлять чрезвычайную хирургическую ситуацию. Например, после травмы позвоночника у пациентов, длительное время находящихся в постели в положении лежа на спине в послеоперационный период, или при необходимости длительной иммобилизации в таком же положении у пациентов с ожогами, травмами и ортопедическими проблемами [3, 4].

Более распространенной является хроническая форма СВБА. Эти пациенты часто имеют астеническое телосложение. Индекс массы тела (ИМТ) коррелирует с величиной артериомезентериального угла. У пациентов с хронической формой часто находят такие анатомические особенности, как относительно более низкое отхождение ВБА, более высокое расположение и более короткая связка Трейтца, незавершенный поворот 12-перстной кишки. В 25-45% случаев хроническая форма СВБР ассоциирована с язвенной болезнью и в 50% с гиперхлоргидрией [1, 9].

К факторам, способствующим появлению клинических симптомов СВБА у людей, имеющих анатомические предпосылки, также относят выраженный поясничный лордоз и другие искривления позвоночника, аневризмы аорты или верхней брыжеечной артерии, уменьшение запасов брыжеечного жира из-за выраженной потери массы тела за короткий промежуток времени в результате катаболических процессов (онкология, тяжелые ожоги, наркомания, анорексия) или вследствие быстрого роста в длину без соответствующего увеличения массы тела в пубертатный период.

Таким образом, любой фактор, кото-

рый резко уменьшает аортомезентериальный угол, может спровоцировать сдавление нижней горизонтальной части ДПК и привести к появлению клинических симптомов. Однако у некоторых пациентов невозможно установить факторы, приведшие к развитию и способствовавшие возникновению клинических проявлений этого синдрома.

Формирование хронического нарушения дуоденальной проходимости при СВБА происходит в несколько этапов. Периоду полного нарушения дуоденальной проходимости, проявляющемуся явлениями дуоденостаза, предшествуют стадии компенсации и субкомпенсации. В стадии компенсации наблюдается усиление интенсивности перистальтики в ответ на нарушение проходимости, что в свою очередь приводит к повышению внутриполостного давления, удлинению времени эвакуации содержимого. Кроме того, желчь и панкреатический сок поступают в кишку только после преодоления градиента давления – снижение поступления пищеварительных секретов нарушает процессы пищеварения. В стадии субкомпенсации появляется антиперистальтика, значительно увеличивается внутриполостное давление, гиперфункция клапанных структур сменяется недостаточностью, вначале относительной, а потом абсолютной. При этом наблюдается регургитация дуоденального содержимого в органы, которые связаны с кишкой выводными протоками или прямым сообщением. Рефлюксы в желудок, общий желчный и панкреатический протоки приводят к развитию соответственно хронического гастрита, холецистита и панкреатита. В стадии декомпенсации гипертензия сменяется гипотензией, гиперперистальтика гипомоторикой с гипотонией, происходит расширение части или всего органа, увеличение емкости кишки. Эта стадия является собственно дуоденостазом [1, 3, 8].

Клиническая симптоматика СВБА проявляется остро или имеет постепенно прогрессирующее течение. Типичными признаками являются постпрандиальный эпигастральный болевой синдром, который диагностируется в 60-80% случаев, тошнота, рвота (иногда с желчью). Облегчение пациент испытывает после рвоты, при изменении положения тела с вертикального или положения лежа на спине, в положение лежа на животе или на левом боку.

Могут наблюдаться также отрыжка, изжога, чувство раннего насыщения, снижение аппетита, прогрессирующая потеря массы тела. Часто этот симптомокомплекс дополняется явлениями психосоматической астенизации, снижением умственной продуктивности и физической работоспособности, апатией. Данные объективного обследования неспецифичны. У многих пациентов отмечается астеничное телосложение. ИМТ менее 5 перцентили относят к факторам риска развития клинических симптомов СВБА [1, 2, 3, 8].

Постановка диагноза представляет определенные трудности и базируется, прежде всего, на данных инструментальных методов диагностики, поскольку клинические симптомы не специфичны. В 95% случаев диагноз подтверждается с помощью рентгенологических методов исследования. Рентгенологическое исследование с барием выявляет длительную задержку контраста в средней или нижней горизонтальной части двенадцатиперстной кишки. Характерна задержка опорожнения желудка более 4-6 часов. Обычно имеет место дилатация двенадцатиперстной кишки, гораздо реже отмечается дилатация желудка. На рентгенограмме часто можно увидеть характерную резкую вертикальную линию обрыва продвижения контраста на уровне нижней горизонтальной части ДПК, обусловленную облитерацией просвета кишки в результате компрессии извне верхней брыжеечной артерией. Если рентгенологическое исследование производят при наличии симптомов кишечной непроходимости, важно изменить положение пациента и посмотреть, не улучшится ли пассаж рентгенконтрастного вещества в положении пациента на животе. Следует подчеркнуть, что у некоторых пациентов может отмечаться задержка контраста в нижней горизонтальной части двенадцатиперстной кишки и без наличия каких-либо симптомов [1, 4, 10, 11].

ФГДС необходима для исключения других причин нарушения дуоденальной проходимости. Характерными эндоскопическими признаками СВБА являются расширение желудка и проксимальной части ДПК с сужением ее дистальной части за счет сдавления пульсирующим экзогенным компонентом. Однако эти изменения при ФГДС описываются нечасто. Дальнейший диагностический алгоритм должен включать ультразвуковое

исследование (УЗИ) брюшной полости с доплерографией сосудов абдоминального отдела. Однако, выполняя УЗИ с доплерографией сосудов абдоминального отдела аорты, сложно оценить функциональное состояние ДПК, аортомезентериальный угол, топографию горизонтальной ветви ДПК, высоту фиксации связки Трейца.

Учитывая низкую информативность рутинных методов исследования, многие авторы указывают на целесообразность выполнения у таких пациентов комбинированной компьютерной томографии (КТ). Контрастное усиление пищеварительного канала и дополнительная ангиография сосудов абдоминального отдела аорты в ходе одного исследования позволяют ответить на вопросы о причине заболевания (объемное образование в области корня брыжейки, поджелудочной железы, аномалии ДПК и поджелудочной железы, деформация позвоночника и др.); выявить возможный висцероптоз; оценить стадию СВБА, исследовать цифровые показатели соотношений диаметра ДПК в расширенном и неизменном участках, расстояние между БА и ДПК, измерить аортомезентериальный угол. Данные, полученные с помощью этого исследования, являются ключевыми для постановки диагноза и принятия решения о перспективах консервативного или хирургического лечения [1, 4, 6, 12, 13, 14].

Консервативные методы лечения эффективны в начальной стадии заболевания. Хирургическое лечение показано, если консервативное лечение было неэффективным. Чаще всего такая ситуация возникает у пациентов с длительным анамнезом абдоминальных жалоб и большой потерей массы тела, при наличии выраженной дилатации двенадцатиперстной кишки, а также при ассоциации СВБА с язвенной болезнью.

Основной целью консервативного лечения является устранение дуоденальной непроходимости и усиление питания с целью увеличить объем мезентериальной жировой ткани, что позволит восстановить нормальное анатомическое соотношение двенадцатиперстной кишки и окружающих структур. Лечебное питание начинают с частых приемов пищи малыми порциями. Вначале предпочтительно использование пищи жидкой консистенции с постепенным увеличением

ее объема и калорийности, возможно применение специальных смесей для энтерального питания. После каждого приема пищи на некоторое время пациентам рекомендуется принимать положение лежа на левом боку или коленно-локтевое положение. Постуральная терапия (переворачивание пациента на бок или на живот) способствует смещению двенадцатиперстной кишки в сторону и уменьшению обструкции. Если изменение положение тела не нормализует состояние пациента, с целью декомпрессии желудка и ДПК устанавливают назоеюнальный зонд и налаживают энтеральное питание. В некоторых случаях целесообразно использование частичного или полного парентерального питания, позволяющего быстрее набрать вес. Из медикаментозных средств оправдано назначение прокинетики. По показаниям проводится внутривенная регидратационная терапия и коррекция электролитных нарушений.

По мнению ряда авторов, консервативное лечение должно длиться, по крайней мере, в течение 4-6 недель до принятия решения о хирургической коррекции. Однако однозначных рекомендаций по длительности консервативной терапии не существует. Наиболее часто с целью хирургического лечения этого синдрома применяется формирование обходного дуодено-еюноанастомоза. В 1959 году для лечения этого синдрома Strong предложил сначала пересекать связку Трейтца с последующим низведением двенадцатиперстной кишки из аортomezентериального угла. В том случае, если низведение двенадцатиперстной кишки после пересечения связки невозможно – накладывать дуоденоеюноанастомоз [2, 3, 7].

Хирургическое лечение, как правило, имеет хорошие результаты, большинство пациентов полностью выздоравливают. Тем не менее, в ряде случаев после успешной хирургической коррекции основной проблемы могут сохраняться абдоминальные жалобы, такие как отрыжка, тошнота, чувство раннего насыщения, у некоторых пациентов может рецидивировать рвота, что обусловлено сохранением тяжелого кислотного рефлюкса и гастропареза. Поэтому особенно актуальна своевременная диагностика заболевания, до возникновения тяжелых осложнений [2, 3].

Ниже приведен клинический случай из педиатрической практики, который демон-

стрирует проблему ранней диагностики синдрома верхней брыжеечной артерии.

Клинический случай

1-я госпитализация (29.09.2015-16.10.2015)

Пациент А. (15 лет) впервые поступил в детскую областную клиническую больницу г. Гродно 29.09.2015 с жалобами на снижение аппетита, потерю массы тела, приступы тошноты, рвоту частично переваренной пищей (без примеси крови, периодически с желчью), иногда отрыжку и вздутие живота. Вышеперечисленные жалобы появились 1-1,5 месяца назад, состояние постепенно ухудшалось – к моменту поступления в стационар рвота возникала по 2-3 раза в день 2-4 дня в неделю. Мальчик предпочитал жидкую пищу, поскольку после приема более густой и твердой пищи появлялось чувство дискомфорта и тяжести, иногда боли в эпигастрии и рвота, приносящая облегчение. Симптомы уменьшались в коленно-локтевом положении или лежа на боку. За месяц, предшествующий госпитализации, ребенок потерял в весе примерно 1,5-2 кг.

Как выяснилось позднее, у мальчика и ранее периодически отмечались неярко выраженные симптомы диспепсии, чувство дискомфорта после приема пищи. Однако значительное ухудшение наступило только 1-1,5 месяца назад.

Анамнез жизни. Ребенок от I беременности, протекавшей без особенностей, I родов в сроке 40 недель с весом 3650 г. Среди перенесенных заболеваний – простудные и ветряная оспа. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность по заболеваниям пищеварительного тракта отягощена: у отца ребенка язва двенадцатиперстной кишки.

При поступлении общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. При осмотре обращает на себя внимание астеническое телосложение с дефицитом массы тела. Вес ребенка на момент поступления был всего 41 кг (менее 10-й перцентили) при росте 172 см (50-75 перцентиль), соответственно индекс массы тела – 13,9 (ниже 3-й перцентили). Температура тела при поступлении и в период, предшествующий госпитализации, на нормальных цифрах. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-мышечная и суставная система без отклонений от нормы.

Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Со стороны респираторной и сердечно-сосудистой системы патологических изменений не выявлено. Артериальное давление при поступлении 125/55 мм.рт.ст. Живот правильной формы, не вздут, при глубокой пальпации умеренно болезненный в эпигастрии и околопупочной области, нижняя граница желудка пальпируется на уровне пупка, при перкуссии передней брюшной стенки натошак определяется шум плеска, при аускультации – нормальные кишечные шумы. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень и селезенка не увеличены. Стул ежедневно или 1 раз в два дня, оформленный, нормального цвета без посторонних примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Лабораторные показатели были в пределах нормальных значений. В общем анализе крови: лейкоциты – $5,5 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 150 г/л, тромбоциты – $317 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 6 мм/час. В биохимическом анализе крови: СРБ – 2,5 мг/л, глюкоза – 4,7 ммоль/л, общий белок – 70 г/л, билирубин общий – 8,6 мкмоль/л, АЛТ – 18 ЕД/л, АСТ – 23 ЕД/л, амилаза – 69 ммоль/л, мочевины – 3,8 ммоль/л, креатинин – 75 мкмоль/л, натрий – 138 ммоль/л, калий – 5 ммоль/л, хлориды – 98 ммоль/л. Антиглиядиновые антитела (IgA и G) – тест отрицательный. В общем анализе мочи: pH – 5,8, плотность – 1011; белок, глюкоза, ацетон – не обнаружены; лейкоциты и эпителий – единичные в поле зрения. Анализ кала на скрытую кровь – отрицательный. Цисты лямблий и яйца гельминтов в кале не обнаружены.

Выполнены следующие инструментальные исследования. На ФГДС слизистая пищевода на всем протяжении выражено гиперемирована, капиллярно кровит, визуализируются продольные язвы и эрозии с фибрином, больше в нижней трети пищевода. Кардия смыкается не полностью. Z-линия размыта. В просвете желудка умеренное количество тощачового содержимого, слизистая гиперемирована, отечна. Привратник без особенностей. Луковица 12-перстной кишки: просвет грубо деформирован с сужением и децентрализацией просвета за счет рубца и отека, с трудом проходим для аппарата; слизистая гиперемирована, отечная, визуализируется глубокая язва под фибрином размером 0,6×0,6 см. Постбульбарный отдел

пройти не удалось, отмечается выраженная контактная кровоточивость слизистой, просвет не открывается при инсuffляции воздуха, аппарат под нависание свободно не проходит. Уреазный тест: НР ++.

Поскольку провести эндоскоп через постбульбарный отдел не удалось, для уточнения диагноза, с целью исключить другие причины механической обструкции (мембраны двенадцатиперстной кишки, синдром Ледда, внешнюю компрессию ДПК опухолью, сосудом, аномальной формой поджелудочной железы и т.д.), выполнена компьютерная томография (КТ) изучаемой области. Выявлено некоторое увеличение объема желудка, контрастное вещество определялось на уровне петель тощей кишки через 20 мин. Размеры, структура и плотность паренхимы печени были без особенностей. Обращало на себя внимание расширение внутри- и внепеченочных желчных протоков, которые содержали большое количество воздуха (признаки аэробилии). Желчный пузырь и поджелудочная железа без особенностей. Парапанкреатическая жировая клетчатка не изменена. В области подковы 12-перстной кишки и фатерова соска явных отклонений от нормы не обнаружено. Брюшной отдел аорты и магистральные артерии брюшной полости располагались типично, сосудистой патологии не выявлено. Дополнительных образований и увеличенных лимфоузлов на уровне исследования не выявлено. Заключение: КТ-признаки аэробилии, гастродилатация.

Таким образом, компьютерная томография брюшной полости, выполненная на этом этапе, не выявила других причин непроходимости двенадцатиперстной кишки, кроме ее язвенно-рубцовой деформации. Причиной аэробилии могла стать несостоятельность сфинктера Одди, обусловленная деформацией ДПК.

На УЗИ сердца – пролапс митрального клапана I степени (4 мм), без митральной регургитации, размеры камер сердца и гемодинамика в пределах нормальных значений. УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы, а также ЭКГ не выявило патологии.

На основании клинических данных и результатов лабораторно-инструментальных методов исследования выставлен диагноз «Язвенная болезнь. Язва луковицы 12-перстной

кишки в стадии свежей язвы. Рубцовая деформация и сужение просвета 12-перстной кишки. Хронический гастродуоденит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*. ГЭРБ. Эрозивно-язвенный эзофагит, III степень. Белково-энергетическая недостаточность II степени. ПМК I степени».

Начато лечение, которое включало прокинетики – домперидон (10 мг × 3 раза в день) и эрадикационную терапию *Helicobacter pylori* – ингибитор протонной помпы омепразол (1 мг/кг/сут), висмута субсалицилат (8 мг/кг/сут), амоксициллин (50 мг/кг/сут.), кларитромицин (20 мг/кг/сут.). Через 10 дней лечение было продолжено омепразолом (20 мг в день) и домперидоном (10 мг × 3 раза в день). Также была рекомендована постуральная терапия (не лежать в течение 3 часов после еды, последний прием пищи за 2-3 часа до сна, сон с приподнятым головным концом кровати), даны соответствующие рекомендации по питанию.

Пациент чувствовал себя лучше, аппетит улучшился, рвота не повторялась, он постепенно начал набирать вес. Через 2 недели от начала лечения на повторной ФГДС отмечалась положительная динамика: эндоскопические признаки эзофагита уменьшились до II степени, язва луковицы ДПК зарубцевалась, сужение и деформация просвета ДПК были менее выражены, постбульбарный отдел проходим для аппарата.

Ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжать прием омепразола (20 мг в день) в течение последующих 6 недель.

2-я госпитализация (11.03.2016-24.03.2016)

Через два месяца после выписки отмечалось некоторое ухудшение самочувствия, появились легкие диспепсические жалобы – симптомы купировались в течение 10 дней лечения участковым педиатром. Еще через два месяца состояние мальчика значительно ухудшилось, он был повторно госпитализирован в детскую областную клиническую больницу с жалобами на боль в эпигастрии, ежедневную рвоту, тошноту, потерю аппетита.

Результаты лабораторных исследований не выявили значимых отклонений от нормы. В общем анализе крови – анемия легкой степени тяжести (гемоглобин – 101 г/л). Антитела к сахаромикетам – тест отрицательный.

ФГДС – желудок заполнен пищей, несмотря на 8 часовой период голодания. С помощью зонда произведена эвакуация пищи из желудка, после чего аппарат (9 мм) с техническими трудностями доведен до нисходящей части 12-перстной кишки. Затем параллельно аппарату, корректируя положение щипцами, проведен питательный зонд через деформированный отрезок кишки, с целью наладить энтеральное питание. Визуально на всем протяжении слизистой пищевода множественные сливающиеся эрозии, частично покрытые фибрином, в нижней трети – язва 0,4×0,3 см. Слизистая желудка и 12-перстной кишки умеренно диффузно гиперемированы. Привратник без особенностей. Луковица 12-перстной: просвет рубцово деформирован, детальный осмотр затруднен из-за наличия пищи. Постбульбарный отдел проходим, без особенностей. Уреазный тест: отрицательный. Патогистологическое исследование: в биоптатах из желудка (2 образца) слабо выраженный со слабой степенью атрофии хронический гастрит; в трех биоптатах из пищевода – элементы хронической язвы с гнойным воспалением, в одном – пищевод Барретта. Заключение: Эрозивно-язвенный рефлюкс-эзофагит (III ст.). Пищевод Барретта. Гастродилатация. Хронический атрофический гастрит. Рубцовая деформация луковицы ДПК с сужением просвета.

Для оценки проходимости нижележащих отделов кишечника и уточнения причины ГЭРБ проведено исследование пассажа контрастного вещества по желудочно-кишечному тракту. Выявлено значительное увеличение в размере желудка, начальная эвакуация отсутствовала. На рентгенограммах через 30 минут и 3 часа эвакуация из желудка не определялась, через 6 часов она была незначительной, 12-перстная кишка четко не контрастировалась, через 24 часа большая часть контрастного вещества определялась в тонком и толстом кишечнике, небольшое количество контраста оставалось в желудке.

Для лучшей визуализации причин дуоденальной непроходимости выполнена компьютерная томография. В сравнении с первым исследованием, проведенным во время первой госпитализации около 5 месяцев назад, отмечалась отрицательная динамика. Стенки нижней трети пищевода утолщены до 6-7 мм (ранее не более 4 мм), значительно большее в сравне-

нии с предыдущим исследованием увеличение размеров желудка, резкое замедление пассажа контрастного вещества на уровне нисходящего отдела 12-перстной кишки (примерно соответствовало уровню расположения фатерова сосочка), персистирующая аэробилия (рис. 1).

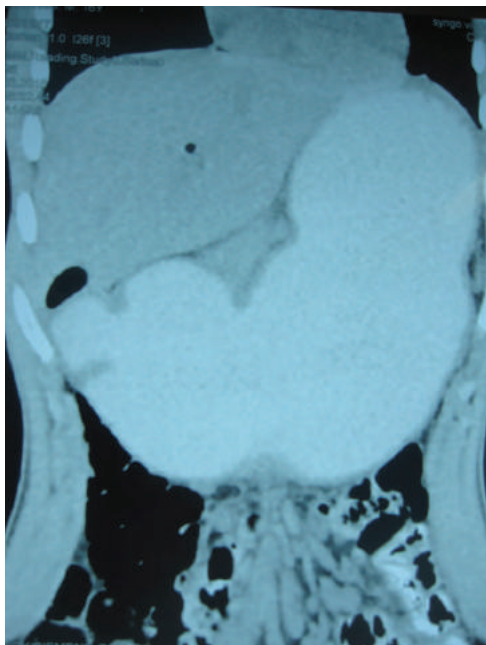


Рисунок 1 – КТ брюшной полости – выраженная гастродилатация, аэробилия.

Таким образом, результаты КТ-исследования подтвердили наличие препятствия в постбульбарном отделе на уровне нисходящей или нижней горизонтальной части ДПК. Исключены такие причины дуоденальной непроходимости, как опухоли, кольцевидная форма поджелудочной железы, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Выставлен диагноз «Язвенная болезнь. Язва луковицы 12-перстной кишки, осложненная рубцовой деформацией. Субкомпесированный стеноз 12-перстной кишки. Вторичная ГЭРБ. Эрозивно-язвенный эзофагит, III степень. Пищевод Барретта. Хронический атрофический гастрит. Белково-энергетическая недостаточность II степени. Анемия легкой степени тяжести смешанной этиологии. ПМК I степени».

Ребенок получал консервативное лечение (домперидон, омепразол, энтеральное питание через назоеюнальный зонд, инфузионную регидратационную терапию), на фоне которого состояние с положительной динамикой, в весе за 12 дней добавил 1,5 кг. Однако,

принимая во внимание неординарное течение язвенной болезни для детского возраста, с формированием стеноза ДПК и развитием тяжелого рефлюкс-эзофагита с метаплазией эпителия, для исключения других причин высокой тонкокишечной непроходимости и выбора дальнейшей тактики лечения ребенок был направлен в «РНПЦ детской хирургии».

В Республиканском центре были выполнены дополнительные исследования, в частности исследование пассажа бария по желудочно-кишечному тракту в различных положениях тела, компьютерно-томографическая ангиография сосудов брюшной полости с последующей их трехмерной реконструкцией. При исследовании пассажа бария в разных положениях тела было выявлено, что в положении лежа на спине имела место резкая задержка пассажа контрастного вещества на уровне третьей части ДПК, в то время как после смены положения тела отмечалось возобновление пассажа в дистальную часть ДПК и ниже (рис. 2 и 3 соответственно). КТ-ангиография с трехмерной реконструкцией области отхождения верхней брыжеечной артерии от брюшной аорты выявила уменьшение угла отхождения ВБА от брюшной аорты менее 30° (рис. 4). На основании полученных дополнительных исследований был верифицирован диагноз «Высокая частичная кишечная непроходимость. Синдром верхней брыжеечной артерии».

Принимая во внимание выставленный диагноз пациенту было рекомендовано консервативное лечение на 3 месяца: еда малыми порциями протертой пищей с постепенным увеличением ее объема и калорийности, использование специализированных высококалорийных смесей для энтерального питания, постуральная терапия – предпочтительное положение тела с некоторым наклоном вперед во время еды, на левом боку после еды и во время сна. Из медикаментозных средств – продолжен прием омепразола. В случае отсутствия эффекта от консервативного лечения одним из возможных вариантов оперативного вмешательства станет наложение гастроеюноанастомоза.

Заключение

Синдром верхней брыжеечной артерии или, как часто еще его называют, артериоме-



Рисунок 2 – Пассаж бария по желудочно-кишечному тракту – в положении лежа на спине резкая вертикальная «линия обрыва» пассажа контраста в проксимальных отделах ДПК.



Рисунок 3 – Пассаж бария по желудочно-кишечному тракту – восстановление пассажа контрастного вещества через суженный отрезок в дистальные отделы кишечника после поворота на левый бок.

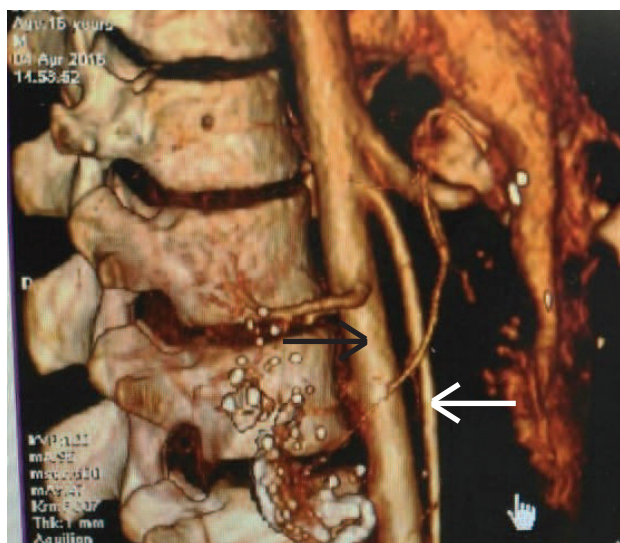


Рисунок 4 – КТ-ангиография с трехмерной (3D) реконструкцией области отхождения верхней брыжеечной артерии (белая стрелка) от брюшной части аорты (черная стрелка). Угол отхождения ВБА менее 30°.

зентериальная компрессия двенадцатиперстной кишки, по-видимому, является более распространенной патологией, чем диагностируется. Сочетание СВБА с другими заболеваниями гастропанкреатодуоденальной зоны маскирует его и создает трудности в ранней диагностике. В представленном клиническом

случае, по всей вероятности, клиническую манифестацию синдрома спровоцировало резкое похудание пациента из-за обострения язвенной болезни и вследствие быстрого линейного роста ребенка, обусловленного пубертатным периодом. Анализируя этот случай, также следует обратить внимание на то, что в педиатрической практике дуоденальная непроходимость, как осложнение язвенной болезни, тяжелый рефлюкс-эзофагит с метаплазией эпителия встречается крайне редко. А поэтому наличие у ребенка выраженных клинических симптомов дуоденальной непроходимости и гастродилатации может стать поводом задуматься и исключить такую редкую патологию, как синдром верхней брыжеечной артерии. Своевременная диагностика позволит избежать возникновения серьезных осложнений и получить хорошие результаты лечения. Одним из наиболее целесообразных направлений в диагностике СВБА является использование КТ органов брюшной полости с комбинированным контрастированием желудка и ДПК рег ос водорастворимым контрастом и компьютерной ангиографией сосудов. Такое сочетание методов позволяет оценить функциональное состояние желудка и ДПК, четко визуализировать не только топографию органов, но и сосудов этой зоны. Конечно, СВБА

остается сложной в диагностическом плане патологией, особенно в детском возрасте, поскольку требует от специалистов не только знаний по этой проблеме, но и возможностей инструментальной диагностики.

Литература

1. Синдром верхней мезентериальной артерии / М. Б. Щербинина [и др.] // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 5. – С. 76–82.
2. Garapati, S. Superior mesenteric artery syndrome. A case report / S. Garapati, S. Saritha, M. Praveen Kumar // Int. J. Basic Med. Sci. – 2012. – Vol. 3, N 3. – P. 76–80.
3. Superior Mesenteric Artery Syndrome: A Rare Cause of Intestinal Obstruction. Diagnosis and Surgical Management / S. Yakan [et al.] // Indian J. Surg. – 2013 Apr. – Vol. 75, N 2. – P. 106–110.
4. Welsch, T. Recalling superior mesenteric artery syndrome / T. Welsch, M. W. Büchler, P. Kienle // Dig. Surg. – 2007. – Vol. 24, N 3. – P. 149–156.
5. Wilkie, D. P. D. Chronic duodenal ileus / D. P. D. Wilkie // Brit. J. Surg. – 1921. – Vol. 9, N 34. – P. 204–214.
6. Superior mesenteric artery syndrome: an uncommon cause of intestinal obstruction / U. Baltazar [et al.] // South. Med. J. – 2000 Jun. – Vol. 93, N 6. – P. 606–608.
7. Lorentziadis, M. L. Wilke's syndrome. A rare cause of duodenal obstruction / M. L. Lorentziadis // Ann.

References

1. Shcherbinina MB, Gladun VN, Kozhan SI, Semashko AV, Feshchenko SI. Syndrome of the upper mesenteric artery. Suchasna gastroenterologiya. 2012;(5):76-82. (In Russ.)
2. Garapati S, Saritha S, Praveen Kumar M. Superior mesenteric artery syndrome. A case report. Int J Basic Med Sci. 2012;3(3):76-80.
3. Yakan S, Caliskan C, Kaplan H, Denecli AG, Coker A. Superior Mesenteric Artery Syndrome: A Rare Cause of Intestinal Obstruction. Diagnosis and Surgical Management. Indian J Surg. 2013 Apr;75(2):106-10. doi: 0.1007/s12262-012-0423-x
4. Welsch T, Büchler MW, Kienle P. Recalling superior mesenteric artery syndrome. Dig Surg. 2007;24(3):149-56.
5. Wilkie D P D. Chronic duodenal ileus. Brit J Surg. 1921;9(34):204-14. doi: 10.1002/bjs.1800093405
6. Baltazar U, Dunn J, Floresguerra C, Schmidt L, Browder W. Superior mesenteric artery syndrome: an uncommon cause of intestinal obstruction. South Med J. 2000 Jun;93(6):606-8.
7. Lorentziadis ML. Wilke's syndrome. A rare cause of duodenal obstruction. Ann Gastroenterol. 2011;24(1):59-61.

- Gastroenterol. – 2011. – Vol. 24, N 1. – P. 59–61.
8. Циммерман, Я. С. Синдром хронической дуоденальной непроходимости: современный взгляд на проблему / Я. С. Циммерман // Клин. медицина. – 2009. – № 10. – С. 9–16.
9. Smith, B. G. Low body mass index – a risk factor for superior mesenteric artery syndrome in adolescence undergoing spinal fusion for scoliosis / B. G. Smith, M. Hakim-Zargar, J. D. Thomson // J. Spinal. Disord. Tech. – 2009 Apr. – Vol. 22, N 2. – P. 144–148.
10. Хроническая дуоденальная гипертензия: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение / Н. Б. Губергриц [и др.] // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2. – С. 98–106.
11. Lim, J. E. Superior mesenteric artery syndrome presenting with acute massive gastric dilatation, gastric wall pneumatosis, and portal venous gas / J. E. Lim, G. L. Duke, S. R. Eachempati // Surgery. – 2003 Nov. – Vol. 134, N 5. – P. 840–843.
12. Diagnostic imaging abdomen / M. P. Federler [et al.]. – 2nd ed. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2010. – 1274 p.
13. Superior mesenteric artery syndrome: CT and ultrasonography findings / B. Unal [et al.] // Diagn. Intern. Radiol. – 2005 Jun. – Vol. 11, N 2. – P. 90–95.
14. Agrawal, G. A. Multidetector row CT of superior mesenteric artery syndrome / G. A. Agrawal, P. T. Johnson, E. K. Fishman // J. Clin. Gastroenterol. – 2007 Jan. – Vol. 41, N 1. – P. 62–65.

Поступила 31.10.2016 г.

Принята в печать 09.12.2016 г.

8. Tsimmerman YaS. The syndrome of chronic duodenal obstruction: modern view on the problem. Klin Meditsina. 2009;(10):9-16. (In Russ.)
9. Smith BG, Hakim-Zargar M, Thomson JD. Low body mass index – a risk factor for superior mesenteric artery syndrome in adolescence undergoing spinal fusion for scoliosis. J Spinal Disord Tech. 2009 Apr;22(2):144-8. doi: 10.1097/BSD.0b013e31816b6b9a
10. Gubergrits NB, Lukashevich GM, Golubova OA, Fomenko PG. Chronic duodenal hypertension: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment. Suchasna gastroenterologiya. 2010;(2):98-106. (In Russ.)
11. Lim JE, Duke GL, Eachempati SR. Superior mesenteric artery syndrome presenting with acute massive gastric dilatation, gastric wall pneumatosis, and portal venous gas. Surgery. 2003 Nov;134(5):840-3. doi: 0.1016/S0039
12. Federle MP, Jeffrey RB, Woodward PJ, Borhani A. Diagnostic imaging abdomen. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. 1274 p.
13. Unal B, Aktaş A, Kemal G, Bilgili Y, Güliter S, Daphan C, Aydinuraz K. Superior mesenteric artery syndrome: CT and ultrasonography findings. Diagn Interv Radiol. 2005 Jun;11(2):90-5.
14. Agrawal GA, Johnson PT, Fishman EK. Multidetector row CT of superior mesenteric artery syndrome. J Clin Gastroenterol. 2007 Jan;41(1):62-5.

Submitted 31.10.2016

Accepted 09.12.2016

Сведения об авторах:

Тихон Н.М. – к.м.н., доцент 1-й кафедры детских болезней, Гродненский государственный медицинский университет;

Волкова М.П. – к.м.н., доцент 2-й кафедры детских болезней, Гродненский государственный медицинский университет;

Хмеленко А.В. – заведующий отделением экстренной хирургии, Гродненская областная детская клиническая больница;

Гринь А.И. – врач-детский хирург отделения экстренной хирургии, Республиканский научно-практический центр детской хирургии.

Information about authors:

Tsikhan N.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Childhood Diseases No. 1, Grodno State Medical University;

Volkava M.P. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Childhood Diseases No. 2, Grodno State Medical University;

Khmiolenka A.V. – head of the urgent surgery department, Grodno Regional Children's Clinical Hospital;

Hryn A.I. – pediatric surgeon of the urgent surgery department, Republican Research and Practical Centre for Pediatric Surgery.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней. E-mail: klochkonat@mail.ru – Тихон Наталья Михайловна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230009, Grodno, 80 Gorky str., Grodno State Medical University, Chair of Childhood Diseases No. 1. E-mail: klochkonat@mail.ru – Tsikhan Natalya M.

© ГЛУШАНКО В.С., МИХНЕВИЧ Е.В., АЛФЁРОВА М.В., 2016

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2016.6.74>

РЕАЛИЗАЦИЯ БЕЛОРУССКОЙ МОДЕЛИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЕЁ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ

ГЛУШАНКО В.С., МИХНЕВИЧ Е.В., АЛФЁРОВА М.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №6. – С. 74-83.

IMPLEMENTATION OF THE BELARUSIAN MODEL OF PUBLIC HEALTH SERVICE AND THE MAIN TRENDS OF ITS FURTHER DEVELOPMENT

GLUSHANKO V.S., MIKHNEVICH E.V., ALFYOROVA M.V.

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

Vestnik VGMU. 2016;15(6):74-83.

Резюме.

Цель – оценить успешность реализации белорусской модели здравоохранения, а также обосновать необходимость совершенствования приоритетных направлений её развития.

Материал и методы. В исследовании применены аналитический и статистический методы исследования, проведён дефинитивный анализ, сравнительный анализ, синтез информации, ретроспективный анализ статистической отчётности Министерства здравоохранения Республики Беларусь, обобщены материалы научных источников.

Результаты. В работе дана оценка результативности белорусской модели здравоохранения по основным показателям, характеризующим здоровье населения, с учетом международных рейтингов: индекса человеческого развития, рейтинга агентства Блумберг, критериев ВОЗ. Уровень этих показателей зависит от развития и функционирования системы здравоохранения, а также качества лечебно-профилактических мероприятий в рамках реализуемых в стране государственных программ, направленных на сохранение, улучшение, оптимизацию здоровья населения и медико-демографической ситуации. Представлена схема белорусской модели здравоохранения и дано описание всех её компонентов. Также приведены данные по основным демографическим показателям в Республике Беларусь, таким как младенческая смертность, смертность в трудоспособном возрасте и др., снижения которых в 2016 году удалось достичь в результате оптимизации системы здравоохранения.

Важнейшим достижением здравоохранения стало создание экономически эффективного механизма обеспечения населения лекарственными средствами (ЛС), отвечающего всем требованиям ВОЗ. Особое значение приобретает также система контроля качества ЛС.

Заключение. Изменения, произошедшие в системе здравоохранения Республики Беларусь за последнее время, привели к улучшению качества медицинской помощи на всех её этапах. Национальной особенностью белорусской модели здравоохранения является полный охват населения медицинской помощью и фармацевтическими услугами. На сегодняшний день в Беларуси сформировалась система качественного лекарственного обеспечения.

Ключевые слова: здоровье населения, белорусская модель здравоохранения, индекс человеческого развития, младенческая смертность, обеспечение населения лекарственными средствами.

Abstract.

Objectives. To evaluate the successfulness of the Belarusian model of public health service, as well as to substantiate the need to improve the priority directions of its development.

Material and methods. Analytical and statistical methods of research have been used in this study, definitive analysis, comparative analysis, synthesis of information, retrospective analysis of the statistical reports of the Belarusian Ministry of Public Health have been made, scientific literature materials have been summarized.

Results. The paper evaluates the successfulness of the Belarusian model of public health service according to the main indices characterizing the health of the population, taking into account the following international ratings: the human development index, Blumerg agency rating, WHO criteria. The level of these indices depends on the development and functioning of the health care system, as well as the quality of treatment and preventive measures implemented within the framework of state programs in the country, aimed at the preservation, improvement, optimization of public health and medical-demographic situation. The scheme of the Belarusian model of public health service has been presented and all its components have been described. Data on the main demographic indicators in the Republic of Belarus, such as infant mortality, mortality at the able-bodied age, etc. have also been given, the decrease of which in 2016 was achieved as a result of optimization of the health care system.

The most important achievement was the creation of an economically effective mechanism to ensure population provision with drugs that meets all the requirements of the WHO. The system of drugs quality control is also acquiring particular significance.

Conclusions. Changes in the health service system of the Republic of Belarus during recent years have led to an improvement in the quality of medical care at all its stages. National feature of the Belarusian model of public health service is a full coverage of the population receiving medical and pharmaceutical services. At present, high-quality drug supply system has been formed in Belarus.

Key words: *health of the population, Belarusian model of public health service, human development index, infant mortality, drug supply of the population.*

Залогом устойчивого развития общества является непрерывное воспроизводство количества и качества населения [1]. Количество населения определяется процессами рождаемости, смертности, миграции; качество – характером структуры и динамики народонаселения, уровнем его здоровья, образования, культуры. Проблемы определения качества общественного здоровья неотделимы от жизненного уровня населения. Качество общественного здоровья можно оценивать, используя десятки показателей, но наиболее важными и достоверными служат: ожидаемая продолжительность жизни, стандартизованные показатели смертности (от всех причин и отдельно по причинам), младенческая смертность, общая заболеваемость (в том числе социально-значимыми болезнями) и уровень обеспечения лекарственными средствами (ЛС). Анализ совокупности этих показателей позволяет достаточно точно оценить уровень здоровья населения и дать комплексную оценку эффективности той модели здравоохранения, которая преобладает в государстве.

Цель работы – оценить успешность реализации белорусской модели здравоохранения с учётом основных показателей международных рейтингов, характеризующих здоровье населения, а также обосновать необходимость

совершенствования приоритетных направлений её развития.

Материал и методы

В исследовании применены аналитический и статистический методы исследования. Для выполнения исследования проведён дефинитивный анализ, сравнительный анализ, синтез информации, ретроспективный анализ статистической отчётности Министерства здравоохранения Республики Беларусь, обобщены материалы научных источников и собственных исследований. При оценке результативности использованы данные официальных документов: «Направления стратегического развития здравоохранения Республики Беларусь на 2011-2015 гг.», утверждённые Министерством здравоохранения, и статистические сборники «Здравоохранение в Республике Беларусь» за 2010-2015 гг. [2-5].

Результаты и обсуждение

Международная практика предусматривает использование результатов различных рейтингов, которые рассчитываются ежегодно или с иной периодичностью, ранжирующие страны и регионы по определённым уровням в

различных отраслях. За последние пять лет Республика Беларусь вошла в число передовых стран по ведущим международным рейтингам, характеризующим конкурентоспособность, уровень инновационного развития, прогресс отечественной фарминдустрии и эффективность государственного управления, улучшив международный имидж и инвестиционную привлекательность. По индикаторам качества медицинской помощи, показателям здоровья населения Республика Беларусь не только вышла на лидирующие позиции среди стран СНГ, но и обеспечила по отдельным из них средневропейский уровень [6].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует учитывать прежде всего следующие оценочные критерии общественного здоровья: доступность и охват населения первичной медицинской помощью, доступность лекарственного обеспечения, отчисление ВВП на здравоохранение, уровень младенческой смертности, показатель средней продолжительности предстоящей жизни и другие [7].

Базисом гарантий по доступности и качеству медицинской и фармацевтической помощи населению страны выступают: Конституция Республики Беларусь (статья 45), Закон Республики Беларусь «О здравоохранении», Закон Республики Беларусь «О лекарственных средствах», Закон Республики Беларусь «О государственных минимальных социальных стандартах» [8, 9, 10]. На основе этих законодательных актов разрабатываются другие нормативные правовые акты, определяющие в совокупности уникальную белорусскую модель здравоохранения.

Необходимость разработки «комплекта нормативных правовых актов, определяющих новую медико-экономическую модель здравоохранения», была впервые представлена в Концепции развития здравоохранения Республики Беларусь на 2003-2007 годы. В этом документе среди основных направлений совершенствования управления системой здравоохранения и повышения эффективности ее деятельности указывались: планирование финансовых средств по нормативам бюджетной обеспеченности расходов на здравоохранение в расчете на одного жителя, а также нормативам объема и себестоимости медицинской помощи; разработка и реализация территориальных программ государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи; приоритетное развитие первичной медико-санитарной помощи, службы охраны материнства и детства [11].

Современную белорусскую модель здравоохранения можно схематично представить следующим образом (рис. 1).

Территориально-технологические уровни оказания медицинской помощи обеспечивают принцип социального равенства и закрепляют равное право граждан на доступное медицинское обслуживание в государственных организациях здравоохранения [12, 13]. При этом возможно оказание медицинской помощи населению, начиная с первого, районного звена, и заканчивая четвертым – высокотехнологичным лечением в республиканских научно-практических центрах по всем профилям заболеваний.

Важнейшим звеном модели здравоохранения республики являются государственные

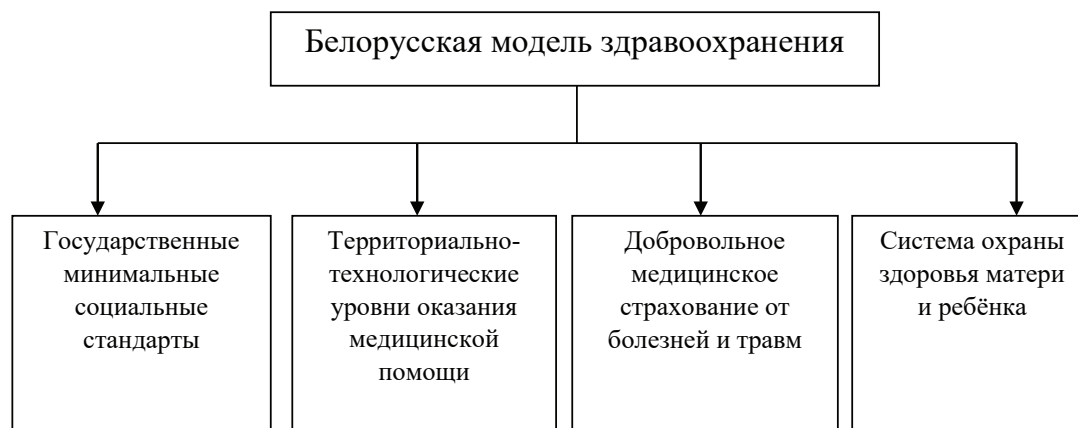


Рисунок 1 – Блок-схема белорусской модели здравоохранения.

минимальные социальные стандарты, выполнение которых строго контролируется. Под государственным минимальным социальным стандартом понимается минимальный уровень государственных гарантий социальной защиты, обеспечивающий удовлетворение основных потребностей человека, выражаемый в нормах и нормативах предоставления денежных выплат, бюджетных и общедоступных социальных услуг, социальных пособий и выплат [10].

В стране сохранена также система охраны здоровья матери и ребёнка, которая является одним из приоритетных направлений в здравоохранении Республики Беларусь. Решение этой задачи осуществляется на государственном уровне в соответствии с Законом Республики Беларусь «О здравоохранении», Законом Республики Беларусь «О правах ребёнка», Кодексом Республики Беларусь о браке и семье, другими законодательными актами, а также государственными программами: Президентской программой «Дети Беларуси», государственной программой «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016-2020 годы, включающей подпрограммы: профилактика и контроль неинфекционной заболеваемости; профилактика ВИЧ-инфекции; туберкулёз; предупреждение и преодоление пьянства и алкоголизма; семья и детство и др. [14]. Каждой беременной женщине гарантируется медицинское наблюдение в государственных организациях здравоохранения, стационарная медицинская помощь во время и после родов, а также медицинская помощь и медицинское наблюдение за новорожденным [8]. В конце декабря 2015 года был введён в эксплуатацию новый родильный дом на шесть тысяч родов в год в 5-ой ГКБ г. Минска, что позволило сделать ещё более доступным оказание акушерско-гинекологической помощи нуждающимся в ней женщинам.

В последнее время всё большую популярность набирает добровольное медицинское страхование от болезней и травм. Согласно Приказу МЗ РБ от 10.01.2012 №15 «О добровольном медицинском страховании в Республике Беларусь» медицинская помощь лицам, застрахованным по договорам добровольного страхования медицинских расходов, оказывается в государственных организациях здравоохранения, имеющих специальное разрешение

(лицензию) на медицинскую деятельность и заключивших в установленном порядке договор со страховой организацией об оказании медицинских услуг лицам, застрахованным по договорам добровольного страхования медицинских расходов [15].

До вступления в силу Постановления МЗ РБ от 15 июля 2016 г. № 87 «О признании утратившим силу постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 мая 2002 г. № 28» республиканским законодательством предусматривались разработка и реализация территориальных программ государственных гарантий по обеспечению медицинским обслуживанием граждан. Введение норматива бюджетных расходов на одного жителя было весьма прогрессивным шагом, благодаря которому за счёт оптимизации системы и более рационального расходования средств удалось добиться существенного прогресса и в уровне оказания медицинской помощи, и в обеспечении её доступности.

Экспертные заключения ВОЗ констатируют достижение здравоохранением Республики Беларусь Целей развития тысячелетия и Глобальных показателей в области здоровья: сокращение уровня детской смертности, улучшение охраны материнства. Наша страна наравне с Францией, Финляндией и Люксембургом вошла в топ-50 стран по ведению беременности, организации родов квалифицированным медицинским персоналом. По интегральному показателю младенческой и материнской смертности Республика Беларусь занимает 4-е место в мире. Беларусь лидирует среди стран СНГ по темпам снижения распространения ВИЧ/СПИДа и охвату антиретровирусной терапией [16].

Всё вышеперечисленное позволило белорусской медицине занять довольно высокие места в международных рейтингах. По данным рейтинга американского агентства Блумерг, оценивающего эффективность систем здравоохранения, наша страна заняла 47-е место, опередив Российскую Федерацию (54 место) и Соединённые Штаты Америки (50-е место), а по доступу населения к медицинским и фармацевтическим услугам Беларусь разделила первое место с Брунеем и Канадой [17]. Основными критериями для оценки выступили: средняя продолжительность жизни, затраты на здравоохранение и доля расходов на здравоохранение

в национальной экономике страны.

По итогам 1-го полугодия 2016 года в результате проведённой оптимизации системы здравоохранения достигнуты: снижение смертности в трудоспособном возрасте на 5,3% по сравнению с 2015 г., снижение младенческой смертности до уровня 3,2 на 1000 детей, рождённых живыми (2015 г. – 3,4). Коэффициент детской смертности в возрасте до 5 лет в 2015 году достиг 4,5 на 1000 живорождённых (2005 г. – 9,3). Стоит отметить, что это лучший показатель в СНГ. Благодаря успешному воплощению в жизнь программ Национальной демографической безопасности (с 2007 по 2015 гг.) Республика Беларусь приблизилась к смыканию «демографических ножниц», достигнув стабилизации коэффициента рождаемости на уровне 12,5 в 2015 году. Таким образом, впервые за последние 20 лет достигнута минимальная убыль населения [18].

Признание достижений белорусского здравоохранения отмечено международным медицинским сообществом. Именно поэтому Минск в октябре 2015 года стал площадкой для проведения Европейской министерской конференции «Охват всех этапов жизни в контексте политики «Здоровье – 2020» [19].

Республика Беларусь входит в число стран, для которых производится расчёт индекса развития человеческого потенциала (ИРЧП), и относится к группе государств с высоким уровнем ИРЧП, занимая 50-е место наравне с Российской Федерацией, опережая остальные страны СНГ. Индекс развития человеческого потенциала ежегодно рассчитывается экспертами Программы развития ООН совместно с международными независимыми экспертами [20]. Индекс измеряет достижения страны с точки зрения продолжительности жизни, уровня образования и дохода на душу населения. Логично, что из трёх рассчитываемых при вычислении ИРЧП показателей деятельность отрасли здравоохранения может повлиять на изменение первого – ожидаемой продолжительности жизни при рождении [21].

Ожидаемая продолжительность предстоящей жизни (ОППЖ) – это количество лет, которое предстоит прожить данному поколению родившихся или числу сверстников определённого возраста при условии, что на всём протяжении их жизни смертность в каждой возрастной группе будет такой же, какой она

была в том году, для которого производилось исчисление [22]. В XXI веке продолжительность жизни человека всё в большей степени зависит не от наследственности и эффективности здравоохранения, а от самого человека – его образа жизни, поведенческих и социально-экономических факторов. В современных условиях всё большую роль в детерминации заболеваемости и смертности начинает играть поведенческий фактор, отношение людей к собственному здоровью и продолжительности собственной жизни.

На протяжении последнего десятилетия наблюдается благоприятная тенденция к росту данного показателя. На сегодняшний день в Беларуси средняя продолжительность жизни составляет 73,2 года для обоих полов (2010 г. – 70,4 года). Однако уровень ОППЖ женщин выше, чем мужчин (разница составляет 10,6 лет), а «смертность в 2015 году среди мужчин трудоспособного возраста превышала значение аналогичного показателя у женщин в 4 раза» (из выступления министра здравоохранения Василия Жарко на специальном совещании у Президента Республики Беларусь).

Важнейшей задачей здравоохранения в Республике Беларусь стало создание экономически эффективного механизма обеспечения населения лекарственными средствами. Белорусская система рационального лекарственного обеспечения отвечает требованиям ВОЗ и определяется наличием: перечня основных ЛС, разработки механизмов их всеобщей доступности; стандартов по применению ЛС; системы обеспечения качества и учёта побочных действий; информационных систем учёта расходования [23]. В соответствии с международными требованиями в Республике Беларусь создан республиканский формуляр ЛС, являющийся основой для формирования перечня основных ЛС, годовых планов централизованных закупок, а также для разработки клинических протоколов [24].

В стране зарегистрировано более шести тысяч наименований готовых лекарственных средств, в том числе 1400 – отечественного производства. По своей себестоимости отечественные ЛС в 2-4 раза дешевле зарубежных аналогов. Объём реализации ЛС белорусского производства в общем объёме реализации в долларах США составил 52,5% в 2015 году.

В нынешний период исключительное

значение приобретает система обеспечения качества ЛС посредством их фармацевтической разработки, доклинических и клинических испытаний. Логическим продолжением сказанного является регистрация ЛС, представляющая собой государственный механизм, который обеспечивает их должную безопасность, эффективность и качество в контексте возможности их медицинского применения. При этом важно создать все необходимые условия как для контроля качества ЛС, так и для фармацевтической помощи в целом [25-29].

Несмотря на высокие показатели успешности реализации белорусской модели здравоохранения, она всё ещё нуждается в совершенствовании, чтобы обеспечить выполнение задач, поставленных перед белорусским здравоохранением в Программе социально-экономического развития Республики Беларусь на 2016-2020 гг. Как было сказано выше, в 2015 г. удалось добиться минимальной убыли населения за последние 20 лет, но «демографические ножницы» ещё не сомкнуты в полной мере, а по показателю ожидаемой продолжительности предстоящей жизни Беларусь существенно отстаёт от большинства развитых стран. Поэтому цель демографической политики на ближайшую пятилетку – стабилизация численности населения и увеличение ожидаемой продолжительности жизни. Планируется поэтапное внедрение организации работы участковой службы по принципу врача общей практики, обеспечение оказания необходимого объёма качественной медицинской помощи каждому жителю независимо от его места проживания. В качестве приоритетных направлений совершенствования белорусской модели здравоохранения определены развитие фармацевтической промышленности, инновационных высокотехнологичных видов медицинской помощи и сложных медицинских вмешательств [30-31]. Реализация данных мер позволит обеспечить к 2020 году: увеличение ожидаемой продолжительности жизни до 75,3 года; снижение детской смертности до уровня не более 40,5 случая на 100 тыс. детского населения в возрасте от 0 до 18 лет; снижение смертности трудоспособного населения до 3,8 случая на 1000 человек; увеличение доли врачей, работающих по принципу врача общей практики, в системе оказания первичной медицинской помощи до 100% [17].

Заключение

Система здравоохранения Республики Беларусь за последнее десятилетие претерпела ряд изменений, направленных на улучшение качества медицинской помощи на всех этапах её оказания. Достижения в области здравоохранения признаны мировым профессиональным сообществом, о чём свидетельствует высокая оценка независимых экспертов.

Национальными особенностями функционирования системы здравоохранения Республики Беларусь является полный охват населения медицинской помощью и фармацевтическими услугами. Министерство здравоохранения, органы управления, различные отраслевые структуры проводят дальнейшую работу по совершенствованию белорусской модели здравоохранения, что закономерно должно привести к улучшению показателей здоровья населения, совершенствованию и укреплению первичного звена, обеспечению доступности и качества медицинской и фармацевтической помощи на всех уровнях, уменьшению заболеваемости и смертности граждан, стабилизации численности населения и обеспечению положительного естественного прироста.

Взаимосвязанные направления, различающиеся по механизмам реализации, источникам финансирования и нормативной базе, определяют основные составляющие качественного лекарственного обеспечения населения Республики Беларусь: современная динамически развивающаяся инфраструктура фармацевтического рынка; достаточное финансирование лекарственного обеспечения из различных источников; расширение ассортимента отечественных высокоэффективных ЛС, имеющих устойчивый конкурентный спрос; контроль качества ЛС, находящихся в обращении на фармацевтическом рынке.

Таким образом, Республика Беларусь успешно проводит социально направленную политику, в которой главенствующая роль отводится системе здравоохранения и лекарственного обеспечения, а охрана здоровья населения занимает приоритетное место и рассматривается как одно из главных условий успешной реализации стратегии социально-экономического развития и социальной защиты общества. В Республике Беларусь

сформировалась своя уникальная модель здравоохранения, эффективность которой признана на мировом уровне, благодаря чему наше государство занимает высокие места в международных рейтингах.

Литература

1. Национальная стратегия устойчивого социально-экономического развития Республики Беларусь на период до 2020 г. / Нац. комис. по устойчивому развитию Респ. Беларусь ; редкол.: Л. М. Александрович [и др.]. – Минск : Юнипак, 2004. – 202 с.
2. Демографический ежегодник Республики Беларусь : стат. сб. / Нац. стат. ком. Респ. Беларусь. – Минск, 2014. – 413 с.
3. Здравоохранение в Республике Беларусь : офиц. стат. сб. за 2014 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр мед. технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения. – Минск : РНМБ, 2015. – 281 с.
4. Здравоохранение в Республике Беларусь : офиц. стат. сб. за 2013 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр мед. технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения. – Минск : РНМБ, 2014. – 280 с.
5. Здравоохранение в Республике Беларусь : офиц. стат. сб. за 2012 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – Минск : РНМБ, 2013. – 281 с.
6. Жарко, В. И. Об итогах работы органов и организаций здравоохранения Республики Беларусь в 2015 году и основных направлениях деятельности на 2016 год (по материалам Постановления коллегии Министерства здравоохранения Респ. Беларусь от 27.01.2016 № 1.1) [Электронный ресурс] / В. И. Жарко, Ю. В. Климов. – Мед. вест. – 2016. – 19 февр. – Режим доступа: www.medvestnik.by.officially.view. – Дата доступа: 21.06.2016.
7. Здравоохранение Республики Беларусь: прошлое, настоящее и будущее / В. И. Жарко [и др.]. – Минск : Минсктиппроект, 2012. – 320 с.
8. О внесении изменений и дополнений в Закон Республики Беларусь «О здравоохранении» : закон Респ. Беларусь от 16 июня 2014 г. № 164-З [Электронный ресурс] // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <http://www.pravo.by/main.aspx?guid=3871&p0=N11400164&p1=1>. – Дата доступа: 30.11.2016.
9. О внесении изменений и дополнений в Закон Республики Беларусь «О лекарственных средствах» : закон Респ. Беларусь от 17 нояб. 2014 г. № 203-З [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.expert.by/EC/monitorings/212907.txt>. – Дата доступа: 30.11.2016.
10. О внесении изменений и дополнений в некоторые законы Республики Беларусь : закон Респ. Беларусь от 24 дек. 2015 г. № 331-З [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.pravo.by/main.aspx?guid=12551&p0=N11500331&p1=1&p5=0>. – Дата доступа: 30.11.2016.
11. О Концепции развития здравоохранения Республики Беларусь на 2003–2007 годы : постановление Совета Министров Респ. Беларусь от 8 окт. 2003 г. № 1276 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.busel.org/texts/cat9uu/id5vwiye.htm>. – Дата доступа: 01.07.2016.
12. О внесении изменений в постановление Совета Министров Республики Беларусь от 30 мая 2003 г. № 724 : постановление Совета Министров Респ. Беларусь от 27 авг. 2014 г. № 840 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.pravo.by/main.aspx?guid=12551&p0=C21400840&p1=1&p5=0>. – Дата доступа: 01.07.2016.
13. О некоторых вопросах государственных минимальных социальных стандартов в области здравоохранения : постановление Совета Министров Респ. Беларусь от 29 марта 2016 г. № 259 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.government.by/upload/docs/fileb52683286d09d1d1.PDF>. – Дата доступа: 02.05.2016.
14. Государственная программа «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020 гг. : постановление Совета Министров Респ. Беларусь от 14 марта 2016 г. № 200 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.government.by/upload/docs/filecdf0f8a76b95e004.PDF>. – Дата доступа: 01.08.2016.
15. О добровольном медицинском страховании в Республике Беларусь : приказ Министерства здравоохранения Респ. Беларусь от 10 янв. 2012 г. № 15 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.levonevski.net/pravo/norm2013/num06/d06197.html>. – Дата доступа: 01.08.2016.
16. World Health Statistics 2014 [Электронный ресурс]. – Geneva, 2014. – Режим доступа: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112738/1/9789240692671_eng.pdf?ua=1. – Дата доступа: 20.05.2016.
17. Основные положения программы социально-экономического развития Республики Беларусь на 2016–2020 годы, которая принята после широкого общественного обсуждения на пятом Всебелорусском народном собрании [Электронный ресурс] // Беларусь сегодня. – 2016. – 17 июня (№ 114). – Режим доступа: <http://www.sb.by/obshchestvo/article/vmestezasilnuyu-i-protsvetayushchuyu-belarus-17062016.html>. – Дата доступа: 01.08.2016.
18. Национальная программа демографической безопасности Республики Беларусь на 2011–2015 годы : указ президента Респ. Беларусь от 11 авг. 2011 г. № 357 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://demoscope.ru/weekly/znagi/zakon/pdf/nac_prog.pdf. – Дата доступа: 01.08.2016.
19. Европейская министерская конференция «Охват всех этапов жизни в контексте политики «Здоровье – 2020», Минск, 21–22 октября 2015 г. // Вопр. орг. и информатизации здравоохранения. – 2015. – № 4. – С. 4–7.
20. Доклад о человеческом развитии 2014. Обеспечение устойчивого прогресса человечества: уменьшение уязвимости и формирование жизнестойкости : пер. с англ. – М. : Весь Мир, 2014. – 236 с.
21. Повышение позиции Республики Беларусь в международных рейтингах: задачи и программные меро-

- приятня, реализуемые в здравоохранении / Д. Ф. Куницкий [и др.] // *Вопр. орг. и информатизации здравоохранения*. – 2012. – № 3. – С. 11–23.
22. *Общественное здоровье и здравоохранение : учеб. пособие для студентов учреждений высш. образования по мед. специальностям / под ред. Н. Н. Пилипевича*. – Минск : Новое знание, 2015. – 781 с.
 23. О концепции лекарственного обеспечения Республики Беларусь : постановление Совета Министров Респ. Беларусь от 13 авг. 2001 г. № 1192 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pravo.levonevsky.org/bazaby11/republic42/text064.htm>. – Дата доступа: 15.03.2016.
 24. Об утверждении Республиканского формуляра лекарственных средств : постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь от 18 марта 2015 г. № 27 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/lcfiles/000127_356917_POSTANOVL_27.pdf. – Дата доступа: 15.03.2016.
 25. Кугач, В. В. Тенденции развития корпоративной культуры аптечной организации (на примере РУП «Белфармация»). Сообщение 2. Оценка последовательности в деятельности руководства и причастности работников к событиям в коллективе / В. В. Кугач, А. И. Ковальчук // *Вестн. фармации*. – 2016. – № 1. – С. 5–14.
 26. Глушанко, В. С. Экономический потенциал развития здравоохранения Беларуси / В. С. Глушанко, Н. В. Лаппо // *Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 69-й науч. сес. сотр. ун-та, 29–30 янв. 2014 г.* – Витебск, 2014. – С. 365–367.
 27. Лаппо, Н. В. Моделирующая методология нового курса «История фармации» / Н. В. Лаппо // *Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 66-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Витебск, 17–18 апр. 2014 г.* – Витебск, 2014. – С. 580–582.
 28. Глушанко, В. С. Разработка и принятие управленческих решений в системе охраны здоровья населения : учеб.-метод. пособие / В. С. Глушанко, М. В. Алфёрова, А. Т. Щастный. – Витебск : ВГМУ, 2016. – 116 с.
 29. Глушанко, В. С. Эффективность белорусской модели здравоохранения и лекарственного обеспечения населения / В. С. Глушанко, М. В. Алфёрова // *Вестн. фармации*. – 2016. – № 2. – С. 20–29.
 30. Результативность белорусской модели здравоохранения и её перспективность / В. С. Глушанко [и др.] // *Современные подходы к продвижению здоровья : материалы VI Междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 13 окт. 2016 г.* – Гомель, 2016. – С. 17–19.
 31. Глушанко, В. С. Особенности белорусской системы аккредитации медицинской деятельности / В. С. Глушанко, Е. В. Михневич // *Современные подходы к продвижению здоровья : материалы VI Междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 13 окт. 2016 г.* – Гомель, 2016. – С. 19–21.

Поступила 31.10.2016 г.

Принята в печать 09.12.2016 г.

References

1. Nats Komis po ustoichivomu razvitiu Resp Belarus'; Aleksandrovich YaM, Bogdanovich AV, Kryukov LM, Polonik SS, Sivogorakov OV, Starchenko TM, redkol. National strategy for sustainable socio-economic development of the Republic of Belarus for the period till 2020. Minsk, RB: Iunipak; 2004. 202 p. (In Russ.)
2. Nats Stat Kom Resp Belarus'. Demographic Yearbook of the Republic of Belarus: stat sb. Minsk, RB; 2014. 413 p. (In Russ.)
3. M-vo Zdravookhraneniia Resp Belarus', Resp Nauch-Prakt Tsent Med Tekhnologii Informatizatsii Upravleniia Ekonomiki Zdravookhraneniia. Healthcare in the Republic of Belarus: ofits stat sb za 2014 g. Minsk, RB: RNMB; 2015. 281 p. (In Russ.)
4. M-vo Zdravookhraneniia Resp Belarus', Resp Nauch-Prakt Tsent Med Tekhnologii Informatizatsii Upravleniia Ekonomiki Zdravookhraneniia. Healthcare in the Republic of Belarus: ofits stat sb za 2013 g. Minsk, RB: RNMB; 2014. 280 p. (In Russ.)
5. M-vo Zdravookhraneniia Resp Belarus'. Healthcare in the Republic of Belarus: ofits stat sb za 2012 g. Minsk, RB: RNMB; 2013. 281 p. (In Russ.)
6. Zharko VI, Klimov YuV. About results of work of bodies and organizations of health of the Republic of Belarus in 2015 and the main directions of activities in 2016 (based on the Resolution of Board of the Ministry of health of the Republic of Belarus of 27.01.2016 No. 1.1) [Elektronnyi resurs]. *Med Vest*. 2016. 19 fevr. Rezhim dostupa: www.medvestnik.by/officially.view. Data dostupa: 21.06.2016. (In Russ.)
7. Zharko VI, Malakhova IV, Novik II, Sachek MM. Health of the Republic of Belarus: past, present and future. Minsk, RB: Minsktippiroekt; 2012. 320 p. (In Russ.)
8. About modification and additions in the Law of the Republic of Belarus «On health care»: the law of the Republic of Belarus of 16 June 2014 No. 164-Z [Elektronnyi resurs]. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. Rezhim dostupa: <http://www.pravo.by/main.aspx?guid=3871&p0=H11400164&p1=1>. Data dostupa: 30.11.2016. (In Russ.)
9. About modification and additions in the Law of the Republic of Belarus «On medicines»: the law of the Republic of Belarus of 17 November 2014 No. 203-Z [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://www.expert.by/EC/monitorings/212907.txt>. Data dostupa: 30.11.2016. (In Russ.)
10. On amendments and additions to some laws of the Republic of Belarus: law of the Republic of Belarus of December 24 2015 No. 331-Z [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://www.pravo.by/main.aspx?guid=12551&p0=H11500331&p1=1&p5=0>. Data dostupa: 30.11.2016. (In Russ.)
11. The concept of development of health of the Republic of Belarus for 2003-2007: resolution of the Council of Ministers of the Republic of Belarus of 8 October 2003

- No. 1276 [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://www.busel.org/texts/cat9uu/id5vwiye.htm>. Data dostupa: 01.07.2016. (In Russ.)
12. On amendments into the resolution of Council of Ministers of the Republic of Belarus of 30 may 2003 No. 724: a resolution of the Council of Ministers of the Republic of Belarus from August 27, 2014 № 840 [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://www.pravo.by/main.aspx?guid=12551&p0=C21400840&p1=1&p5=0>. Data dostupa: 01.07.2016. (In Russ.)
13. On some issues of state minimum social standards in health care: resolution of the Council of Ministers of the Republic of Belarus of March 29, 2016 No. 259 [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://www.government.by/upload/docs/fileb52683286d09d1d1.PDF>. Data dostupa: 02.05.2016. (In Russ.)
14. The state programme «People's health and demographic security of the Republic of Belarus» for 2016-2020: resolution of the Council of Ministers of the Republic of Belarus from March 14, 2016 No. 200 [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://www.government.by/upload/docs/filecdf0f8a76b95e004.PDF>. Data dostupa: 01.08.2016. (In Russ.)
15. On voluntary medical insurance in the Republic of Belarus: order of the Ministry of health of the Republic of Belarus of January 10, 2012 No. 15 [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://www.levonevski.net/pravo/norm2013/num06/d06197.html>. Data dostupa: 01.08.2016. (In Russ.)
16. World Health Statistics 2014 [monograph online]. Geneva; 2014. [cited 2016 May 20]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream=1.10665/112738/1/9789240692671_eng.pdf?ua=1.
17. The main provisions of the program socially-economic development of the Republic of Belarus for 2016-2020, which will be adopted after a broad public debate on the fifth Belarusian national Assembly [Elektronnyi resurs]. Belarus' segodnia. 2016. 17 iyunia (№ 114). Rezhim dostupa: <http://www.sb.by/obshchestvo/article/vmestezasilnuyu-i-protsvetayushchuyu-belarus-17062016.html>. Data dostupa: 01.08.2016. (In Russ.)
18. The national programme of demographic security of Belarus for 2011-2015: decree of the President of the Republic of Belarus of 11 August 2011 No. 357 [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: http://demoscope.ru/weekly/knigi/zakon/pdf/nac_progr.pdf. Data dostupa: 01.08.2016. (In Russ.)
19. European Ministerial conference "Coverage of all stages of life in the context of the policy «Health 2020», Minsk, 21-22 October 2015. Vopr Org Informatizatsii Zdravookhraneniia. 2015;(4):4-7. (In Russ.)
20. The human development report 2014. Sustaining human progress: reducing vulnerability and building resilience: per s angl. Moscow, RF: Ves' Mir; 2014. 236 p. (In Russ.)
21. Kunitskiy DF, Kheyfets HE, Malakhova IV, Sachek MM. Improving the position of the Republic of Belarus in international rankings: tasks and program activities implemented in health care. Vopr Org Informatizatsii Zdravookhraneniia. 2012;(3):11-23. (In Russ.)
22. Pilipsevich NN, red. Public health and health care: ucheb posobie dlia studentov uchrezhdenii vyssh obrazovaniia po med spetsial'nostiam. Minsk, RB: Novoe znanie; 2015. 781 p. (In Russ.)
23. On the concept of drug provision of the Republic of Belarus: resolution of Council of Ministers of the Republic of Belarus of 13 August 2001 No. 1192 [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://pravo.levonevsky.org/bazaby11/republic42/text064.htm>. Data dostupa: 15.03.2016. (In Russ.)
24. About the approval of the Republican form of medicines: the resolution of the Ministry of Health of Republic Belarus of March 18, 2015 No. 27 [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: http://minzdrav.gov.by/lcfiles/000127_356917_POSTANOV_27.pdf. Data dostupa: 15.03.2016. (In Russ.)
25. Kugach VV, Kovalchuk AI. Tendencies of development of corporate culture of the pharmaceutical organization (on the example of RUP «Belfarmation»). Report 2. Sequence assessment in activity of the management and participation of workers in events in collective. Vestn Farmatsii. 2016;(1):5-14. (In Russ.)
26. Glushanko VS, Lappo NV. Economic potential of development of health care of Belarus. V: Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 69-i nauch ses sotr un-ta 29-30 ianv 2014 g. Vitebsk, RB; 2014. P. 365-7. (In Russ.)
27. Lappo NV. Modeling methodology of the new course «History of pharmacy». V: Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsiny i farmatsii: materialy 66-i nauch-prakt konf studentov i molodykh uchenykh, Vitebsk, 17-18 apr 2014 g. Vitebsk, RB; 2014. P. 580-2. (In Russ.)
28. Glushanko VS, Alferova MV, Shchastnyy AT. Development and adoption of administrative decisions in system of public health care: ucheb-metod posobie. Vitebsk, RB: VGMU; 2016. 116 p. (In Russ.)
29. Glushanko VS, Alferova MV. Efficiency of the Belarusian model of health care and provision of medicines of the population. Vestn Farmatsii. 2016;(2):20-9. (In Russ.)
30. Glushanko VS, Mikhnevich EV, Alferova MV, Mikhnevich AV, Matyushko AV. Effectiveness of the Belarusian model of health care and its prospects. V: Sovremennye podkhody k prodvizheniiu zdorov'ia: materialy VI Mezhdunar nauch-prakt konf, Gomel', 13 okt 2016 g. Gomel, RB; 2016. P. 17-9. (In Russ.)
31. Glushanko VS, Mikhnevich EV. Features of the Belarusian system of accreditation of medical activity. V: Sovremennye podkhody k prodvizheniiu zdorov'ia: materialy VI Mezhdunar nauch-prakt konf, Gomel', 13 okt 2016 g. Gomel, RB; 2016. P. 19-21. (In Russ.)

Submitted 31.10.2016

Accepted 09.12.2016

Сведения об авторах:

Глушанко В.С. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Михневич Е. В. – преподаватель-стажёр кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Алфёрова М.В. – старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Glushanko V.S. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Public Health & Health Service, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Mikhnevich E.V. – teacher-trainee of the Chair of Public Health & Health Service, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Alfyorova M.V. – senior teacher of the Chair of Public Health & Health Service, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра общественного здоровья и здравоохранения. E-mail: Glushanko@mail.ru – Глушанко Василий Семенович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Public Health & Health Service. E-mail: Glushanko@mail.ru – Glushanko Vasily S.

ОСОБЕННОСТИ КЕФАЛОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В ВОЗРАСТЕ 17-24 ЛЕТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА АНОМАЛИЙ СООТНОШЕНИЯ ЗУБНЫХ ДУГ

КУЗЬМЕНКО Е.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №6. – С. 84-91.

THE PECULIARITIES OF CEPHALOMETRIC PARAMETERS IN MEN AND WOMEN AGED 17–24 YEARS DEPENDING ON THE TYPE OF DENTAL ARCH RELATIONSHIP ANOMALIES

KUZ'MENKO Y.V.

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

Vestnik VGMU. 2016;15(6):84-91.

Резюме.

Цель – выявить распространенность и структуру зубочелюстных аномалий, установить особенности кефалометрических характеристик у людей обоего пола в возрасте 17-24 лет в зависимости от вида аномалий соотношения зубных дуг.

Материал и методы. Проведено измерение параметров мозгового и лицевого отделов головы 250 юношей 17-21 года, 150 мужчин 22-24 лет, 200 девушек 17-20 лет и 200 женщин 21-24 лет. Кефалометрическое обследование проводили по методике В.В. Бунака с соблюдением всех требований и рекомендаций, предъявляемых к проведению антропометрических исследований. Антропометрическое исследование заключалось в измерении 17 параметров лицевого отдела черепа между основными точками при установлении головы во франкфуртской горизонтالي. Проведено стоматологическое обследование 800 человек, включавшее оценку состояния зубочелюстной системы по схеме, предложенной Ф.Я. Хорошилкиной. Статистический анализ результатов исследования производился при помощи аналитического пакета «Statistica» (Version 10).

Результаты. Среди мужчин и женщин в возрасте 17-24 лет в структуре зубочелюстных аномалий преобладают нарушения соотношения зубных рядов в сагиттальной и вертикальной плоскости – дистальный и глубокий прикус. Обнаружены множественные корреляции, указывающие на наличие взаимосвязи между значениями кефалометрических параметров и видами зубочелюстных аномалий. Установлено, что у людей мужского и женского пола в возрасте 17-24 лет значения нижней физиономической и нижней морфологической высоты лица при дистальном прикусе ниже, чем при нейтральном соотношении зубных дуг. Выявлено, что у людей мужского и женского пола в возрасте 17-24 лет значения высоты тела нижней челюсти при глубоком прикусе ниже, чем при нормальном резцовом перекрытии.

Заключение. Выявленные особенности кефалометрических показателей у людей обоего пола в возрасте 17-24 лет в зависимости от вида аномалий соотношения зубных дуг могут быть использованы в качестве дополнительных критериев на этапах диагностики зубочелюстных аномалий, а также при моделировании эстетических результатов их лечения.

Ключевые слова: аномалии прикуса, кефалометрический параметр, физиономическая высота лица, высота тела нижней челюсти.

Abstract.

Objectives. To study the prevalence and structure of dentomaxillary anomalies, to define the peculiarities of cephalometric characteristics in humans of both genders at the age of 17-24 years depending on the type of dental arch relationship anomalies.

Material and methods. The measurement of the cranial and facial head parts parameters in 250 youths aged 17-21 years, 150 men aged 22-24 years, 200 girls aged 17-20 years and 200 women aged 21-24 years was taken. The cephalometric evaluation was performed using the V.V. Bunak's method in compliance with all demands and recommendations required for carrying out anthropometric researches. Anthropometric study consisted in the measurement of 17 facial head part parameters between the main points when positioning the head in the Frankfurt horizontal plane. The stomatological examination of 800 people including the evaluation of the status of dentomaxillary system according to the scheme proposed by F. Y. Khoroshilkina was conducted. The statistical analysis of the study results was made using the analytical package «Statistica» (Version 10).

Results. Malocclusions in sagittal and vertical plane – distal and deep over bite, prevail in the structure of dentomaxillary anomalies in men and women aged 17-24 years. Multiple correlations were revealed, that allow to assume the presence of interrelation between the cephalometric parameter values and types of dentomaxillary anomalies. It has been determined that in males and females aged 17-24 years with distal occlusion the values of inferior physiognomic and inferior morphological height of the face are lower than those in humans with neutral dental arch relationship. It has been revealed that the values of mandible body height in males and females aged 17-24 years with deep over bite are lower than those in humans with neutral incisal overlap.

Conclusions. The detected peculiarities of cephalometric parameters in humans of both genders aged 17-24 years depending on the type of dental arch relationship anomalies can be used as additional criteria in the diagnosis of dentomaxillary anomalies, as well as in the esthetic results simulation of their treatment.

Key words: malocclusions, cephalometric parameter, physiognomic height of the face, mandibular body height.

Кефалометрическое исследование входит в комплекс обязательных диагностических мероприятий при обследовании пациентов с зубочелюстно-лицевыми аномалиями [1-4]. Кефалометрические данные дают представление о характеристиках мозгового и лицевого отделов черепа человека, их взаимном соотношении как при отсутствии, так и при наличии зубочелюстных аномалий [5, 6]. Данный метод информативен, не требует использования дорогостоящего инструментария, может быть применен у людей всех возрастных групп не только при клиническом обследовании, но и в качестве скрининг-метода на массовых профилактических осмотрах. Данные о размерных особенностях мозгового и лицевого отделов черепа человека способствуют раннему выявлению зубочелюстных аномалий, а также позволяют установить причину их развития, спрогнозировать степень изменения кефалометрических показателей после завершения лечения [7, 8, 9].

Отсутствие единого мнения о наличии либо отсутствии взаимосвязи между показателями мозгового и лицевого отделов черепа, а также об особенностях кефалометрических характеристик при различных видах аномалий соотношения зубных дуг у человека обуславливает актуальность изучения этих вопросов. Такие сведения могут найти широкое применение в ортодонтии, челюстно-лицевой хирургии в качестве диагностических критериев

и прогностических признаков в комплексном лечении зубочелюстно-лицевых аномалий.

Цель исследования – выявить распространенность и структуру зубочелюстных аномалий, установить особенности кефалометрических характеристик у людей обоего пола в возрасте 17–24 лет в зависимости от вида аномалий соотношения зубных дуг.

Материал и методы

Материалом исследования явились результаты измерения параметров лицевого отдела головы 250 юношей 17-21 года, 150 мужчин 22-24 лет, 200 девушек 17-20 лет и 200 женщин 21-24 лет. С целью представления изучаемых данных применительно для всей территории Республики Беларусь обследованы жители всех областей страны. Из обследованных мужчин и женщин 107 человек (12,6%) являлись жителями Брестской, 257 человек (30,2%) – Витебской, 94 человека (11%) – Гомельской, 82 человека (9,6%) – Гродненской, 142 человека (16,7%) – Минской, 169 человек (19,9%) – Могилевской областей. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом ВГМУ (протокол №7 от 04 мая 2016 года). Кефалометрическое обследование проводили по методике В.В. Бунака с соблюдением всех требований и рекомендаций, предъявляемых к проведению антропометрических исследований [10]. Для измерения па-

раметров головы использовали стандартные инструменты, прошедшие метрологическую поверку: большой толстотный циркуль (точность до 0,5 мм), малый штангенциркуль (точность до 0,1 мм) и эластичную сантиметровую ленту на плотном основании.

Антропометрическое исследование заключалось в измерении 17 параметров лицевого отдела черепа между основными точками при установлении головы в глазнично-ушной (франкфуртской) горизонтали [3, 10].

Проведено стоматологическое обследование 800 человек, включавшее оценку состояния зубочелюстной системы по схеме, предложенной Ф.Я. Хорошилкиной [3]. Полученные данные вносили в специально разработанную карту, включавшую паспортную часть, разделы антропометрических и стоматологических данных.

Полученные данные обработаны статистически с помощью пакета прикладных таблиц «Statistica» (Version 10). Для оценки влияния качественных независимых признаков на количественный зависимый признак применялся многофакторный дисперсионный анализ. Корреляционный анализ количественных и качественных признаков проводили с использованием критерия гамма-корреляции. Значение коэффициента корреляции $r \geq 0,75$ указывало на сильную корреляцию, $r = 0,26-0,74$ – на корреляцию средней силы, $r \leq 0,25$ – на слабую корреляцию.

Результаты и обсуждение

Распространенность и структура зубочелюстных аномалий у мужчин и женщин 17-24 лет

Результаты стоматологического обследования 400 мужчин и 400 женщин возрастных

групп от 17 до 24 лет, включавшего оценку состояния зубочелюстной системы, представлены в таблице 1.

Анализ полученных данных позволил установить, что нейтральное соотношение зубных дуг диагностировалось у большинства людей мужского и женского пола в возрасте 17-24 лет. При этом нейтральный глубокий прикус наблюдался у 101 (12,6% случаев), нейтральный открытый – у 10 обследованных (1,3% случаев).

Сагиттальные аномалии соотношения зубных дуг выявлены у 312 человек обоего пола (39% случаев). При этом в структуре сагиттальных аномалий превалировало дистальное соотношение зубных дуг: II класс 1-й подкласс (Е. Н. Angle, 1889) диагностирован у 208 (26% случаев), II класс 2-й подкласс (Е. Н. Angle, 1889) – у 55 человек обоего пола в возрасте 17-24 лет (7% случаев).

Аномалии соотношения зубных дуг в вертикальной плоскости наблюдалась у 297 обследованных (37% случаев). При этом глубокое резцовое перекрытие в сочетании с дистальным прикусом было диагностировано у 164 человек (20,5% случаев), в сочетании с мезиальным – у 1 обследованного (0,1% случаев). Открытый прикус сочетался с сагиттальными аномалиями у 12 человек (1,5% случаев): с дистальным – у 9 (1,1% случаев), с мезиальным – у 3 обследованных (0,4% случаев).

Горизонтальные аномалии соотношения зубных дуг были диагностированы у 57 человек обоего пола (7% случаев). При этом двусторонний буккальный прикус выявлен у 5 (0,6% случаев), односторонний буккальный – у 31 обследованного (3,9% случаев). Двусторонний лингвальный прикус диагностирован у 4 (0,5% случаев), односторонний лингвальный – у 17 человек обоего пола (2% случаев).

Таблица 1 – Частота встречаемости зубочелюстных аномалий у мужчин и женщин 17-24 лет (n=800)

Вид прикуса	Частота встречаемости	
	Количество случаев	% случаев
Нейтральный	488	61
Дистальный	263	33
Мезиальный	49	6
Глубокий	274	34
Открытый	23	3
Перекрестный	57	7

В результате проведенного исследования нами была установлена частота встречаемости аномалий соотношений зубных дуг в сагиттальной плоскости у людей обоего пола в зависимости от типа мозгового отдела черепа. Среди мезокефалов 283 человека имели нейтральное соотношение зубных дуг (61,6% случаев), 145 человек имели дистальный прикус (21,6% случаев), 31 – мезиальный (6,8% случаев). Среди долихокефалов 12 человек имели дистальный прикус (57% случаев), 9 человек – нейтральный прикус (43% случаев). При брахицефалической форме мозгового отдела черепа 167 человек имели нейтральное соотношение зубных дуг (59,9% случаев), 95 – дистальный прикус (34% случаев), 17 – мезиальный (6,1% случаев). Среди гипербрахицефалов 29 человек имели нейтральный прикус (70,7% случаев), 11 человек – дистальный (26,9% случаев), 1 человек – мезиальный (2,4% случаев).

Нами была определена частота встречаемости аномалий соотношений зубных дуг в вертикальной плоскости у людей обоего пола в зависимости от типа мозгового отдела черепа. При мезокефалии нормальное резцовое перекрытие наблюдалось у 292 человек (63,6% случаев), 150 – глубокий (32,7% случаев), 17 – открытый прикус (3,7% случаев). Среди долихокефалов – 10 человек имели глубокий прикус (47,6% случаев), 11 – нормальное резцовое перекрытие (52,4% случаев). При брахицефалии 168 человек имели нормальное резцовое перекрытие (60,2% случаев), 99 – глубокий (35,5% случаев), 12 – открытый прикус (4,3% случаев). У людей с гипербрахицефалической формой мозгового отдела черепа 26 человек имели нормальное резцовое перекрытие (63,4% случаев), 14 – глубокий (34,2% случаев), 1 человек – открытый прикус (2,4% случаев).

Выявлена частота встречаемости аномалий соотношений зубных дуг в горизонтальной плоскости у людей обоего пола в возрасте 17-24 лет в зависимости от типа мозгового отдела черепа. При мезокефалии 30 человек имели перекрестный прикус (6,5% случаев), 429 человек не имели аномалий соотношений зубных дуг в горизонтальной плоскости (93,5% случаев). Среди долихокефалов 1 человек имел перекрестный прикус (4,8% случаев), 20 человек не имели аномалий соотношений зубных дуг в горизонтальной плоскости (93,5% случаев). При брахицефалии 25 человек имели пере-

крестный прикус (9% случаев), 254 человека не имели аномалий соотношений зубных дуг в горизонтальной плоскости (91% случаев). Среди гипербрахицефалов 2 человека имели перекрестный прикус (4,9% случаев), 39 человек не имели аномалий соотношений зубных дуг в горизонтальной плоскости (95,1% случаев).

Особенности кефалометрических показателей у людей обоего пола в возрасте 17-24 лет в зависимости от вида аномалий соотношения зубных дуг

В результате анализа взаимосвязи между значениями кефалометрических параметров и аномалиями соотношения зубных дуг у мужчин и женщин в возрасте 17-24 лет выявлена обратная корреляционная связь средней силы между наличием дистального прикуса и значениями следующих кефалометрических параметров: нижняя высота лица ($R=-0,315$, $p<0,05$), нижняя морфологическая высота лица ($R=-0,317$, $p<0,05$), высота тела нижней челюсти ($R=-0,436$, $p<0,05$).

Выявлено наличие прямой корреляционной связи умеренной силы у людей обоего пола в возрасте 17–24 лет между наличием мезиального прикуса и значениями следующих параметров: нижняя высота лица ($R=0,546$, $p<0,05$), нижняя морфологическая высота лица ($R=0,525$, $p<0,05$), высота тела нижней челюсти ($R=0,689$, $p<0,05$), длина проекции тела нижней челюсти ($R=0,265$, $p<0,05$).

Выявлено наличие обратной корреляционной связи умеренной силы у людей обоего пола в возрасте 17-24 лет между наличием глубокого прикуса и значениями следующих параметров: нижняя высота лица ($R=-0,261$, $p<0,05$), нижняя морфологическая высота лица ($R=-0,269$, $p<0,05$), высота тела нижней челюсти ($R=-0,329$, $p<0,05$).

Установлено наличие прямой корреляции умеренной силы у людей обоего пола в возрасте 17–24 лет между наличием открытого прикуса и значениями физиономической высоты лица ($R=0,453$, $p<0,05$), нижней высоты лица ($R=0,703$, $p<0,05$), полной морфологической высоты лица ($R=0,479$, $p<0,05$), нижней морфологической высоты лица ($R=0,651$, $p<0,05$), высоты тела нижней челюсти ($R=0,557$, $p<0,05$).

В результате проведенного исследования нами были выявлены особенности кефаломе-

трических показателей у людей обоего пола в возрасте 17-24 лет в зависимости от вида аномалий соотношения зубных дуг. В результате анализа значений нижней физиономической высоты лица при различных видах аномалий соотношения зубных дуг в сагиттальной плоскости было установлено, что у людей мужского и женского пола в возрасте 17-24 лет значения данного параметра при дистальном прикусе статистически значимо ниже, чем при нейтральном соотношении зубных дуг ($p<0,01$), а при мезиальном прикусе значимо выше, чем при нейтральном ($p<0,01$) (табл. 2).

В результате анализа значений нижней морфологической высоты лица при различных видах аномалий соотношения зубных дуг в сагиттальной плоскости было установлено, что у людей мужского и женского пола в возрасте 17-24 лет значения данного параметра при дистальном прикусе статистически значимо ниже, чем при нейтральном соотношении зубных дуг ($p<0,01$), а при мезиальном прикусе значимо выше, чем при нейтральном ($p<0,01$) (табл. 3).

В результате анализа значений нижней глубины лица при различных видах аномалий соотношения зубных дуг в сагиттальной плоскости было установлено, что у людей муж-

ского и женского пола в возрасте 17-24 лет значения данного параметра при дистальном прикусе статистически значимо ниже, чем при нейтральном соотношении зубных дуг ($p<0,01$) и при мезиальном прикусе ($p<0,01$) (табл. 4).

В результате проведенного исследования нами были выявлены особенности кефалометрических показателей у людей обоего пола в возрасте 17-24 лет в зависимости от вида аномалий соотношения зубных дуг в вертикальной плоскости. Так, нами были выявлены особенности нижней физиономической высоты лица у людей мужского и женского пола в зависимости от вида аномалий соотношения зубных дуг в вертикальной плоскости (табл. 5).

Установлено, что у людей мужского и женского пола в возрасте 17-24 лет значения нижней физиономической высоты лица при глубоком прикусе статистически значимо ниже, чем при нормальном резцовом перекрытии ($p<0,01$), а при открытом прикусе значимо выше, чем при нормальном резцовом перекрытии ($p<0,01$).

Установлено, что у людей мужского и женского пола в возрасте 17-24 лет значения нижней морфологической высоты лица при глубоком прикусе статистически значимо

Таблица 2 – Значения нижней физиономической высоты лица у людей обоего пола в возрасте 17-24 лет в зависимости от вида аномалии соотношения зубных дуг в сагиттальной плоскости, М (95% ДИ), в мм

Пол	Вид прикуса	n	Нижняя физиономическая высота лица, М (95% ДИ)
Мужской	Нейтральный	246	62,1 (95% ДИ: 61,9...62,4)
	Дистальный	130	60,8 (95% ДИ: 60,4...61,2)
	Мезиальный	24	63,9 (95% ДИ: 62,9...64,8)
Женский	Нейтральный	242	59,1 (95% ДИ: 58,8...59,3)
	Дистальный	133	58 (95% ДИ: 57,6...58,4)
	Мезиальный	25	61,2 (95% ДИ: 60,3...62,1)

Таблица 3 – Значения нижней морфологической высоты лица у людей обоего пола в возрасте 17-24 лет в зависимости от вида аномалии соотношения зубных дуг в сагиттальной плоскости, М (95% ДИ), в мм

Пол	Вид прикуса	n	Нижняя морфологическая высота лица, М (95% ДИ)
Мужской	Нейтральный	246	58,9 (95% ДИ: 58,5...59,2)
	Дистальный	130	57,6 (95% ДИ: 57,2...58)
	Мезиальный	24	60,6 (95% ДИ: 59,6...61,6)
Женский	Нейтральный	242	56 (95% ДИ: 55,7...56,3)
	Дистальный	133	54,8 (95% ДИ: 54,4...55,2)
	Мезиальный	25	58,1 (95% ДИ: 57,2...59,1)

Таблица 4 – Значения нижней глубины лица у людей обоего пола в возрасте 17–24 лет в зависимости от вида аномалии соотношения зубных дуг в сагиттальной плоскости, М (95% ДИ), в мм

Пол	Вид прикуса	n	Нижняя глубина лица, М (95% ДИ)
Мужской	Нейтральный	246	118,2 (95% ДИ: 117,5...118,8)
	Дистальный	130	116,6 (95% ДИ: 115,7...117,4)
	Мезиальный	24	120,2 (95% ДИ: 118,2...122,3)
Женский	Нейтральный	242	110,1 (95% ДИ: 109,4...110,7)
	Дистальный	133	108,4 (95% ДИ: 107,5...109,2)
	Мезиальный	25	111,5 (95% ДИ: 109,5...113,5)

Таблица 5 – Значения нижней физиономической высоты лица у людей обоего пола в возрасте 17–24 лет в зависимости от вида аномалии соотношения зубных дуг в вертикальной плоскости, М (95% ДИ), в мм

Пол	Вид прикуса	n	Нижняя физиономическая высота лица, М (95% ДИ)
Мужской	Нейтральный	249	62 (95% ДИ: 61,7...62,3)
	Глубокий	132	61 (95% ДИ: 60,6...61,4)
	Открытый	19	64,1 (95% ДИ: 63,1...65,1)
Женский	Нейтральный	248	59,1 (95% ДИ: 58,8...59,4)
	Глубокий	141	58,2 (95% ДИ: 57,8...58,5)
	Открытый	11	61,9 (95% ДИ: 60,5...63,3)

Таблица 6 – Значения нижней морфологической высоты лица у людей обоего пола в возрасте 17–24 лет в зависимости от вида аномалии соотношения зубных дуг в вертикальной плоскости, М (95% ДИ), в мм

Пол	Вид прикуса	n	Нижняя морфологическая высота лица, М (95% ДИ)
Мужской	Нейтральный	249	58,8 (95% ДИ: 58,5...59,1)
	Глубокий	132	57,8 (95% ДИ: 57,4...58,2)
	Открытый	19	60,6 (95% ДИ: 59,5...61,7)
Женский	Нейтральный	248	56,1 (95% ДИ: 55,8...56,4)
	Глубокий	141	55 (95% ДИ: 54,6...55,4)
	Открытый	11	58,6 (95% ДИ: 57,2...60,1)

ниже, чем при нормальном резцовом перекрытии ($p<0,01$), а при открытом прикусе значимо выше, чем при нормальном резцовом перекрытии ($p<0,01$) (табл. 6).

Нами выявлены особенности высоты тела нижней челюсти у людей мужского и женского пола в зависимости от вида аномалий соотношения зубных дуг в вертикальной плоскости (табл. 7).

Установлено, что у людей мужского и женского пола в возрасте 17–24 лет значения высоты тела нижней челюсти при глубоком прикусе статистически значимо ниже, чем при нормальном резцовом перекрытии ($p<0,01$), а при открытом прикусе значимо выше, чем при

нормальном резцовом перекрытии ($p<0,01$).

Выявленные особенности кефалометрических показателей у людей обоего пола в возрасте 17–24 лет в зависимости от вида аномалий соотношения зубных дуг могут быть использованы в качестве скрининговых признаков и дополнительных критериев на этапах диагностики аномалий соотношения зубных дуг, а также при моделировании эстетических результатов лечения зубочелюстных аномалий.

Заключение

1. Среди мужчин и женщин 17–24 лет в структуре зубочелюстных аномалий превали-

Таблица 7 – Значения высоты тела нижней челюсти у людей обоего пола в возрасте 17-24 лет в зависимости от вида аномалии соотношения зубных дуг в вертикальной плоскости, М (95% ДИ), в мм

Пол	Вид прикуса	n	Высота тела нижней челюсти, М (95% ДИ)
Мужской	Нейтральный	249	32,3 (95% ДИ: 31,9...32,7)
	Глубокий	132	30,5 (95% ДИ: 30...31,1)
	Открытый	19	35,5 (95% ДИ: 34,1...36,9)
Женский	Нейтральный	248	29,3 (95% ДИ: 28,9...29,7)
	Глубокий	141	28,1 (95% ДИ: 27,6...28,7)
	Открытый	11	32,2 (95% ДИ: 30,3...34,1)

руют нарушения соотношения зубных рядов в сагиттальной и вертикальной плоскости – дистальный и глубокий прикус.

2. Доля лиц с дистальным и глубоким прикусом среди долихоцефалов выше, чем среди людей обоего пола в возрасте 17-24 лет, имеющих другие формы мозгового отдела черепа.

3. Выявлены взаимосвязи между значениями параметров лицевого отдела черепа и видами аномалий соотношения зубных дуг, что позволяет спрогнозировать степень и направление изменения кефалометрических характеристик при ортодонтическом лечении дистального, мезиального, глубокого, открытого и перекрестного прикуса.

4. У людей мужского и женского пола в возрасте 17-24 лет значения нижней физиономической и нижней морфологической высоты лица при дистальном прикусе ниже, чем при нейтральном соотношении зубных дуг, а при мезиальном прикусе выше, чем при нейтральном. У людей мужского и женского пола в возрасте 17-24 лет значения нижней глубины лица при дистальном прикусе ниже, чем при нейтральном соотношении зубных дуг и при мезиальном прикусе.

5. Установлено, что у людей мужского и женского пола в возрасте 17-24 лет значения нижней физиономической, нижней морфологической высоты лица и высоты тела нижней челюсти при глубоком прикусе ниже, чем при нормальном резцовом перекрытии, а при открытом прикусе выше, чем при нормальном резцовом перекрытии.

Литература

1. Есиркепов, А. А. Особенности ортопедического лечения больных с дефектами средней зоны лица эктопротезами / А. А. Есиркепов // Проблемы стоматологии. – 2010. – № 1/2. – С. 149–151.
2. Кармалькова, Е. А. Лицо ребёнка и взрослого / Е. А. Кармалькова, Т. В. Лукашевич, В. Н. Белевич // Мед. журн. – 2012. – № 1. – С. 115–118.
3. Хорошилкина, Ф. Я. Ортодонтия. Дефекты зубов, зубных рядов, аномалии прикуса, морфофункциональные нарушения в челюстно-лицевой области и их комплексное лечение / Ф. Я. Хорошилкина. – М.: Мед. информ. агентство, 2006. – 544 с.
4. Larsson, P. Methodological studies of orofacial aesthetics, orofacial function and oral health-related quality of life / P. Larsson // Swed. Dent. J. Suppl. – 2010. – N 204. – P. 11–98.
5. Shah, G. V. The study of cephalic index in student of Gujarat / G. V. Shah, H. R. Jadhav // J. Anat. Soc. India. – 2004. – Vol. 53, N 1. – P. 25–26.
6. Baker, B. W. The role of the divine proportion in the esthetic improvement of patients undergoing combined orthodontic/orthognathic surgical treatment / B. W. Baker, M. G. Woods // Int. J. Adult Orthod. Orthognath. Surg. – 2001. – Vol. 16, N 2. – P. 108–120.
7. Quantitative analysis of the maxilla and the mandible in hyper- and hypodivergent skeletal Class II pattern / R. Nair [et al.] // Orthod. Craniofac. Res. – 2009 Feb. – Vol. 12, N 1. – P. 9–13.
8. Matoula, S. Skeletofacial morphology of attractive and nonattractive faces / S. Matoula, H. Panherz // Angle Orthod. – 2006 Mar. – Vol. 76, N 2. – P. 204–210.
9. Naini, F. B. The enigma of facial beauty: esthetics, proportions, deformity and controversy / F. B. Naini, J. P. Moss, D. S. Gill // Am. J. Orthop. Dentofacial. Orthop. – 2006 Sep. – Vol. 130, N 3. – P. 277–282.
10. Бунак, В. В. Антропометрия / В. В. Бунак. – М.: Учпедгиз, 1941. – 368 с.

Поступила 20.09.2016 г.

Принята в печать 09.12.2016 г.

References

1. Esirkepov AA. Features of orthopedic treatment of patients with defects of an average face zone of an ektoprotezama. *Problemy Stomatologii*. 2010;(1-2):149-51. (In Russ.)
2. Karmalkova EA, Lukashevich TV, Belevich VN. Child's face and adult. *Med Zhurn*. 2012;(1):115-8. (In Russ.)
3. Khoroshilkina FYa. *Ortodontiia. Orthodontia. Defects of teeth, dentitions, anomalies of an occlusion, morfofunktsionalny disturbances in maxillofacial area and their complex treatment*. Moscow, RF: Med inform agentstvo; 2006. 544 p. (In Russ.)
4. Larsson P. Methodological studies of orofacial aesthetics, orofacial function and oral health-related quality of life. *Swed Dent J Suppl*. 2010;(204):11-98.
5. Shah GV, Jadhav HR. The study of cephalic index in student of Gujarat. *J Anat Soc India*. 2004;53(1):25-6.
6. Baker BW, Woods MG. The role of the divine proportion in the esthetic improvement of patients undergoing combined orthodontic/orthognathic surgical treatment. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg*. 2001;16(2):108-20.
7. Nair R, Deguchi TS, Li X, Katashiba S, Chan YH. Quantitative analysis of the maxilla and the mandible in hyper-and hypodivergent skeletal Class II pattern. *Orthod Craniofac Res*. 2009 Feb;12(1):9-13. doi: 10.1111/j.1601-6343.2008.01431.x.
8. Matoula S, Pancherz H. Skeletofacial morphology of attractive and nonattractive faces. *Angle Orthod*. 2006 Mar;76(2):204-10. doi: 10.1043/0003-3219(2006)076[0204:SMOAA]2.0.CO;2
9. Naini FB, Moss JP, Gill DS. The enigma of facial beauty: esthetics, proportions, deformity and controversy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006 Sep;130(3):277-82. doi: 10.1016/j.ajodo.2005.09.027
10. Bunak VV. *Anthropometry*. Moscow, RF: Uchpedgiz; 1941. 368 p. (In Russ.)

Submitted 20.09.2016

Accepted 09.12.2016

Сведения об авторах:

Кузьменко Е.В. – старший преподаватель кафедры стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Kuz'menko Y.V. – senior teacher of the Chair of Pediatric Dentistry & Maxillofacial Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

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: elena-stom@yandex.ru – Кузьменко Елена Викторовна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Pediatric Dentistry & Maxillofacial Surgery. E-mail: elena-stom@yandex.ru – Kuz'menko Yelena V.

ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ТРАВЫ ЛАПЧАТКИ БЕЛОЙ

ХИШОВА О.М.*, ШИМКО О.М.*, АВДАВЧЕНКО В.Д.**

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

**Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины, г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №6. – С. 92-98.

THE STUDY OF THE SAFE USE OF POTENTILLA ALBA HERB

KNISHOVA O.M., SHIMKO O.M., AVDAVCHENOK V.D.

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

**Vitebsk State Order of Honours Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(6):92-98.

Резюме.

Цель – изучение острой и хронической токсичности травы лапчатки белой для установления характера и выраженности возможного повреждающего воздействия на организм лабораторных животных.

Материал и методы. Острая и хроническая токсичность изучена на мышах и крысах обоих полов (50/50) в соответствии со стандартными требованиями к доклиническому испытанию лекарственных средств.

Острую и хроническую токсичность изучали в соответствии с «Методическими рекомендациями по изучению общетоксического действия фармакологических средств».

Животных содержали в условиях вивария при стандартном рационе питания, температурном и световом режимах, при свободном доступе к воде и корму. Все манипуляции с животными начинали в одно и то же время суток утром, учитывая хронобиологическую зависимость большинства физиологических процессов в организме животного.

Выбор доз был обусловлен информацией, указанной в литературных источниках.

Результаты. Установлена LD_{50} травы лапчатки белой, которая составляет 2395,9 мг/кг.

При изучении хронической токсичности у грызунов не регистрировали гибели, как и признаков интоксикации и заболеваний. Исследование проводили в течение 3 месяцев на базе вивария Витебской государственной академии ветеринарной медицины. При этом было установлено, что поедаемость корма была удовлетворительная, воду пили охотно, поведение активное, состояние волосяного покрова удовлетворительное.

Комплексные исследования хронической токсичности позволили сделать вывод: тонко измельченный порошок травы лапчатки белой в испытуемых дозах не оказывал отрицательного влияния на организм лабораторных животных.

Заключение. При изучении острой и хронической токсичности отсутствие гибели животных при максимально возможном объеме введения в желудок позволяет, согласно классам токсичности веществ в соответствии с модифицированной классификацией Организации экономического содействия и развития, тонко измельченный порошок травы лапчатки белой отнести к V классу, т.е. практически нетоксичный (LD_{50} 2001-5000 мг/кг).

Ключевые слова: трава лапчатки белой, острая токсичность, хроническая токсичность.

Abstract.

Objectives. To study acute and chronic toxicity of *Potentilla alba* herb for the determination of the nature and severity of the possible damaging effects on the laboratory animals body.

Material and methods. Acute and chronic toxicity was studied on mice and rats of both sexes (50/50) in accordance

with the standard requirements for preclinical testing of drugs. Acute and chronic toxicity was studied in accordance with the «Guidelines for the Study of Common Toxic Effect of Pharmacological Agents». The animals were kept in vivarium conditions with a standard diet, temperature and light conditions, with free access to water and feed. All manipulations with animals were started at the same time of the day in the morning, taking into account the chronobiological dependence of most physiological processes in the body of the animal. The selection of doses was conditioned by the information given in the literature sources.

Results. The LD_{50} of *Potentilla alba* herb has been determined which makes up 2395,9 mg / kg. In the study of chronic toxicity in rodents no deaths and signs of intoxication and diseases have been registered. The study was carried out during 3 months on the basis of the vivarium of the Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine. It has been found that the feed consumption was satisfactory, the water was drunk willingly, the behavior was active, the state of hair was satisfactory. Complex studies of chronic toxicity enabled the conclusion, that finely powdered *Potentilla alba* herb in the doses tested did not have any negative impact on the body of laboratory animals.

Conclusions. In the study of acute and chronic toxicity the absence of animal deaths on the maximum possible amount of introduction into the stomach allows, according to the classes of toxicity of substances in accordance with modified classification of the Organization for Economic Cooperation and Development, to classify powdered *Potentilla alba* herb as the Class V, that is virtually nontoxic (LD_{50} : 2001-5000 mg / kg).

Key words: *Potentilla alba* herb, acute toxicity, chronic toxicity.

Лапчатка белая – растение, широко применяемое в народной медицине. В качестве лекарственного растительного сырья (ЛРС) в настоящее время используются трава и корневище лапчатки белой.

Полезные свойства лапчатки белой обусловлены ее уникальным химическим составом. Характерным является наличие дубильных веществ: содержание галлотанина составляет 12,2%. В листьях обнаружены фенолкарбоновые кислоты и их производные: п-кумаровая, эллаговая кислоты [1]. Лапчатка белая содержит Mn, Zn, Cu, Se, а также большое количество Co, Ni, Ba. Выявлено, что в этом растении содержатся микроэлементы Mn, Cu, Zn, Co, Cr, Pb, Ni, В и макроэлементы К, Са, Р, Fe. Лапчатка белая является накопителем Mn, Zn, Co, Fe. В подземной части обнаружено больше Co, Ni, Li, К, Р по сравнению с надземной. Следует отметить, что лапчатка белая содержит также элементарный йод и анион йодистой кислоты [1].

Лечебные свойства лапчатки белой определяются входящими в ее состав флавоноидами. Подземная часть лапчатки белой (корневища с корнями) содержит флавоноиды (кверцетин), дубильные вещества (галлотанин) до 17%, углеводы (главным образом, крахмал), иридоиды, сапонины, фенолкарбоновые кислоты, фитостерины (β -ситостерол (ситостерин) и β -ситостерол-3-О- β -D-глюкопиранозид (даукостерин)) [2]. Надземная часть содержит флавоноиды (рутин), дубильные вещества до

6%, сапонины, фенолкарбоновые кислоты [3]. Лапчатка белая за счёт содержания флавоноидов и дубильных веществ применяется для лечения заболеваний печени, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, а также как ранозаживляющее средство (благодаря антибактериальной активности) [3].

Методом ВЭЖХ в надземной части лапчатки белой, интродуцированной в Центральном ботаническом саду Национальной академии наук Беларуси, идентифицировано 7 индивидуальных компонентов полифенольного комплекса [3].

Изучение фармакологической активности извлечений из лапчатки белой показало, что экстракты из корней и травы являются практически нетоксичными.

Терапевтическая эффективность лапчатки белой была подтверждена клинически. Изучение фармакологической активности извлечений из лапчатки белой показало, что экстракты из корневищ и травы являются практически нетоксичными [4]. Извлечения из надземной части растения стимулируют центральную нервную систему, а извлечения из подземной усиливают диурез, способствуют усилению желчеотделения и налаживают работу кишечника [4].

Установлено, что настой лапчатки белой является эффективным ЛС для лечения тиреотоксикоза, хорошо переносится при длительном применении, не вызывает побочных эффектов.

Результаты клинических исследований свидетельствуют, что благодаря богатому составу биологически активных веществ, в том числе содержанию элементарного йода и аниона йодистой кислоты, лапчатка белая (корневище с корнями) является эффективным средством для лечения заболеваний щитовидной железы, в частности при тиреотоксикозе, гипертиреозе, гиперплазии щитовидной железы, различных формах зоба [5].

В народной медицине настой корней лапчатки белой применяется при болезненных менструациях в качестве антиспастического и анальгетического средства [5].

Виды рода лапчатка входят в состав различных БАДов и сборов, также выпускают фасованное сырье. На основе экстракта корневищ и корней лапчатки белой выпускаются БАДы «Эндонорм» (производитель «МирасБиоФарма», Россия), «Эндокринол» (производитель «Эвалар», Россия), «Альба» (производитель «Омнифарма Киев», Украина), которые рекомендуется использовать с целью нормализации функционального состояния щитовидной железы, смягчения протекания гипотиреоза, гипертиреоза, аутоиммунного тиреоидита, эндемического и эутиреоидного зоба, гиперплазии щитовидной железы, эутиреоза.

Возрастающие требования к стандартизации ЛРС и лекарственных средств (ЛС) на его основе вызывают необходимость изучения их безопасности и переносимости.

Цель исследования – проведение токсикологического исследования (изучение острой и хронической токсичности) травы лапчатки белой для установления характера и выраженности возможного повреждающего воздействия на организм лабораторных животных.

Материал и методы

Объем и постановка эксперимента определялись требованиями и рекомендациями к проведению доклинических исследований ЛС и соответствовали международным стандартам качества планирования и проведения исследований на животных [6].

Острую и хроническую токсичность изучали в соответствии с «Методическими рекомендациями по изучению общетоксического действия фармакологических средств» [7].

Исследования проводили на базе вивария Витебской государственной академии ветеринарной медицины.

Животных содержали в условиях вивария при стандартном рационе питания, температурном и световом режимах, при свободном доступе к воде и корму. Все манипуляции с животными начинали в одно и то же время суток утром, учитывая хронобиологическую зависимость большинства физиологических процессов в организме животного.

Выбор доз был обусловлен информацией, указанной в литературных источниках [4].

Тонко измельченный порошок травы лапчатки белой вводили внутривентриально в виде водной суспензии с помощью металлического атравматического зонда.

Исследования острой токсичности проводили на беспородных мышах обоего пола (50/50) массой 18-20 г. Животные были разделены на 5 групп по 6 особей в каждой.

Мышам 1 группы вводили внутривентриально 0,8 мл на особь, что соответствует дозе 4000 мг/кг травы лапчатки белой в разведении с водой очищенной. Мышам 2 группы вводили внутривентриально 0,6 мл на особь, что соответствует дозе 3000 мг/кг травы лапчатки белой в разведении с водой очищенной. Мышам 3 группы вводили внутривентриально 0,4 мл на особь, что соответствует дозе 2000 мг/кг травы лапчатки белой в разведении с водой очищенной. Мышам 4 группы вводили внутривентриально 0,2 мл на особь, что соответствует дозе 1000 мг/кг травы лапчатки белой в разведении с водой очищенной. Мыши пятой группы служили контролем (табл. 1).

Расчет производили по методу Кербера:

$$LD_{50} = LD_{100} - \Sigma(zd) / m,$$

где:

z – половина суммы числа погибших, павших от двух последующих доз;

d – разница между двумя последующими дозами;

m – количество животных, взятых в опыт на каждую группу.

$$LD_{50} = 3000 - \Sigma(5000 + 6500 + 3000) / 24 = 3000 - 604,1 = 2395,9 \text{ мг/кг}$$

Общая продолжительность наблюдения за животными контрольной и опытных групп составила 14 суток. Взвешивание животных проводили 3 раза в течение периода наблюдения.

Таблица 1 – Расчет доз по методу Кербера

№	Доза препарата мг/кг	Кол-во павших животных	Всего животных	z	d	zd
		4	6	-	-	-
2	3000	6	6	5	1000	5000
3	2000	5	6	6,5	1000	6500
4	1000	1	6	3	1000	3000
5	контроль	0	6	-	-	-

Изучение хронической токсичности проведено на белых беспородных крысах обоего пола (50/50) массой 180-200 г. Для опыта было сформировано две группы животных по 10 особей в каждой. Первая группа служила контролем и получала физиологический раствор. Животным второй (опытной) группы задавали ежедневно с кормом препарат (тонко измельченный порошок травы лапчатки белой) в смеси с комбикормом 1/10 от ЛД₅₀ - 239 мг/кг. В течение всего периода опыта за крысами вели наблюдение: учитывали поедаемость корма, приём воды, состояние волосяного покрова, поведение. Проводили ежемесячное взвешивание.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6,0, используя для оценки различий параметрические и непараметрические критерии, уровень статистической значимости различий принимали 0,05.

Результаты и обсуждение

При введении суспензии тонко измельченного порошка травы лапчатки белой мышам 1-4 группы при изучении острой токсичности симптомы отравления развивались в течение 4 часов. Уже через 3 часа у большинства мышей наблюдали угнетение, одышку, потливость. После введения исследуемой суспензии у животных опытных групп отмечалось снижение двигательной активности в течение 2 часов, умеренное угнетение, ослабление реакции на свежий корм, снижение двигательной активности. У животных клиническое состояние пришло в норму на 2 сутки.

В течение первых суток гибели во всех группах не отмечалось. Во второй группе одна мышь погибла во второй день опыта. На третий день опыта отмечалась гибель по одной мыши в первой, второй и третьей группе. На

четвертый день в первой группе пала одна мышь, а во второй две мыши.

На пятый день отмечалась гибель по одной мыши в первой, второй, третьей и четвертой группе. На шестой день эксперимента отмечалась гибель одной мыши в третьей группе. На десятый день отмечалась гибель по одной мыши в первой, второй и третьей группе. На тринадцатый день пала одна мышь в третьей группе.

При патологоанатомическом вскрытии трупов павших лабораторных животных отмечена застойная гиперемия внутренних органов, печень увеличена, дряблая, в кишечнике скопление газа, наблюдался отек легких.

В дальнейшем мыши охотно принимали корм и воду, отклонения от физиологической нормы не отмечено.

Падежа в 5 группе (контроль) не отмечено. Во время всего эксперимента мыши были подвижными, реагировали на внешние раздражители, охотно принимали корм и воду.

При изучении хронической токсичности у грызунов не регистрировали гибели, как и признаков интоксикации и заболеваний. Исследование проводили в течение 3 месяцев на базе вивария Витебской государственной академии ветеринарной медицины. При этом было установлено, что поедаемость корма была удовлетворительная, воду пили охотно, поведение активное, состояние волосяного покрова удовлетворительное.

Динамика прироста массы тела представлена в таблице 2.

Необходимо отметить хорошую поедаемость корма, а также положительную динамику в наборе веса на протяжении всего времени эксперимента (табл. 2).

В процессе эксперимента у крыс брали кровь и проводили исследования в НИИ академии ветеринарной медицины (г. Витебск) на гематологическом и биохимическом анализа-

Таблица 2 – Живая масса крыс в опыте

Группа	Живая масса крыс, г			
	До эксперимента	1 месяц	2 месяц	3 месяц
1. Контрольная	285,30±7,43	296,20±4,67	319,40±4,31	331,60±10,46
2. Опытная	256,80±11,23	308,20±3,78	325,60±28,3	347,60±9,45

Таблица 3 – Морфологические и биохимические показатели крови крыс

Показатели	Группы	
	Контрольная	Опытная
Эритроциты, 10^{12} л	7,65+ 4,23	7,56+3,67
Глюкоза, мМ/л	6,27+0,49	5,43+2,56
Мочевина, мМ/л	7,08+0,16	6,98+0,32
Общий белок, г/л	81,63+1,84	78,32+2,32
Общие липиды, г/л	1,75+0,64	1,32+0,18

торах. Результаты исследований представлены в таблице 3.

По биохимическим и гематологическим показателям данные достоверно не отличаются от показателей контрольной группы (табл. 3). Исследования сыворотки крови не выявили нарушений белково-углеводно-мочевинообразовательной функции в организме грызунов.

Забой животных опытной и контрольных групп (по 5 особей) осуществляли на кафедре патологической анатомии и гистологии Витебской государственной академии ветеринарной медицины.

Вскрытие проводили с полной эвисцерацией и тщательным осмотром органов и систем.

При осмотре внутренних органов животных как контрольной, так и опытных групп, макроскопически патологоанатомических изменений не обнаружено.

Расположение органов в полостях было анатомически правильным. Плевра и брюшина были гладкие, влажные, блестящие, полупрозрачные, серого цвета.

Легкие без наложений, умеренно спавшиеся, ярко-розового цвета, упругой консистенции. В воде кусочки плавают погрузившись на 1/3.

Сердце не увеличено в размере, конусовидной формы. Перикард блестящий, гладкий, прозрачный. В полости сердечной сорочки незначительное количество светло-желтой прозрачной жидкости. Эпикард гладкий, блестящий. Сердечная мышца ярко-красного цвета,

упругой консистенции. Эндокард светло-розового цвета, гладкий, блестящий.

Селезенка не увеличена, ее края заостренные, капсула гладкая, блестящая. Цвет с поверхности и на разрезе темно-вишневый. Соскоб с поверхности разреза незначительный.

Печень не увеличена, края ее заостренные. Капсула гладкая, блестящая. Цвет с поверхности и на разрезе коричневый. Консистенция органа упругая. Желчный пузырь заполнен желчью темно-зеленого цвета, жидкой консистенции. Проподимость желчных протоков сохранена.

Почки симметричные, не увеличенные, бобовидной формы. Фиброзная капсула легко снимается. Консистенция упругая, цвет коричневый. На разрезе рисунок между корковой и мозговой зоной хорошо выражен. Почечная лоханка пустая. Слизистая оболочка серого цвета, гладкая, блестящая.

Желудок заполнен небольшим количеством кормовых масс. Его слизистая оболочка светло-розового цвета.

Поджелудочная железа не увеличена, дольчатая, серого цвета, мягкой консистенции.

Тонкий кишечник пустой на всем протяжении. Его слизистая оболочка серая, блестящая, гладкая.

Толстый кишечник заполнен небольшим количеством каловых масс. Слизистая оболочка серого цвета, гладкая, блестящая.

Мочевой пузырь заполнен незначитель-

ным количеством прозрачной мочи светло-желтого цвета. Слизистая оболочка серого цвета, гладкая, блестящая.

Заключение

Проведено изучение острой и хронической токсичности тонко измельченного порошка травы лапчатки белой. Летальная доза тонко измельченной травы лапчатки белой, при которой гибнет 50% подопытных животных, при оральном введении составила 2395,9 мг/кг.

Комплексные исследования хронической токсичности позволили сделать вывод, что тонко измельченный порошок травы лапчатки белой в испытуемых дозах не оказывал отрицательного влияния на организм лабораторных животных.

При изучении острой и хронической токсичности отсутствие гибели животных при максимально возможном объеме введения в желудок позволяет, согласно классам токсичности веществ в соответствии с модифицированной классификацией Организации экономического содействия и развития, тонко измельченный порошок травы лапчатки белой отнести к V классу, т.е. практически нетоксичный (LD_{50} 2001–5000 мг/кг).

References

1. Semenova EF, Presnyakova EV. The chemical composition of the white cinquefoil and its application for therapeutic purposes. *Khimiia Komp'iuter Modelirovanie Butlerov Soobshcheniia*. 2001;(5):32-4. (In Russ.)
2. Sheychenko VI, Sokolskaya TA, Stikhin VA, Meshkov AI. The isolation and identification of phytosterols from roots and rhizomes of white cinquefoil. *Voprosy Biol Med Farmatsevt Khimii*. 2009;(2):36-37. (In Russ.)
3. Rupasova ZhA, Ignatenko VA, Vasilevskaya TI, Sidorovich EA, Kuzmenkova SM. Comparative evaluation of the accumulation of phenolic compounds in above-ground organs of *Potentilla* in the conditions of Belarus. *Biul Glav Botan Sada*. 2002;(Вып 183):34-6. (In Russ.)

Литература

1. Семенова, Е.Ф. Химический состав лапчатки белой и применение ее с лечебной целью / Е.Ф. Семенова, Е.В. Преснякова // *Химия и компьютер. моделирование. Бутлеров. сообщения*. – 2001. – № 5. – С. 32–34.
2. Выделение и идентификация фитостеринов из корней и корневищ лапчатки белой / В. И. Шейченко [и др.] // *Вопросы биол., мед. и фармацевт. химии*. – 2009. – № 2. – С. 36–37.
3. Сравнительная оценка накоплений фенольных соединений в надземных органах лапчатки в условиях Беларуси / Ж. А. Рупасова [и др.] // *Бюл. Глав. ботан. сада*. – 2002. – Вып. 183. – С. 34–36.
4. Tomczyk, M. *Potentilla – a review of its phytochemical and pharmacological profile* / M. Tomczyk, K. P. Latte // *J. Ethnopharmacol.* – 2009 Mar. – Vol. 122, N 2. – P. 184–204.
5. Башилов, А. В. *Potentilla alba L. – эффективное средство при тиреотоксикозе* / А. В. Башилов // *Вестн. ВГМУ*. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 137–140.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей ред. Р. У. Хабриева. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
7. Надлежащая лабораторная практика = Належная лабораторная практика : ТКП 125-2008 (02040) [Электронный ресурс]. – Введ. 2008-05-01. – Изд. офиц. – Минск : Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2008. – Режим доступа: <http://www.vsmu.by/downloads/vivary/TKP-125-2008.pdf>. – Дата доступа: 28.12.2016.

Поступила 17.10.2016 г.

Принята в печать 09.12.2016 г.

4. Tomczyk M, Latté KP. *Potentilla – a review of its phytochemical and pharmacological profile*. *J Ethnopharmacol.* 2009 Mar;122(2):184-204. doi: 10.1016/j.jep.2008.12.022
5. Bashilov AV. *Potentilla alba L. is an effective remedy for hyperthyroidism*. *Vestn VGMU*. 2009;8(2):137-40. (In Russ.)
6. Khabriev RU, red. *Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances*. Izd 2-e, pererab i dop. Moscow, RF: Meditsina; 2005. 832 p. (In Russ.)
7. *Appropriate laboratory practice: ТКП 125-2008 (02040) [Elektronnyi resurs]*. Vved 2008-05-01. Izd ofits. Minsk, RB: Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus'; 2008. Rezhim dostupa: <http://www.vsmu.by/downloads/vivary/TKP-125-2008.pdf>. Data dostupa: 28.12.2016. (In Russ.)

Submitted 17.10.2016

Accepted 09.12.2016

Сведения об авторах:

Хишова О.М. – д.ф.н., профессор, заведующая кафедрой промышленной технологии лекарственных средств с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Шимко О.М. – старший преподаватель кафедры промышленной технологии лекарственных средств с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Авдавченко В.Д. – к.в.н., доцент кафедры фармакологии и токсикологии, Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины.

Information about authors:

Khishova O.M. – Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor, head of the Chair of Industrial Production of Medicinal Agents with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Shimko O.M. – senior teacher of the Chair of Industrial Production of Medicinal Agents with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Avdavchenok V.D. – Candidate of Veterinary Sciences, associate professor of the Chair of Pharmacology & Toxicology, Vitebsk State Order of Honours Academy of Veterinary Medicine.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра промышленной технологии лекарственных средств с курсом ФПК и ПК. Тел. моб.: +375 (29) 710-99-30 – Хишова Ольга Михайловна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Industrial Production of Medicinal Agents with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. Mob. ph.: +375 (29) 710-99-30 – Khishova Olga M.

РОЛЬ И МЕСТО КУРСА ПО ВЫБОРУ НА КАФЕДРЕ СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ В ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКЕ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ДЕНИСЕНКО А.Г.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №6. – С. 99-103.

THE ROLE AND PLACE OF THE OPTIONAL COURSE AT THE CHAIR OF FORENSIC MEDICINE IN THE PROFESSIONAL TRAINING OF MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS

DENISENKO A.G.

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

Vestnik VGMU. 2016;15(6):99-103.

Резюме.

В данной статье обсуждаются цели и задачи проведения курса по выбору на кафедре судебной медицины ВГМУ. Курс по выбору с более глубоким изучением отдельных вопросов судебной медицины позволяет сформировать индивидуальную образовательную траекторию студента. Курс по выбору включает проведение лекций, практических занятий по таким темам как судебно-медицинская экспертиза повреждений из гладкоствольного оружия дробовыми и картечными снарядами; применение методов генотипоскопии; принципы построения и формулирования судебно-медицинского диагноза и выводов; отдельные вопросы установления давности наступления смерти и др.

Используемые нами методы преподавания дополнительных вопросов судебной медицины в ходе изучения курса по выбору обеспечивают индивидуальный подход, позволяют творчески развивать профессиональную компетенцию студентов.

Разнообразие тем элективного курса на кафедре призвано акцентировать медицинскую направленность судебной медицины с элементами профилизации, расширить и углубить знания студентов по выбранному ими направлению дальнейшей профессиональной деятельности.

Ключевые слова: курс по выбору, мотивация к обучению, судебная медицина.

Abstract.

This article deals with the goals and objectives of the optional course at the Chair of Forensic Medicine of VSMU. This optional course with a deeper studying of specific issues of forensic medicine allows to create student's individual educational trajectory. The optional course includes delivering lectures, conducting practical classes on such themes as forensic medical examination of injuries caused by shot-gun shots; application of genotype identification methods; principles of making and formulation of medicolegal diagnosis and expert's conclusions; special questions of determining the time of death, and others.

Methods used for teaching additional issues of forensic medicine while studying the curriculum of this optional course provide an individual approach, enable students' professional competence development.

The variety of the optional course topics is designed to emphasize the medical orientation of forensic medicine with the elements of professionalizing, to broaden and deepen students' professional knowledge in the chosen field of their future professional activity.

Key words: optional course, motivation to study, forensic medicine.

Современные тенденции развития европейского и мирового высшего образования по созданию учебных программ нового типа, использованию новых методов организации учебного процесса предполагают широкое применение элективных курсов [1-4].

Стратегия системы образования Республики Беларусь направлена на повышение конкурентоспособности выпускников учреждений высшего медицинского образования.

Судебная медицина является одной из специальных дисциплин, изучаемых по специальности «Лечебное дело» в медицинском университете. Курсы по выбору с более глубоким изучением отдельных вопросов судебной медицины позволяют сформировать индивидуальную образовательную траекторию студента, заинтересовать его в более глубоком изучении дисциплины.

Цель – обосновать необходимость дополнения преподавания судебной медицины на лечебном факультете курсом по выбору.

Действующий учебный план подготовки студентов медицинского университета по специальности «Лечебное дело» предусматривает на изучение дисциплины «Судебная медицина» до 20 часов лекций и до 45 часов практических занятий. Такой объем аудиторных часов, отводимых на изучение материала недостаточен для студентов, которые желают более глубоко изучить дисциплину. В типовой учебной программе не отражены в полной мере такие темы, как «Судебно-медицинская экспертиза повреждений из гладкоствольного оружия дробовыми и картечными снарядами»; «Применение методов генотипоскопии»; некоторые вопросы установления давности наступления смерти и др. Учитывая, что действующим учебным планом для студентов, обучающихся на 5-6 курсах, отведено 30 часов для курса по выбору, мы сочли возможным разработать такой курс на кафедре судебной медицины.

Курс по выбору осуществляется в интерактивном режиме и спланирован следующим образом:

1. В начале каждого занятия ставятся и кратко рассматриваются вопросы, раскрывающие междисциплинарный контакт темы.

2. Проводится с кратким опросом обсуждение предыдущего материала, что дает возможность осуществить оперативный контроль знаний студентов.

3. Доводится основной материал и источники, из которых может быть получена дополнительная информация.

4. В ходе изложения основного материала студентам в форме диалога задаются вопросы, что дает возможность осуществить систематизирующую и развивающую функции курса.

5. Практические занятия проводятся с учетом изучаемых вопросов.

Изучение судебной медицины способствует подготовке грамотного врача с широким медицинским кругозором. При проведении курса по выбору преподаватель обращает внимание студентов на такие стороны применения своих знаний, которые в будущей профессиональной деятельности направлены на установление механизмов образования повреждений, определение давности образования и степени тяжести телесных повреждений, давности наступления смерти.

Предложенные нами темы для изучения курса по выбору существенно расширяют границы преподавания судебной медицины.

В курсе по выбору по теме «Судебно-медицинская экспертиза повреждения из гладкоствольного оружия дробовыми и картечными снарядами» рассматриваются вопросы оценки следов и повреждений на тканях одежды и теле человека. Обсуждается особенность повреждений в зависимости от степени рассыпания дробового (картечного) снаряда и следов дополнительных факторов выстрела. Студенты знакомятся с распределением продуктов выстрела при применении газового ствольного оружия на различных дистанциях, различных моделей оружия и патронов. Это развивает их представление об особенностях и механизмах образования повреждений и следов раздражающего вещества на теле человека и одежде при выстрелах из газового ствольного оружия.

Тема «ДНК-типирование в судебной медицине» в курсе по выбору предполагает отражение фундаментальных принципов идентификации, а также принципов генетической идентификации личности человека. Студенты знакомятся как с технологией генотипоскопической экспертизы, так и с конкретными примерами идентификации личности преступника, жертв массовых катастроф и др. Обращаем внимание на современные достижения науки и практики в области генетической идентифика-

ции, в том числе не всегда используемые экспертами в повседневной деятельности.

Студентам объясняются вопросы судебно-медицинской экспертизы родства по уголовным и гражданским делам для установления (исключения) биологического отцовства, материнства, в случаях подмены детей, а также при идентификации останков трупов неизвестных лиц, когда есть предполагаемые родители либо дети.

Тема «Дети – жертвы насилия или синдром избитого ребенка» рассматривает состояние детей с множественными повреждениями, неоднородными по характеру и давности нанесения, умышленно избитых родителями или опекунами. Проводится анализ таких случаев в том числе и со смертельным исходом как у нас в стране, так и за рубежом. Обсуждаются такие понятия, как «импульсивные» или «гневные» убийства, где дети становятся жертвами внезапного насилия (физического, механического, термического и т.д.), вызванного мелким проступком. Рассматриваются такие понятия, как «тихое» убийство и летальный вариант синдрома Мюнхгаузена, встречающиеся в большинстве своем при удушении ребенка.

По теме «Установление иммунологических критериев давности наступления смерти» студенты изучают и оценивают лабораторные иммунологические данные по определению давности наступления смерти. Знание и представление о том, какими возможностями располагает судебная медицина для установления давности наступления смерти, существенно расширяет кругозор в этом вопросе. При изучении данной темы знакомятся с иммунологическими критериями давности наступления смерти после самостоятельного изучения препаратов и в последующем делают выводы о давности наступления смерти в каждом конкретном случае, по изменениям метаболической и фагоцитарной активности нейтрофилов, по изменениям Т-общих и Т-активных лимфоцитов, а также по экспрессии Т- и В-лимфоцитами CD3, CD4, CD8, CD22, CD25 антигенов.

По теме «Судебно-медицинская диагностика травматического шока и жировой эмболии» студенты изучают современные представления о травматическом шоке и жировой эмболии, их морфологические проявления и

методы судебно-медицинской диагностики.

В курс по выбору включена тема «Судебно-медицинское исследование одежды», где студенты знакомятся с особенностями повреждений, наложений на предметах одежды с последующей идентификацией орудия преступления, следов крови на одежде и установлением механизма их образования.

Тема «Судебно-медицинская экспертиза взрывной травмы» позволяет студентам изучить повреждающие факторы взрыва и повреждения от них: повреждения продуктами взрыва, повреждения от ударной волны, повреждения осколками снарядов, а также особенности судебно-медицинской экспертизы взрывной травмы.

Также курс по выбору предусматривает, в дополнение к основному курсу, изучение темы «Принципы построения и формулирования судебно-медицинского диагноза и выводов». Как свидетельствует наш опыт, составление судебно-медицинского диагноза и выводов в письменном виде вызывает у студентов определенные трудности. Для решения этой проблемы преподаватели используют ситуационные учебные задачи с данными осмотра места происшествия, фототаблицами, исследовательскую часть заключения эксперта, результаты дополнительных исследований и исследование документации (рентгенограммы, томограммы и др.), гистологические препараты и т.д.

Полагаем, что предлагаемый нами курс по выбору дает возможность реализовать индивидуальный подход в обучении и повысить качество подготовки студентов, увеличить результативность их последующей научно-практической деятельности.

При проведении практических занятий на курсе по выбору широко используются интерактивные подходы (моделирование профессиональных ситуаций, деловые и ролевые игры, разбор конкретных ситуаций). Удельный вес занятий, проводимых в интерактивных формах, определяется главной целью (миссией) программы, особенностью контингента обучающихся и содержанием конкретных дисциплин. Использование метода деловой игры способствует формированию познавательных и профессиональных мотивов и интересов студентов, позволяет воспитать системное мышление специалиста, передать целостное пред-

ставление о профессиональной деятельности, обучить коллективной мыслительной и практической работе, усовершенствовать умения и навыки социального взаимодействия и общения, навыки индивидуального и совместного принятия решений, воспитать ответственное отношение к делу.

Проведение курса по выбору – творческий и динамичный процесс, который зависит от заинтересованности студентов в получаемых знаниях и умениях, дает возможность подготовить компетентных специалистов с творческим мышлением, готовых постоянно совершенствоваться и эффективно применять свои знания на практике.

Изучая вопросы судебно-медицинской травматологии, студенты получают новые знания, необходимые для определения механизма образования повреждений, обращают внимание на те морфологические особенности, которые играют важную роль в составлении выводов эксперта и, в конечном счете, в расследовании преступлений.

Изучение вопросов судебной медицины на курсе по выбору в определенной степени способствует интеграции знаний по патологической анатомии, травматологии, реаниматологии, акушерству, неонатологии, клинической иммунологии и другим дисциплинам, полученных на различных этапах обучения в университете, их целостному восприятию.

При проведении курса по выбору на кафедре используется такой метод обучения, как решение учебных задач с составлением судебно-медицинского диагноза и выводов эксперта. Каждая такая задача требует оформления судебно-медицинского диагноза и выводов эксперта на основании анализа комплекса данных: анамнеза (катамнеза при экспертизе трупа), медицинской документации и данных собственно судебно-медицинского исследования. Как показывает наш опыт, составление судебно-медицинского диагноза и выводов в письменном виде вызывает у студентов довольно значительные трудности. В ряде случаев студенты не готовы, и даже не могут сделать краткое врачебное заключение о сущности патологических процессов, причине смерти, ответить на другие вопросы. Это создает впечатление о невысокой степени их готовности анализировать и обобщать конкретные данные, создавать на их основе целостную карти-

ну. В связи с этим наша кафедра работает над совершенствованием учебных задач, созданных на основе реальных случаев из практики. Так, например, задачи по экспертизе живых лиц будут содержать не только данные осмотра пострадавшего и готовые заключения медицинских специалистов, но и фототаблицы, фотографии, рентгенограммы, компьютерные томограммы, копии протоколов осмотра места происшествия, следственных экспериментов и т.д., а в задачи по экспертизе трупов, кроме протоколов вскрытия, будут включены фототаблицы, влажные или костные препараты, микропрепараты, травмирующие предметы и т.д. Все это будет способствовать повышению уровня подготовки будущих врачей, создаст у них более целостное представление не только о судебной медицине как таковой, но и о значении полученных знаний в их дальнейшей клинической деятельности.

На практических занятиях курса по выбору студенты также могут закрепить теоретические знания, самостоятельно оценить полученные данные и установить давность наступления смерти по показателям клеточного и гуморального иммунитета с помощью моноклональных антител. Для установления давности наступления смерти и практического использования в судебной медицине полученных изменений иммунных показателей крови и концентрации продуктов деградации монооксида азота в плазме используются графики и формулы, выведенные с помощью регрессионного анализа.

Успех в деятельности судебного эксперта зависит от его компетентности, профессионального мастерства, ответственности и целеустремленности. Формирование этих качеств требует от преподавателей и студентов университета высокой результативности в преподавании и учении, в оптимальном взаимодействии теории и практики. Однако темп жизни показывает, что результативность должна достигаться сегодня, завтра, а не только в далекой перспективе. Уровень педагогической подготовленности преподавателей в немалой степени определяет эффективность и качество профессиональной подготовки будущих врачей, в том числе судебных медицинских экспертов. Знания и умения студентов обуславливают эффективность их учебно-профессиональной деятельности, самообразования и

самовоспитания. В образовательном процессе также необходимо учитывать и характер взаимодействия процессов социализации и индивидуализации, своеобразие каждого из них.

Заключение

Разнообразие тем курса по выбору на кафедре судебной медицины призвано расширить и углубить знания студентов по выбранному ими направлению дальнейшей профессиональной деятельности.

Преподавание курса по выбору на кафедре судебной медицины в медицинском университете, не преследуя цели подготовки судебно-медицинского эксперта, должно быть направлено на подготовку квалифицированных врачей, владеющих навыками описания телесных повреждений и правильного формулирования диагноза повреждения (заболева-

ния) по обнаруженным объективным признакам, чтобы они в последующем могли служить критериями для построения экспертных выводов.

Литература

1. Основы педагогики : учеб. пособие / А. И. Жук [и др.] ; под общ. ред. А. И. Жука. – Минск : Аверсэв, 2003. – 349 с.
2. Карпенко, М. Л. Новая роль высшего образования в эпоху развития инновационной экономики глобализации и депопуляции / М. Л. Карпенко // Alma mater. Vest. vyssh. shk. – 2007. – № 9. – С. 12–18.
3. Горенков, Е. М. Инновационный потенциал устойчивого развития выпускника ВУЗа / Е. М. Горенков // Высш. образование сегодня. – 2010. – № 7. – С. 75–79.
4. Ергошенко, Б. Г. Электив в медицинских вузах / Б. Г. Ергошенко, В. А. Порошенко, Т. Н. Литвинова // Высш. образование сегодня. – 2004. – № 5. – С. 22–24.

Поступила 20.09.2016 г.

Принята в печать 09.12.2016 г.

References

1. Zhuk AI, Kazimirskaya II, Zhuk OL, Konovalchik EA; Zhuk AI red. Fundamentals of pedagogics: ucheb posobie. Minsk, RB: Aversev; 2003. 349 p. (In Russ.)
2. Karpenko ML. New role of the higher education during an era of development of innovative economy of globalization and depopulation. Alma Mater Vest

Vyssh Shk. 2007;(9):12-8. (In Russ.)

3. Gorenkov EM. Innovative potential of sustainable development of the university graduate. Vyssh Obrazovanie Segodnia. 2010;(7):75-9. (In Russ.)
4. Ermoshenko BG, Poroshenko VA, Litvinova TN. Elective in medical schools. Vyssh Obrazovanie Segodnia. 2004;(5):22-4. (In Russ.)

Submitted 20.09.2016

Accepted 09.12.2016

Сведения об авторах:

Денисенко А.Г. – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Denisenko A.G. – Candidate of Medical Sciences, associate professor Chair of Pathological Anatomy with the course of forensic medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. E-mail: denisenko_1976@mail.ru – Денисенко Александр Григорьевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Pathologic Anatomy with the course of forensic medicine. E-mail: denisenko_1976@mail.ru – Denisenko Aleksandr G.

© КРАСИКОВА Е.Г., 2016

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2016.6.104>

О ГУМАНИТАРНО-ПРОСВЕТИТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ БИБЛИОТЕКИ

КРАСИКОВА Е.Г.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №6. – С. 104-107.

HUMANITARIAN AND ENLIGHTENING ACTIVITY OF THE LIBRARY

KRASIKOVA E.G.

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

Vestnik VGMU. 2016;15(6):104-107.

Резюме.

В статье освещается опыт гуманитарно-просветительской работы библиотеки Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета в контексте гуманистического подхода к трактовке миссии библиотек. Автор рассматривает применение в практике гуманитарно-просветительской работы библиотеки традиционных и инновационных форм и методов и знакомит с наиболее интересными мероприятиями.

Ключевые слова: вузовская библиотека, гуманитарно-просветительская работа, мероприятия, книжные выставки, презентации, социальные сети, сотрудничество.

Abstract.

This article deals with the experience of realizing humanitarian and enlightening activity of Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University library in the context of humanitarian approach to the interpretation of the library mission. The usage of traditional and innovative forms of library work in practice is considered herein, the most interesting events arranged by it are also described.

Key words: higher school library, humanitarian and enlightening activity, events, exhibition of books, presentations, social network, cooperation.

Наряду с использованием новейших технологических возможностей накопления, переработки и передачи информации современные библиотеки продолжают выполнять свою гуманистическую миссию. Гуманистический подход к трактовке миссии библиотек состоит в содействии социокультурному становлению личности посредством создания контента саморазвития и формирования системы ценностей, основанной на принципах гуманизма. Мировоззренческой основой библиотечной профессии называют гуманизм. В этой связи гуманитарно-просветительская работа является одним из направлений деятельности библиотеки.

Формы гуманитарно-просветительской работы библиотек разнообразны и включают, наряду с традиционными, инновационные проекты, акции, конкурсы, сотрудничество с музеями, благотворительными, общественными и религиозными организациями и др. Повсеместное распространение Интернет делает необходимым присутствие библиотек в глобальной сети посредством сайтов, социальных сетей, блогов.

Библиотека как социокультурное учреждение оказывает существенное влияние на духовно-нравственное развитие студенчества.

Основной составляющей гуманитарно-

просветительской работы вузовской библиотеки является пропаганда книги, которая осуществляется преимущественно посредством выставочной деятельности. Работа библиотеки по популяризации книги способствует сохранению памяти о героических событиях отечественной истории, возрождению национальных традиций, воспитанию гражданской позиции и чувства патриотизма, просвещению студенческой молодежи в вопросах экологии, здорового образа жизни, духовно-нравственному воспитанию, приобщению к чтению художественной литературы.

Гуманитарно-просветительская работа библиотеки ВГМУ

В целях удовлетворения и стимулирования читательской и познавательной деятельности студентов, а также содействия воспитанию гармонично развитой личности в библиотеке университета осуществляется массовое информирование в традиционном и электронном форматах, ведется работа в онлайн-режиме, проводятся массовые мероприятия для студенческих групп.

Ежегодно на абонементных и в читальных залах библиотеки университета оформляется более 100 выставок новых поступлений и тематических выставок, посвященных знаменательным датам календаря, государственным и профессиональным праздникам, юбилеям писателей и ученых, социальной проблематике и др. Виртуальные выставки размещаются на web-сайте библиотеки, анонсируются в социальных сетях ВКонтакте и Фейсбук.

Оформляются выставки экологической направленности, содействующие экологическому просвещению студентов, популяризации здорового образа жизни (например, «Табак – звено опасной цепи», «Курение или здоровье – выбирайте сами», «Дым, уносящий здоровье», «Мир без наркотиков», «Дорога, ведущая в пропасть» (К Дню борьбы с наркоманией), «Здоровье населения – важнейший социальный потенциал страны», «Здоровье и окружающая среда», «Человек. Экология. Здоровье» и др.).

Осуществляется информационное сопровождение деятельности Клуба молодой семьи, оформляются тематические книжные выставки (например, «Школа счастливой семьи», «Се-

мейные будни или нежность на каждый день», «Добрая сям'я – залог будучыні» и др.).

Пользуется популярностью у студентов выставка «Романтика и будни твоей профессии», экспонирующая художественную литературу о врачах. Представленные на ней классические произведения, авторы которых получили специальность врача (А.П. Чехов, М.А. Булгаков и др.), а также произведения современных авторов, изданные в сериях «Примный покой», «Врачебная сага» и др., содействуют развитию у будущих медиков интереса к получаемой профессии. Выставка «Труды сотрудников ВГМУ», оформленная как традиционная книжная выставка в читальном зале, а также размещенная на web-сайте библиотеки, экспонирует наиболее значимые научные, научно-методические и научно-практические работы профессорско-преподавательского состава университета. Виртуальная презентация «Талантливый врач талантлив во всем» знакомит с творчеством сотрудников, студентов и выпускников ВГМУ, которые наряду с профессией занимались литературной работой (Л.М. Титов, О.П. Шепелин, Б.Л. Гинзбург, А.П. Алексеев и др.). Представлено также творчество выпускников: члена Союза белорусских писателей Алеся Бабаеда, практикующего врача Александра Галькевича, а также исследовательская деятельность Андрея Пуртова в области истории медицины Россонщины. Названные выставки и презентации содействуют приобщению студентов к профессии, формированию у них сопричастности к имеющему многолетние традиции университету, формированию зачатков корпоративной культуры.

В целях приобщения студентов к национальной культуре подготовлена и размещена на сайте презентация 2-томного издания «Гісторыя беларускай кнігі», которая иллюстрирует историю белорусского книгопечатания.

Осенью 2015 года ректор ВГМУ А.Т. Щастный и архиепископ Витебский и Оршанский Димитрий подписали договор о сотрудничестве, в рамках которого проводится совместная работа библиотеки университета и епархиальной библиотеки по духовно-нравственному воспитанию и просвещению студентов. Целью договора является углубление религиозно-духовных знаний, раскрытие позиций Церкви в противодействии рас-

пространению в молодежной среде пороков алкоголизма, наркомании, распушенности, насилия. Православная библиотека Святой великомученицы Екатерины передает библиотеке университета во временное пользование литературу, которая экспонируется на постоянно действующей выставке «По вере вашей да будет вам» на абонементе научной литературы. Экспозиция периодически обновляется. Кроме православных книг, читатели могут взять на дом журнал «Фома» и газету «Наше православие».

Посредством социальных сетей ВКонтакте и Фейсбук происходит не только информирование читателей о ресурсах, услугах и новостях библиотеки. Сотрудники, ответственные за аккаунты, осуществляют подбор интересной, познавательной информации по тематике будущей профессии и по другим вопросам и публикацию постов. Информация о юбилеях писателей сопровождается подборкой имеющихся в фонде библиотеки их произведений. Применяются т.н. хэштеги - специальные метки, позволяющие найти тематическую информацию по поиску. Т.е. в социальных сетях библиотекари разговаривают со своими читателями на их языке, однако не изменяют своей миссии – предоставляют информацию, продвигают чтение в иной, современной форме.

Библиотека становится площадкой для встреч с интересными и известными людьми и для проведения различных мероприятий. За последние годы для отечественных студентов было проведено несколько интересных разнообразных по тематике, приглашенным гостям, форме подачи материала мероприятий. Мероприятия проводятся, как правило, во время кураторских часов для студентов младших курсов и, по возможности, сопровождаются книжными выставками.

В 2012 году для первокурсников лечебного факультета совместно с Музеем Шагала проведен вечер «Мечтатель из Витебска», посвященный творчеству нашего знаменитого земляка художника Марка Шагала. На встречу была приглашена заместитель директора Музея Шагала. В том же году в рамках плана мероприятий, посвященных Году книги, прошла встреча первокурсников фармфакультета с витебским писателем Францем Сивко.

В 2014 году в рамках мероприятия «Будущее строить молодым» прошла встреча

студентов первого курса с психологом, экспонировалась популярная литература по психологии.

В 2015 году в рамках празднования победы в Великой Отечественной войне для первокурсников фармфакультета проведено мероприятие «Віцебск у гады вайны». Известный витебский краевед, член Союза журналистов Аркадий Михайлович Подлипский, многие книги которого посвящены Витебску времен войны, рассказал молодежи о героических и трагических событиях, которые происходили в оккупированном городе. Мероприятие сопровождалось выставкой книг А.М. Подлипского.

Для будущих провизоров в прошлом году проведено мероприятие «Молодежные субкультуры – проблема или стиль жизни?». Первокурсников познакомили с субкультурами, их историей и причинами возникновения в мире и в Беларуси. Сотрудница библиотеки познакомила студентов с различными направлениями «нео-племен» (битники, толкинисты, скинхеды, готы, эмы, хипстеры и др.) и организовала обсуждение на тему: «Могут ли субкультуры быть опасны и как они способствовали изменению мира, в котором мы живем?».

В 2016 году в рамках мероприятий, посвященных Году культуры, при поддержке руководства университета и студенческого клуба была организована встреча с ведущим мастером сцены Национального академического драматического театра им. Я. Коласа Светланой Жуковской. Вечер романса состоялся в актовом зале университета. Светлана Жуковская пела и рассказывала о своем творчестве для нескольких сотен человек.

Последнее масштабное мероприятие было проведено 15-16 сентября 2016 года и посвящено Дню библиотек. В подготовке и проведении исторического театрализованного квеста «Рукописи не горят» принимали участие студенты преимущественно лечебного факультета, было задействовано 70 участников игры и 15 актеров. В локациях, посвященных тому или иному историческому периоду, как правило, оформлялись книжные выставки. В ходе игры студенты должны были найти абсолютную ценность библиотеки – Книгу. Судя по отзывам, участники игры сочли мероприятие современным, интересным и выразили желание участвовать в квестах в дальнейшем. Библиотека благодарит руководство университета, профкомы

сотрудников и студентов, студенческий клуб, кафедру военной подготовки и экстремальной медицины и студентов за оказанную помощь в подготовке мероприятия.

В силу языкового барьера до предыдущего учебного года не проводились мероприятия для англоязычных студентов. С прошлого года сотрудники библиотеки знакомят студентов ФПИГ с ресурсами и услугами во время экскурсии по библиотеке, которую проводят на английском языке. В 2016 году подготовлена презентация «Belarus» для ознакомления с культурой нашей страны, которая, наряду с экскурсией по библиотеке, вошла в цикл «Мы узнаем Беларусь». В течение 2016 года проведено 9 экскурсий и 3 презентации.

Заключение

Таким образом, с каждым годом библи-

отека расширяет направления гуманитарно-просветительской деятельности, проводит мероприятия в соответствии с современными требованиями и выходит на общеуниверситетский уровень. В ходе участия в мероприятиях студенты узнают нечто новое, в том числе о ресурсах и подразделениях библиотеки, которыми впоследствии могут воспользоваться.

Литература

1. Олзоева, Г. К. Массовая работа библиотек : учеб.-метод. пособие / Г. К. Олзоева. – М. : Либерея-Бибинформ, 2006. – 120 с.
2. Печеная, А. В. Массовая работа современных университетских библиотек / А. В. Печеная // Науч. и техн. б-ки. – 2013. – №8. – С. 9–16.
3. Янкович, Л. И. Гуманитарно-просветительская деятельность ФБ БГУ: традиции и новации / Л. И. Янкович // Традиции и инновации в работе вузовской библиотеки. – Витебск, 2010. – С. 141–147.

Поступила 08.12.2016 г.

Принята в печать 09.12.2016 г.

References

1. Olzoeva GK. Mass work of libraries: ucheb-metod posobie. Moscow, RF: Libereia-Bibinform; 2006. 120 p. (In Russ.)
2. Pechenaya AV. Mass work of modern university

libraries. Nauch Tekhn B-ki. 2013;(8):9-16. (In Russ.)

3. Yankovich LI. Humanitarian and educational activity of FB BGU: traditions and innovations. V: Traditsii i innovatsii v rabote vuzovskoi biblioteki. Vitebsk, RB; 2010. P. 141-7. (In Russ.)

Submitted 08.12.2016

Accepted 09.12.2016

Сведения об авторах:

Красикова Е.Г. – заведующая библиотекой, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Krasikova E.G. – library manager, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, библиотека. E-mail: keg0711@mail.ru – Красикова Елена Григорьевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, library. E-mail: keg0711@mail.ru – Krasikova Elena G.

I ФОРУМ МОЛОДЕЖНЫХ НАУЧНЫХ СООБЩЕСТВ

2 ноября 2016 г. в стенах Витебского государственного медицинского университета состоялся I Форум молодежных научных сообществ. Мероприятие собрало 76 молодых ученых, аспирантов, специалистов по работе с молодежью, студентов, преподавателей из 30 высших учебных заведений и научных организаций Беларуси, России и Украины. Организаторами выступили Совет молодых ученых ВГМУ, студенческое научное общество ВГМУ и Открытый университет Сколково.

С приветственным словом открыли собрание ректор ВГМУ, профессор Анатолий Тадеушевич Щастный, менеджер по развитию сообщества ОтУС Наталья Герасимова. Далее участники форума представили свои выступления, обсудили доклады в открытой и дружественной дискуссии. Актуальными и интересными для всех были проблемы эффективного вовлечения молодежи в научные исследования, способы эффективного сотрудничества в развитии прикладных исследований, стажировки в ведущих центрах ближнего и дальнего зарубежья, поиск источников финансирования и материальной поддержки молодых ученых.

Гостями форума стали специалисты по медицинским инновациям, бизнесу и менеджменту в медицине, ведущие специалисты практической медицины.

Завершилось собрание тренингом по формированию навыков общения и пиара в современной научной среде, подведением итогов, обменом контактами для будущих совместных проектов.

Спасибо всем участникам Форума!



*Уважаемые читатели!
Предлагаем Вам подборку докладов молодых ученых.*

ОРГАНИЗАЦИЯ ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ МЛАДШИХ КУРСОВ ОСНОВАМ ВЕДЕНИЯ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

ГАЛИМОВА А.М., ЕФРЕМОВ И.С., КАЛАНОВА И.Р.

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Российская Федерация

Ранняя работа по подготовке студентов младших курсов к научно исследовательской работе – один из важных аспектов продуктивной научно-исследовательской работы в высшем учебном заведении. На первых годах обучения формируется целевая аудитория будущих молодых ученых, организаторов научно-исследовательской работы. В такой ситуации преемственность

опыта становится необходимым аспектом нормального функционирования научной жизни университета. Одним из инновационных элементов, перенятых нами из британской системы образования, является тьюторство, в данном случае в научной работе [1]. Тьюторы появились в XII в. И их обязанностью была забота о передаче знаний от профессора к студенту. В нашем случае тьютор также выступает в роли посредника между научным руководителем – доцентом или профессором кафедры и студентом, который начинает заниматься научно-исследовательской работой, также возлагая на себя обязанность индивидуального сопровождения. [2] Целью нашей работы стала организация раннего привлечения и обучения студентов младших курсов основам научно-исследовательской работы.

Задачами стали: 1. Отбор и подготовка тьюторов среди студентов старших курсов, имеющих опыт ведения научной работы, публикации, реализованные проекты.

2. Проведение мероприятий, направленных на мотивацию интереса к научно-исследовательской работе среди студентов младших курсов.

3. Снижение нагрузки на профессорско-преподавательский состав, занимающийся научным руководством.

4. Создание возможности для способных студентов приобрести бесценный педагогический опыт в работе с более молодыми коллегами.

Материал и методы. Методом отсева тьюторов было личное собеседование с представителями молодежного научного общества, а также оценка качества опубликованных работ. Стабильная и продолжительная работа в научной области, в которой будущий тьютор собирался развиваться в дальнейшем, также являлась немаловажным фактором в выборе кандидата.

Кроме того, для студентов младших курсов была разработана комплекс мероприятий по постепенному обучению научно-исследовательской работе, а также повышению мотивации к занятию НИР (научно-исследовательская работа), которые должны были упростить работу тьюторов. В программу вошли следующие проекты: «Школа молодого ученого»; проведение Фестиваля науки, научных боев на территории университета. Школа молодого ученого – проект, включающий в себя лекции, мастер-классы и личные консультации, проводимые приглашенными специалистами, а также молодыми учеными молодежного научного общества. На данный момент уже прочитано более двух десятков лекций, проведено около ста мастер-классов и личных консультаций.

Фестиваль науки: на площадке БГМУ проводились лекции по биологии, посещение музеев кафедр анатомии, оперативной хирургии, биологии, истории медицины, была возможность приобрести элементарные навыки лапароскопических операций.

Научные бои – популярный вид научных мероприятий, где ученые понятным для непрофессионалов языком рассказывают о своих научных исследованиях.

Результаты и обсуждения. В настоящий момент проект набирает обороты и уже дает результаты. Проведенные мероприятия увеличили количество студентов младших курсов, занимающихся научной работой. Повысилось количество статей и тезисов, подаваемых студентами младших курсов в различные журналы (в том числе в соавторстве), а также участие в конференциях и других научных мероприятиях.

Заключение. Научное тьюторство как элемент раннего обучения научно-исследовательской работе – жизнеспособный и востребованный проект, который решает сразу три проблемы. Во-первых, позволяет студентам младших курсов быстрее и продуктивнее влиться в научную среду университета. Во-вторых, дает возможность студентам старших курсов получить педагогический опыт, что позволит расширить их навыки для дальнейшего проведения научно-исследовательской работы. И в-третьих, снижает нагрузку на профессоров и доцентов кафедр, позволяя организовать научную работу в более актуальном и продуктивном русле.

Литература:

1. Челнокова, Е. А. Становление и развитие тьюторской деятельности в России / Е. А. Челнокова // *Magister Dixit.* – 2014. – № 4. – С. 39–47.
2. Пастухова, И. П. Тьютор как организатор процесса обучения в системе дополнительного профессионального образования / И. П. Пастухова // *Сред. проф. образование.* – 2010. – № 12. – С. 10–13.

РОЛЬ СНО В РАЗВИТИИ ПЕРЕДОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

ДЕГТЯРЕНКО Л.В., ПОПОВ А.А., МОШУРОВ Р.И., ЛУЕВ И.А., МАКСИМОВ А.В.

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г.Воронеж, Российская Федерация

Основной целью Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года является развитие передовых технологий медицинской науки и внедрение на их основе инновационных продуктов, обеспечивающих сохранение и улучшение здоровья населения.

Одним из звеньев цепи, приводящей к достижению результата данной цели, является студенческое научное общество (СНО).

27 апреля 1946 года ректором Воронежского государственного медицинского института (наст. ВГМУ им. Н.Н. Бурденко), профессором Д.А. Бирюковым был издан приказ №28, согласно которому президиум студенческих кружков реорганизуется в студенческое научное общество.

СНО Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко является добровольным некоммерческим объединением студентов, занимающихся научно-исследовательской работой на кафедрах и подразделениях ВГМУ им. Н.Н. Бурденко по любым направлениям образовательной программы в свободное от учебы или специально предоставленное время.

Материал и методы. Материалы, показывающие работу студенческого научного общества.

В рамках СНО реализуется медико-социальный проект «Помоги мне», целью которого является обучение учеников старших классов общеобразовательных школ, студентов вузов и ссузов, а также государственных служащих умению оказывать первую помощь при дорожно-транспортных происшествиях.

На сегодняшний день проект «Помоги мне» – это более 250 проведенных занятий, более 3000 человек, прошедших обучение. Это три спасённые человеческие жизни в условиях реальных чрезвычайных ситуаций.

Ежегодно на базе ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Совет СНО проводит Всероссийскую Бурденковскую студенческую научную конференцию с международным участием. Информационный охват конференции составляет более 140 тысяч человек, носит характер Всероссийской (28 городов России) с международным участием (Республика Беларусь). В ней принимают участие более 1000 студентов и молодых ученых. Бурденковская конференция рассчитана на самую широкую аудиторию. Цель проведения конференции – презентация научной деятельности участников; обмен опытом в научно-исследовательской работе; выявление и формирование новых научных медицинских кадров; публикация и внедрение в практику результатов лучших студенческих научных работ.

По итогам конференции выходит ежегодно журнал «Молодежный инновационный вестник», в котором публикуются результаты научных исследований студентов. В нем размещено около 500 научных статей молодых ученых.

Весна 2016 года для наших молодых изобретателей началась с новых открытий и возможностей реализации собственных инновационных проектов. Студентов ВГМУ им. Н.Н. Бурденко и факультета компьютерных наук Воронежского государственного университета пригласили подготовить свои проекты и представить их на соревновании команд в области проектирования программного обеспечения для медицинских целей. Так называемый медицинский хакатон проходил в рамках договора о сотрудничестве между Воронежским государственным медицинским университетом им. Н.Н. Бурденко и факультетом компьютерных наук Воронежского государственного университета.

Участникам было предложено разработать за 48 часов авторские проекты, а члены жюри оценивали степень социальной значимости, перспективность разработок и коммерциализацию инновационных идей. По результатам мероприятия сформировалось несколько совместных проектов, над которыми ведется работа по их развитию.

Стоит отметить, что подобные мероприятия позволяют экспертам от IT и медицины найти плоскость взаимных интересов, решать задачи разработки и технологического сопровождения широкого круга научно-исследовательских проблем в области медицины и здравоохранения. Воронежский хакатон позволит дать жизнь полезным для общества проектам и сделать медицину совершеннее.

Результаты и обсуждение. В этом году СНО нашего вуза приняло участие в очередном Всероссийском конкурсе в сфере развития студенческого самоуправления «Студенческий актив». При проведении конкурса СНО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко представило материалы, показывающие научно-исследовательскую работу общества. Это и результаты работы Всероссийской Бурденковской студенческой научной конференции, и работа медико-социальных проектов «Онко СТОП» и «Помоги мне», и проведение внутри- и межвузовских мероприятий, направленных на развитие студенческой науки.

Заключение. ВГМУ им. Н.Н. Бурденко признан в числе победителей Всероссийского конкурса в сфере развития студенческого самоуправления «Студенческий актив» в номинации «Лучшее студенческое общество».

ХИРУРГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ КРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

ЧОБАНЯН А.А.

Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, г.Рязань, Российская Федерация

Выбор объективного хирургического метода лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) – одна из основных задач эндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии. Однако, несмотря на интенсивное развитие рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, в некоторых случаях предпочтительнее проводить реваскуляризацию путем операций коронарного шунтирования.

Цель исследования – выявление анатомических особенностей коронарного кровообращения с целью выбора объективного хирургического метода лечения пациентов с ИБС.

Материал и методы. В данной работе были использованы результаты коронарографий, проведенных в ГБУ РО «ОККД» за 2015 г.

Результаты и обсуждение. Для выбора оптимального оперативного метода лечения ИБС необходимо оценивать результаты коронарографии, проводя подсчет по шкале Syntax, в которой учитывается в первую очередь наличие стенозов или окклюзий, коллатерализации, функциональных приспособлений (артериальная петля, артериальное кольцо), а также тип кровоснабжения миокарда для определения поражения гемодинамически значимых артерий. Тяжесть поражения более 23 баллов чаще всего ассоциируется с диффузным многососудистым поражением коронарного русла, и именно эта когорта больных является рекомендованной для реваскуляризации операцией аортокоронарного шунтирования.

В ГБУ РО «ОККД» по результатам проведенных коронарографий за 2015 г. было выявлено 69% больных с преимущественно правым типом коронарного кровоснабжения, 23% – с левым типом и 8% – со смешанным.

Заключение. Выбор объективного хирургического метода лечения ИБС и оценка гемодинамически значимых изменений невозможны без учета анатомических особенностей коронарного кровообращения и должны строго следовать канонам персонализированной медицины.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ ЗА 6 ЛЕТ

ПРОКОПЬЕВА Т.Н., СТЕПАШИНА Т.Е.

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, г.Чебоксары, Российская Федерация

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) признана клинико-патологическим состоянием, способным прогрессировать до терминальной стадии заболевания печени. Патогистологическая картина стеатогепатоза напоминает алкогольное поражение печени, но возникает у пациентов, которые отрицают злоупотребление алкоголем. Неалкогольная жировая болезнь печени включает широкий спектр поражения печени, начиная от простого, незамысловатого стеатоза к стеатогепатиту до фиброза и цирроза печени. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) представляет собой один из этапов развития НАЖБП. Гистологически это определяется наличием преимущественно очагово распределенным стеатозом с некровоспалительной активностью, независимо от наличия фиброза и гиалиновых телец Мэллори. Неалкогольную жировую болезнь печени необходимо дифференцировать от стеатогепатоза при вторичных гепатитах, таких как лекарственноиндуцированный, вызванный гепатотоксичными веществами, стеатоз после хирургических вмешательств на желудочно – кишечном тракте, и стеатоз, обусловленный генетическими факторами. Для установления диагноза НАЖБП также следует исключить заболевания печени, сопровождающиеся стеатозом, такие как вирусный, аутоиммунный, наследственный гепатиты. Следует исключить сам факт злоупотребления алкоголем. НАЖБП является клинически значимым, вследствие большой распространенности в общей популяции, а также ее потенциального прогрессирования до цирроза печени и печеночной недостаточности.

Цель паботы – проанализировать данные отечественной и зарубежной литературы за 6 лет в аспекте проблемы диагностики, ведения и лечения неалкогольной жировой болезни печени.

Клинические особенности. На момент постановки диагноза большинство пациентов с НАЖБП не имеют никаких симптомов или признаков заболевания печени. Большая часть пациентов с криптогенным циррозом имеет такие же клинико-демографические характеристики, что и при НАЖБП.

Таким образом, не исключено, что во время не диагностированная НАЖБП привела к развитию цирроза печени, признаваемого криптогенным.

Повышение уровня аминотрансфераз сыворотки (АЛТ, АСТ) до легкой и умеренной степени часто является наиболее распространенным и часто единственным измененным лабораторным признаком при НАЖБП. По соотношению АСТ/АЛТ можно дифференцировать НАЖБП от алкогольной болезни печени. Большинство пациентов с НАЖБП имеют коэффициент АСТ/АЛТ меньше единицы. Коэффициент АСТ/АЛТ возрастает по мере прогрессирования поражения печени до цирроза и теряет свою диагностическую значимость при НАЖБП в стадии цирроза. Гипоальбуминемия, повышение уровня билирубина, удлинение протромбинового времени наблюдается на более поздних стадиях заболевания. Половина всех пациентов с НАСГ имеет повышенное содержание ферритина в сыворотке крови, тогда как увеличение насыщение трансферрина наблюдается у 6-11% больных. Печеночный индекс железа и печеночная концентрация железа обычно в нормальных диапазонах. Кросс-секционные исследования изображений, ультразвуковое исследование и компьютерная томография также используются в диагностике жировой дистрофии печени. Отдифференцировать очаговую жировую инфильтрацию от метастазов в печень можно при магнитно-резонансной томографии.

Гистология печени. Гистологическая картина при неалкогольной жировой болезни печени практически не отличается от таковой при алкогольном поражении печени. При биопсии печени наблюдается стеатоз, смешанная воспалительно-клеточная инфильтрация, баллонная и некротическая дистрофия гепатоцитов гепатоцитов, очаги гликогена, тельца Мэллори и фиброз. Наличие этих гистологических особенностей, по одному или в комбинации, приводит к широкому спектру

неалкогольной жировой болезни печени. Некровоспалительные процессы, стеатоз, в виде крупных включений липидов или макроvesикулярных жировых включений, тельца Мэллори, гиалиновый фиброз преимущественно локализируются в ацинарной зоне. Наличие фиброза в гистологической картине печени часто предполагает более тяжелое и глубокое поражение структур печени. При диагностике пациентов с НАЖБП картина фиброза была определена в 67%, что является характерной для данного заболевания. Коллаген сначала заполняет окологлобальное пространство вокруг центральной вены и перисинусоидное пространство. Прогрессирование зоны повреждения при НАЖБП идет путем формирования фиброза, изменения структуры центральной, порто - портальных перегородок с переходом в конечном итоге в цирроз печени. На момент диагностики тяжелый печеночный фиброз (септальный/цирроз) был верифицирован у 25% пациентов, в то время как цирроз – у 14% больных. У пациентов с циррозом печени длительное время может отсутствовать картина стеатоза и активности некровоспалительного процесса. Нет единого мнения по поводу того, каковы должны быть минимальные изменения для гистологической диагностики НАСГ. Однако сочетание стегопатоза с моноклеарной и/или полиморфно-клеточной инфильтрацией, баллонной дегенерацией гепатоцитов и септальным некрозом является наиболее характерным для установления диагноза НАСГ. У многих пациентов с НАСГ можно наблюдать определенную степень фиброза, тогда как гиалиновые тельца Мэллори могут и не присутствовать.

Диагностика. Диагноз НАЖБП был верифицирован у лиц с бессимптомным повышением активности аминотрансфераз, рентгенологическими признаками жировой дистрофии печени или гепатомегалией. Диагноз НАСГ требует тщательного исключения факта злоупотребления алкоголем, для установления причины поражения печени. Однако нет клинических или биохимических показателей, точно указывающих на диагноз НАЖБП. Несмотря на то, что коэффициент АСТ/АЛТ помогает дифференцировать алкогольный стегопатит от неалкогольного, в клинической практике при оценке печеночных трансаминаз прогностическое значение при диагностике и дифдиагностике стеатоза и НАСГ, достаточно малое. Изучение гистологической картины, хотя и полезно в определении наличия, количества жировой инфильтрации печени, все таки не может быть использовано для определения с высокой точностью степени тяжести повреждения печени. Следовательно, при клиническом подозрении на НАЖБП исключить другие заболевания печени можно только при биопсии печени. Было отмечено в общей популяции, что ежедневный прием низких доз алкоголя, (20 г у женщин и 30 г у мужчин) является гепатотоксичным. Таким образом, будет разумнее исключить прием алкоголя лицами злоупотребляющими алкоголем, и теми, кто не употребляет алкоголь в тех или иных дозах.

Прогноз. Прогноз при НАЖБП благоприятный, но во многом определяется тяжестью поражения, наблюдаемой при биопсии печени. В течение 3,5–11 лет пятидесяти четверем из 257 пациентов с неалкогольной жировой печенью пятикратно была проведена биопсия печени. Из этих пациентов в 28% наблюдалось прогрессирование повреждения печени; 59% остались практически неизменными; в то время как в 13% наблюдалось исчезновение или улучшение картины повреждения печени. Прогрессирование от стеатоза к стегопатиту, к развернутому фиброзу и циррозу был признан в ряде случаев. В общей сложности 26 случаев смерти произошло в течение периода наблюдения, две смерти были вследствие заболевания печени, в том числе один пациент, у которого развился гепатоцеллюлярный рак. Из этого следует, что во многих случаях НАЖБ протекает доброкачественно, но в некоторых случаях мы наблюдаем прогрессирование до цирроза печени и его осложнений. Пациенты со стеатозом печени при биопсии, без сопутствующих состояний, имеют лучший прогноз в рамках НАЖБП, а стегопатит или развернутый фиброз чаще ассоциирован с худшим прогнозом. В одном исследовании прогрессирование фиброза печени произошло только у пациентов с некровоспалительными изменениями при биопсии печени. В другом исследовании при наблюдении в среднем в течение 8,3 лет на втором месте по причине смерти из 26 смертей выступала НАЖБП, уступая лишь смертям, связанным с онкопатологией. Наблюдалась следующая тенденция: количество смертей, связанных с заболеванием печени, преобладало у пациентов с НАСГ, в отличие от пациентов у которых отсутствовал НАСГ.

Хотя эта разница может быть объяснена значительно большей долей больных циррозов у пациентов с НАСГ.

Медикаментозная терапия. Используя лекарственные препараты, можно сократить или даже обратить вспять патологические процессы в печени, что является разумной альтернативой быстрому похудению, при котором прогноз по НАСГ может ухудшаться. Фармакологическая терапия может быть особенно благоприятна для пациентов, которым сложно похудеть и поддерживать низкий вес, что часто наблюдается у пациентов с ожирением, а также для пациентов, у которых отсутствуют факторы риска, такие как ожирение и сахарный диабет. Относительно недавно были оценены на пациентах с НАЖБП фармакологические препараты, направленные непосредственно на заболевания печени. Обнадеживающие результаты получены при экспериментальных исследованиях гемфиброзила, урсодезоксихолевой кислоты, бетаина, N-ацетилцистеина, витамина E (альфатокоферола) и инсулин-сенситизирующих препаратов (тиазолидиндионы, метформин). Однако, эти лекарственные препараты должны оцениваться в тщательно контролируемых испытаниях с включением в них клинически значимых конечных точек и должны обладать высокой достоверностью. У пациентов с терминальной стадией НАЖБП, трансплантация печени является продлевающей жизнь терапевтической альтернативой, но НАЖБП может рецидивировать в ранние сроки после трансплантации печени с быстрым прогрессированием стеатоза в стеатогепатит.

Заключение. Неалкогольная жировая болезнь печени становится все более серьезным хроническим заболеванием печени. В последние годы повышенное внимание к этой области привело к более глубокому пониманию и осознанию НАЖБП. В дальнейшем требуется более четко определить природу, выявить патогенез и разработать эффективные методы лечения для этого часто прогрессирующего заболевания.

Литература:

1. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени : метод. рек. для врачей / под ред. В. Т. Ивашкина. – М., 2015. – 29 с.
2. Пальгова, Л. К. Генетические факторы патогенеза неалкогольной жировой болезни: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения? / Л. К. Пальгова // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2014. – № 1. – С. 18–23.
3. Pacana, T. Vitamin E and nonalcoholic fatty liver disease / T. Pacana, A. J. Sanyal // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2012 Nov. – Vol. 15, N 6. – P. 641–648.
4. Ratziu, V. Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: pro / V. Ratziu // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. – 2012 Sep. – Vol. 36, suppl. 1. – P. 41–45.
5. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review / Z. Xiang [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2013 Sep. – Vol. 13. – P. 140.

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КИСТЫ БЕЙКЕРА

ЕЛИСЕЕВ А.С.

Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, г.Рязань, Российская Федерация

Впервые опухолевидное образование подколенной ямки было описано Dupuëtren в 1828 году, в 1877 году английский врач Бейкер провел исследование и дал наиболее точное описание данной патологии [1, 2]. Впоследствии для любого объемного образования подколенной ямки, возникающего из медиальной сумки, сообщающейся с полостью коленного сустава и расположенной между икроножной и полуперепончатой мышцами, и выходящего в слабом месте, между дугообразной и кривой подколенными связками, применяют термин «синовиальная киста подколенной области (Бейкера)» [3].

Более 120 лет ведутся споры об этиопатогенезе кисты. Единственный тезис, с которым согласен большинство исследователей, – киста Бейкера является синовиальной кистой и может

проявляться как частым осложнением внутрисуставных повреждений коленного сустава, так и возникать без травматического воздействия. Сложности поиска этиологического фактора обусловлены непосредственно анатомией коленного сустава, индивидуальным и вариантным по количеству и числу синовиальных сумок, карманов, заворотов, что имеет, по мнению многих авторов, большое значение ввиду того, что данные образования могут служить источником образования кисты [2, 4-9]. В классической анатомической литературе отмечается, что почти под всеми местами прикрепления мышц коленного сустава, имеются синовиальные сумки [10]. Островерхов Г.Е. (1964 г.) описывает 4 суставных заворота, находящихся в заднем отделе подколенной области, которые увеличивают полость сустава и сообщаются с синовиальными сумками, являясь местом накопления жидкости, в том числе, появляющейся при патологических процессах, протекающих внутри сустава [11]. По данным В.В. Кованова, А.А. Травина (1983 г.), размеры и число сумок, имеющих сообщение с полостью коленного сустава, индивидуально переменны [12]. Но по описаниям тех же авторов наиболее постоянными являются сумка подколенной мышцы, сумка полуперепончатой мышцы, медиальная сумка икроножной мышцы. Слабое место подколенной ямки находится непосредственно рядом с медиальной сумкой икроножной мышцы, но достоверно утверждать, что всегда именно она и является кистой Бейкера, нельзя. Так, I. S. Smillie (1970 год) утверждает, приводя аргументированные доказательства: локализация по заднемедиальной поверхности bursa *m. semimembranosi* при хирургическом вмешательстве в стенке кисты определяется часть влагалища икроножной и полуперепончатой мышцы, если имеется сообщение с полостью сустава, то оно расположено в области соустья сумки полуперепончатой мышцы под медиальной головкой икроножной мышцы; что «киста Бейкера есть ничто иное, как bursa *m. semimembranosi*» [13].

В свете вышеизложенного следует отметить, что имеется достаточное количество работ, посвященных вопросам этиопатогенеза кисты, но исследований, описывающих и стандартизирующих морфометрические особенности кисты, которые позволили бы статистически достоверно описать ее параметры у пациентов разного пола и возраста, недостаточно.

Цель работы – определение морфометрических особенностей кисты Бейкера у пациентов разного возраста, с сопутствующей патологией коленного сустава и без неё.

Материал и методы. Использованы архивные данные кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФБОУ ВО РязГМУ Минздрава России о 66 пациентах, среди которых 33 мужчины и 33 женщины, в возрасте от 10 до 76 лет. Обследование проводилось на МР-томографе ГБУ РО «ОКБ» и ГБУ РО «ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой». Оценивали размер, форму, направление кист и их взаимоотношения с окружающими тканями. Ввод, обработка и накопление материалов осуществлялось программой МР-томографа. Статистическая обработка проводилась пакетом Microsoft Excel 7. Оценивали центральные тенденции и рассеивания количественных признаков, описывали средним значением M и стандартной ошибкой среднего значения m .

Результаты и обсуждение. Корреляционный анализ методом Спирмена показал наличие связей разной тесноты между полом, возрастом и линейными показателями кисты. Так была обнаружена корреляционная связь слабой тесноты между возрастом пациентов и шириной кисты ($0,33, p < 0,01$). Более никакие параметры достоверной корреляции с возрастом не имели. Вместе с тем было выявлено, что длина, ширина и высота имеют между собой связь средней тесноты, в среднем $0,63 (p < 0,01)$.

Было выявлено, что средний возраст пациентов с данной патологией достоверно отличался у мужчин и женщин (t знач. $3,708, p < 0,01$). Среди мужчин средний возраст составил $33,16 \pm 3,16$ лет, среди женщин – $46,37 \pm 2,79$ лет. Была выявлена частота встречаемости кисты (%) у пациентов обоих полов в разных возрастных группах, и у мужчин и женщин отдельно в разных возрастных группах (рис. 1, 2). Не было обнаружено достоверных отличий линейных размеров кисты относительно возраста (табл. 1). Также параметры кисты по полу достоверных отличий не имели, за исключением ширины (табл. 2). Вместе с тем, было выявлено, что у обследуемых в возрасте от 10 до 16 лет (7,5%) повреждение коленного сустава отсутствовало, у остальных – в возрасте от 19 до 76 лет (92,5%) в анамнезе имела травма коленного сустава или дегенеративно-дистрофические

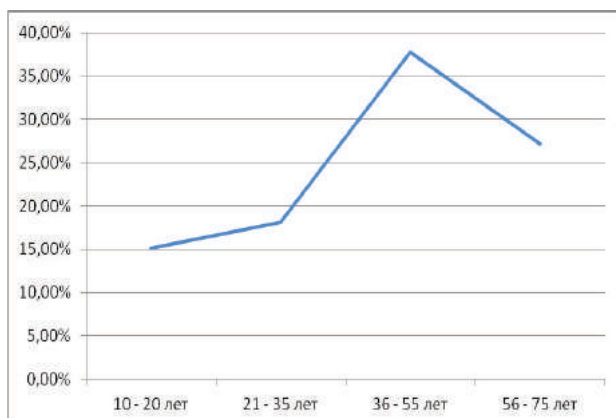


Рисунок 1 – Частота встречаемости кисты (%) у пациентов обоих полов в разных возрастных группах.

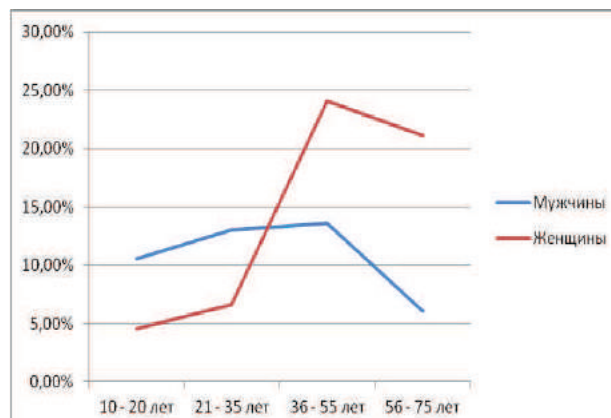


Рисунок 2 – Частота встречаемости кисты (%) у мужчин и женщин в разных возрастных группах.

Таблица 1 – Линейные размеры кисты в разных возрастных группах (n=66)

Параметр	M±m (min; max)				p уровень
	Юношеский (16-20 лет) n=7 (%)	Первый зрелый (21-35 лет) n=9 (%)	Второй зрелый (36-55 лет) n=25 (%)	Пожилой (56-75 лет) n=25 (%)	
Длина	9±2,5	11,3±2,3	11,6±1,9	13,9±2,8	p≥0,05
Ширина	14,2±4,9	8,5±0,8	16,4±2,6	16,8±2,1	p≥0,05
Высота	35,1±12,5	33,5±4,14	39,1±4,3	39,3±3,8	p≥0,05
Плато большеберцовой кости	72,5±1,5	76,6±1,2	74,2±1,4	73,9±1,4	p≥0,05

Примечание: выделены достоверные отличия при p<0,05.

Таблица 2 – Основные линейные размеры кисты у мужчин и женщин (n=66)

Параметр	M±m		t коэфф.	p уровень
	Мужчины n=33	Женщины n=33		
Длина	10,8±1,8	12,1±1,4	-0,6	p≥0,05
Ширина	13,6±1,8	17,0±1,9	-0,9	p≥0,05
Высота	35,8±4,2	41,7±3,2	4,5	p<0,01
Плато большеберцовой кости	80,1±0,9	70,3±0,4	10,3	p<0,01

Примечание: выделены достоверные отличия при p<0,01.

изменения. В 8 случаях (12,1%) имело место наличие многокамерной кисты.

Данные результаты позволяют считать, что морфометрические особенности кисты вне зависимости от возраста и пола пациента носят индивидуальный характер, то есть в пределах одной и той же возрастной группы объем кисты может варьировать. Полученная информация имеет практическое значение в случаях диагностики осложнений заболевания (при сдавлении кистой большеберцового нерва) у пациентов одного возраста и пола, отвечая на вопрос, почему в случаях наличия достаточного объема грыжевого выпячивания носительство остается бессимптомным [5, 14, 15]. Выявление корреляционной зависимости между высотой, шириной и длиной кисты Бейкера свидетельствует о ее равномерном направлении и давлении на окружающие ткани при

выходе из устья. Появление образования у мужчин раньше, чем у женщин, возможно, связано не с мофрологическими особенностями, а с функциональными нагрузками на сустав у представителей разных полов.

Отличия в соотношении между сопутствующей патологией и ее отсутствием позволяют судить, что чаще всего кисты возникают при заболевании или травме коленного сустава, и, что подтверждает мнение W. Rauschnig et al. [11] о выделении симптоматической и идеопатической форм кист. Следует отметить, что случаи выявления кисты без сопутствующей травмы или заболевания коленного сустава приходится на детей, в нашем исследовании от 10 до 18 лет, что может подтверждать теорию о появлении кисты Бейкера при диспропорции роста у детей [16]. Анализ случаев больных, у которых была выявлена многокамерная форма кисты, позволяет предполагать, что у этих пациентов киста возникла вследствие слабости участков фиброзной капсулы, о чем впервые сказал Е. К. Cravener [17].

Заключение. Исследование показало, что киста Бейкера имеет связь с полом пациента: у мужчин обнаруживается раньше, чем у женщин, в среднем на 13 лет, что может быть связано с функциональными особенностями. При этом имеется корреляционная связь слабой тесноты между возрастом пациента и шириной кисты и связь сильной тесноты между ее линейными параметрами (высотой, длиной, шириной), что говорит о равномерной пространственной форме кисты и давлении на ткани. Данные о сопутствующей патологии или ее отсутствии подтверждают мнения некоторых авторов относительно этиологии появления кисты Бейкера и попытки классифицирования последней. В проведенном исследовании киста имела устье в медиальной стороне коленного сустава.

Литература:

1. Кариев, М. Х. «Грыжа» подколенной ямки (киста Беккера) / М. Х. Кариев, Е. В. Лузина, А. С. Файн // Вестн. хирургии. – 1980. – № 2. – С. 105–106.
2. Baker, W. M. On the formation of synovial cyst in the leg in connection with disease of the knee-joint. 1877 / W. M. Baker // Clin. Orthop. Relat. Res. – 1994 Feb. – Vol. 299. – P. 2–10.
3. Камшилов, Б. В. Виды синовиальных кист подколенной области / Б. В. Камшилов // Новые горизонты : IV Заурал. фестиваль науч.-исслед., техн. и приклад. творчества молодежи : тез. докл. обл. науч.-практ. конф. – Курган, 2002. – Ч. 2. – С. 95–96.
4. Белов, И. Н. Гигрома / И. Н. Белов // Большая медицинская энциклопедия. – М., 1977. – Т. 5. – С. 361–362.
5. Васильева, О. И. Синовиальная киста подколенной области / О. И. Васильева // Ортопедия, травматология. – 1984. – № 7. – С. 28–31.
6. Винтергальтер, С. Ф. Рентгендиагностика опухолей мягких тканей / С. Ф. Винтергальтер, А. Г. Веснин, Б. А. Мурзин. – М. : Медицина, 1979. – 129 с.
7. Куш, Н. Л. Диагностика и лечение гигром у детей / Н. Л. Куш, В. К. Литовка, В. П. Худяков // Вестн. хирургии. – 1989. – № 11. – С. 81–82.
8. Дифференциальная диагностика и лечение кист подколенной области / В. Д. Макушин [и др.] // Журн. клин. и эксперим. ортопедии им. Г. А. Илизарова. – 1998. – № 2. – С. 29–33.
9. Rauschnig, W. Histomorphology of idiopathic and symptomatic popliteal cysts / W. Rauschnig, B. A. Frederiksson, E. Wilander // Clin. Orthop. Relat. Res. – 1982 Apr. – Vol. 164. – P. 306–311.
10. Анатомия человека : учебник / под ред. М. Г. Привес. – 6-е изд. – М. : Медицина, 1968. – 815 с.
11. Островерхов, Г. Е. Курс оперативной хирургии и топографической анатомии: для мед. ин-тов и врачей / Г. Е. Островерхов, Д. Н. Лубоцкий, Ю. М. Бомаш. – М., 1964. – 744 с.
12. Кованов, В. В. Хирургическая анатомия конечностей / В. В. Кованов, А. А. Травин. – М. : Медицина, 1983. – 496 с.
13. Smillie, I. S. Injuries of the knee joint / I. S. Smillie. – New York : Churchill Livingstone, 1979.
14. Филатова, Н. Б. Киста Бейкера у детей (клиника, диагностика, лечение) : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09, 14.00.22 / Н. Б. Филатова. – М., 1998. – 135 с.
15. McDonald, D. G. Ultrasonund B-scanning in the differentiation of Baker's cyst and thrombophlebitis / D. G. McDonald, G. R. Leopold // Brit. J. Radiol. – 1972 Oct. – Vol. 45, N 538. – P. 729–732.
16. Ультразвуковая диагностика кист подколенной области при гонартрозе / И. М. Данилова [и др.] // Новые технологии в медицине : материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Саратов, 2001. – С. 93–94.
17. Burger, C. Baker's cyst / C. Burger // Chirurg. – 1999 May. – Vol. 70, N 5. – P. 611–612.

К ЮБИЛЕЮ ВЛАДИМИРА ПЕТРОВИЧА АДАСКЕВИЧА 60 лет со дня рождения



29 сентября 2016 года исполнилось 60 лет со дня рождения заведующему кафедрой дерматовенерологии Витебского государственного медицинского университета, известному ученому, врачу-дерматологу высшей категории, доктору медицинских наук, профессору Владимиру Петровичу Адаскевичу.

Адаскевич Владимир Петрович родился 29 сентября 1956 года в городском поселке Радунь Гродненской области в семье учителей, где царил культ знаний, трудолюбия, ответственности за порученное дело. От матери, Веры Макаровны, с увлечением и энтузиазмом преподававшей в школе географию и биологию, сыну передавалась любовь к окружающей природе, ко всему живому и страстное желание путешествовать и узнавать новые места, города и страны. Отец, Петр Яковлевич, начинавший свою карьеру учителем физкультуры и спортивным тренером юношеской гандбольной команды, члены которой впоследствии вошли в состав звездной команды страны по гандболу, закончил исторический факультет педагогического института и более тридцати лет работал в школе, преподавая историю в должности вначале завуча, а затем директора. В поселке Радунь, находившемся в пограничной местности между Литвой и Польшей, звучала многоязычная речь: родной белорусский язык смешивался с польским, литовским, русским и даже немецким. С детства знавший несколько языков, Владимир Адаскевич окончил школу с золотой медалью и серьезно задумывался о продолжении образования в институте иностранных языков, но отдал предпочтение медицине. И не случайно. Решающую роль в этом сыграл пример деда, Якова Кондратьевича, человека удивительной судьбы, посвятившего медицине 75 из прожитых им 95 лет. Получив медицинское образование еще в начале прошлого века, Яков Кондратьевич Адаскевич был участником первой и второй мировых войн, а в тяжелые послевоенные годы оказывал медицинскую помощь в отдаленных сельских районах, где ему порой приходилось выполнять практически все врачебные манипуляции в диапазоне от приема родов до аппендэктомии. Даже спустя 30 лет после его ухода из жизни земляки вспоминают о нем с большой теплотой и огромным уважением, а в семье хранятся как реликвия медицинские инструменты и книги деда, который был доволен тем, что внук тоже выбрал профессию врача.

В 1973 году, сдав экзамен по физике на «отлично», Владимир Адаскевич стал студентом первого курса Витебского государственного медицинского института. К выбору специальности бу-

душий врач отнесся вполне осознанно. Мечта стать дерматологом созрела еще до поступления в вуз. В медицинских учебниках и атласах деда его всегда привлекали иллюстрации, посвященные кожным болезням. Кроме того, однажды Владимир услышал передачу об известном в стране профессоре-дерматологе Леониде Ивановиче Богдановиче, ученике работавшего в клиниках Литвы, Чехословакии, Аргентины легендарного профессора А.И. Картамышева, в совершенстве владевшего шестью языками. Юношеское желание учиться именно у профессора Л.И. Богдановича и привело Владимира Адаскевича в Витебский медицинский институт, где со второго курса он стал активным членом студенческого научного кружка и выступал с докладами на студенческих научных конференциях, в том числе и на немецком языке. Настойчивый студент, благодаря активному интересу к дерматологии и знанию иностранных языков, обратил на себя внимание любимого профессора, который после 6-го курса пригласил Владимира Адаскевича к себе на кафедру и стал его первым учителем. Пример замечательной личности профессора Богдановича и его поддержка оказали огромное влияние на формирование молодого специалиста. Общение с безгранично уважаемым учителем, профессором Л.И. Богдановичем, в 93 года поражающим прекрасной памятью и светлым умом, не прекращается и по сей день.



Профессор Л.И. Богданович и профессор В.П. Адаскевич, 2013 г.

Работая на кафедре, В.П. Адаскевич одновременно занимался практической врачебной деятельностью в стационарных отделениях Витебского областного кожно-венерологического диспансера, приобретая бесценный опыт практикующего дерматовенеролога, что поможет ему в будущем получить высшую категорию по специальности «кожные и венерические болезни». Благодаря добросовестности, ответственности и хорошей профессиональной подготовке, молодому врачу уже через несколько лет работы доверили на время отпуска замещать заведующих отделениями диспансера. Чтобы совершенствовать свои знания, молодой специалист каждый месяц посещал заседания Московского общества дерматологов (почетным членом которого он будет избран

впоследствии), где демонстрировали больных с наиболее сложными и редкими кожными заболеваниями и обсуждались актуальные проблемы дерматологии и венерологии.

Еще будучи студентом, Владимир Адаскевич живо интересовался Китаем – его традициями, культурой, литературой, языком. Зная это, профессор Л.И. Богданович предложил ему заняться акупунктурой, которая в 1980-ом году была новой, еще не исследованной в области дерматологии темой. На стажировке в Ленинграде у специалистов, прошедших в свое время обучение в Китае, В.П. Адаскевич изучил важнейшие аспекты искусства акупунктуры. С использованием этого метода он пролечил более 700 пациентов и по результатам этой работы в 1989 году защитил в Москве кандидатскую диссертацию «Эффективность иглорефлексотерапии и гепарина у больных нейродермитом и экземой». Эту тему В.П. Адаскевич продолжил и в своей докторской диссертации, посвященной пунктурной терапии при atopическом дерматите, которую защитил в Минске в 1995 году. Это была первая докторская диссертация по дерматовенерологии в независимой Беларуси после распада Советского Союза. В этой диссертации автором был впервые предложен индекс atopии, получивший впоследствии признание и широкое распространение в научно-исследовательской и практической работе специалистов-дерматологов.

В 1996 году В.П. Адаскевич после защиты диссертации и присвоения ученой степени доктора медицинских наук возглавил кафедру дерматовенерологии Витебского государственного медицинского университета, которой руководит по настоящее время. Возглавив кафедру, В.П. Адаскевич

направил всю свою энергию и опыт на сохранение и приумножение её традиций, совершенствование педагогического опыта её сотрудников, развитие их научного потенциала. Под его руководством было защищено 11 кандидатских и одна докторская диссертация. Все сотрудники кафедры имеют ученую степень, прошли стажировки в ведущих клиниках и научных институтах Австрии, Бельгии, Италии, Швеции, Германии и США. О высоком уровне кафедральной подготовки специалистов-дерматологов свидетельствует тот факт, что многие из них подтвердили свою врачебную специализацию и работают дерматологами в России, Германии, США, Норвегии, Ливане, Йемене, Саудовской Аравии, Панаме.

Отдельно следует отметить деятельность профессора Адаскевича В.П. на международной арене, где он сумел завоевать авторитет и признание высокого уровня развития дерматологии в Республике Беларусь. Первый научный доклад за пределами Родины молодой профессор сделал на польском и английском языках в 1999 году в Белостоке на международной конференции по проблемам инфекций, передаваемых половым путем, и сразу же был приглашен европейскими коллегами представлять свою страну в Международном союзе по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (IUSTI), бессменным членом которого состоял с 2000 по 2016 годы. Высокий научный уровень докладов и блестящее знание польского языка были по достоинству оценены польскими коллегами, которые регулярно приглашают профессора В.П. Адаскевича выступить с докладами по различным проблемам дерматологии на конференциях и съездах польских дерматологов. В 2013 году профессор В.П. Адаскевич был избран членом Научного Совета Польской академии дерматологии и аллергологии, а в 2014 году ему было присвоено звание «Почетный доктор медицины» Польского общества дерматологов с награждением памятной медалью за заслуги в области дерматовенерологии. Еще одной памятной медалью бургомистра города Гданьска В.П. Адаскевич был награжден в 2015 году в связи с 70-летием Гданьской дерматологической клиники, с которой он плодотворно сотрудничает. С 2001 года В.П. Адаскевич является членом Европейской Академии Дерматологии и Венерологии (EADV), в работе которой активно участвует, выступая в качестве приглашенного докладчика по актуальным проблемам дерматовенерологии на ежегодных симпозиумах и конгрессах организации, которые проводятся в различных европейских странах. Активная в течение 15 лет работа профессора в EADV была отмечена почетным «Бронзовым знаком» организации. Профессор В.П. Адаскевич является также членом Ассоциации дерматовенерологов Центральной и Восточной Европы (CEEDVA, с 2004 г.), членом Международного общества дерматологов ISD (США, с 2006 г.), членом Зимней Академии Дерматологии (Швейцария, 2008-2010 гг.), членом Евро-Азиатской Ассоциации Дерматовенерологии – ЕААД (с 2011 г.) и членом Координационного совета дерматовенерологов стран СНГ (с 2011 г.). Признанием научных заслуг про-



Конгресс Балтийской Ассоциации дерматовенерологов, г. Рига, 2016 г.

фессора В.П. Адашкевича на европейском уровне явилось присуждение ему звания почетного члена Балтийской Ассоциации Дерматовенерологов (2014 г., Латвия), почетного члена Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelova (2015 г., Россия), почетного члена Чешской Академии Дерматовенерологии (2016 г.), почетного члена Французского общества дерматологов (2016 г.). Среди наиболее памятных из выступлений в 38 странах мира - первый доклад на английском языке на конгрессе EADV во Флоренции, посвященный редкому заболеванию - врожденной аплазии кожи, а также доклад «Эритродермия как неотложное состояние в дерматологии», который прозвучал на конгрессе в Бразилии, в далеком Сан-Сальвадоре, с приветствием коллегам на португальском языке, что было особенно горячо принято бразильской аудиторией. Но, пожалуй, наиболее значимым событием последних лет является доклад и сопредседательство двух заседаний на Всемирном конгрессе дерматологов в 2015 году в Ванкувере (Канада). Впервые в истории представитель белорусской дерматологии удостоился права выступить и вести пленарное заседание на конгрессе такого высокого уровня, в котором принимали участие свыше 11 000 дерматологов из 116 стран мира.



Латиноамериканский конгресс дерматовенерологов в Бразилии, г. Сан-Сальвадор, 2010 г.

Результатом научной и практической деятельности профессора В.П. Адашкевича явилась публикация свыше 300 научных и учебно-методических работ, 4 учебников, 18 монографий. В последние два года вышли две, сразу ставшие бестселлерами в дерматологическом мире монографии «Зуд как междисциплинарный феномен» и «Дерматологические индексы». Кроме того, В.П. Адашкевич является автором и научным редактором переводов с английского и немецкого языков 19 руководств, атласов и монографий по дерматовенерологии и состоит членом редакционных советов 11 зарубежных журналов по специальности.

Избранный в 2011 году председателем Белорусской общественной организации дерматовенерологов и косметологов, профессор В.П. Адашкевич вносит активный вклад в развитие дерматологии в Беларуси, уделяя особое внимание молодым коллегам, стараясь не только передать им свой опыт и знания, но и воспитать любовь к своей профессии, умение находить радость и удовлетворение в нелегком повседневном труде врача-дерматолога. Одним из наиболее интересных событий для дерматологов страны являются ежегодные «Витебские дерматологические чтения», которые привлекают известных ученых из разных стран.

Студенты по-прежнему остаются любимой аудиторией профессора. Строгий к любым проявлениям небрежности, невнимания и лени, он с радостью отмечает успехи талантливых учеников, поощряя в них стремление не только к получению глубоких медицинских знаний, но и к развитию своей личности, духовному и нравственному совершенствованию.

Своим студентам профессор В.П. Адашкевич служит ярким примером всесторонне развитой



Коллектив кафедры дерматовенерологии ВГМУ, 2011 г.

творческой личности. Кроме увлечения любимой дерматологией, профессор постоянно совершенствует своё знание иностранных языков. Кроме английского, немецкого и польского, он читает и говорит на французском и чешском языках, его любимым чтением являются мемуары и книги по истории Беларуси, коллекция которых занимает обширные полки в его рабочем кабинете. Профессор любит театр и классическую музыку, но самое любимое хобби – путешествия по странам и континентам, которые он посещает как с научными, так и с туристическими целями.

За вклад в развитие практического здравоохранения и подготовку высококвалифицированных кадров Владимир Петрович Адаскевич награжден Почетными Грамотами Министерства здравоохранения, Министерства образования, Витебского облисполкома, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», в 2000 году он был признан «Человеком года ВГМУ», а в 2016 году награжден медалью «За заслуги в развитии Витебского государственного медицинского университета».

Ученики и коллеги сердечно поздравляют Владимира Петровича с юбилеем и желают ему здоровья, благополучия, талантливых и благодарных учеников и ждут от него новых книг и статей, новых блестящих лекций и докладов, новых ярких идей и творческих свершений.

Коллектив кафедры дерматовенерологии ВГМУ

ВГМУ БЕРЕТ КУРС НА НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ

Как известно, практика – один из важнейших аспектов работы врача. Современная медицина является быстроразвивающейся отраслью науки. Постоянно появляются высокотехнологичные методы диагностики и лечения пациентов, создается новое оборудование. Поэтому у врачей постоянно возникает необходимость совершенствовать свои знания и овладевать новыми практическими навыками. Причем эти навыки должны быть освоены и максимально отработаны до контакта с пациентом. Решением данной непростой задачи является создание так называемых симуляционных центров, которые будут оснащены современными тренажерами с возможностью максимально реально моделировать различные экстренные ситуации и варианты необходимого объема помощи при них, отрабатывать навыки оперативных вмешательств и т.д. Хорошо известно, что одной из отраслей медицины, где совершенствование практических навыков имеет первостепенное значение, является хирургия. По этой причине возникает необходимость, помимо работы на различных тренажерах, которые, в основном, позволяют совершенствовать навыки лапароскопической хирургии, использовать животных для отработки высокотехнологичных оперативных вмешательств.

Идея создания такого рода центра на базе Витебского государственного медицинского университета возникла около года назад. Одной из предпосылок для этого послужила программа развития трансплантации органов и тканей в Витебской области. Трудоемкость и прецизионность данного вида хирургической помощи, как известно, беспрецедентны.

Другим пусковым моментом стал визит в 2015 году в ВГМУ профессора, заведующего хирургическим отделением университетской клиники «Рэхтс дер Изар» Мюнхенского технического университета Эдуарда Матевосяна.



Встреча профессора Э. Матевосяна с ректором ВГМУ, профессором А.Т. Щастным.
Справа налево: проректор по НИР, доцент С.А. Сушков; ректор ВГМУ, профессор А.Т. Щастный;
профессор Э. Матевосян; начальник отдела международных связей М.М. Савчук.

Необходимо отметить, что это не первый визит профессора Э. Матевосяна в наш университет. Сотрудничество ВГМУ и университетской клиники Мюнхенского технического университета берет свое начало в 2012 году, когда было подписано соглашение о сотрудничестве в сфере обмена опытом, стажировки и подготовки молодых ученых и хирургов в Мюнхене, совместном участии в научных проектах и исследованиях, чтении лекций и проведении мастер-классов в Витебске. За этот период времени неоднократно проводились телемосты с Мюнхеном, где обсуждались возможные варианты совместных научных проектов, хирурги Витебска посещали университетскую клинику Мюнхенского технического университета, профессор Матевосян посещал

Витебск с целью чтения лекций и участия в научных конференциях. Университетская клиника «Рэхтс дер Изар» Мюнхенского технического университета является одной из ведущих лечебных учреждений Германии в области трансплантологии. Немаловажным моментом явилось и то, что при данной клинике существует экспериментальная лаборатория трансплантации. Данная лаборатория была создана под эгидой профессора Матевосяна и позволяет на крысе отработать модель трансплантации. Учитывая, что крыса, сама по себе, является мелким животным, соответственно усложняются и задачи хирурга: маленький размер органа, сосуды мелкого калибра – необходима более высокая точность и скрупулёзность. Это позволяет молодым хирургам получить необходимые навыки работы, а опытным постоянно совершенствовать свою хирургическую технику.

В ходе визита профессора Э. Матевосяна были обсуждены возможности создания подобного центра на базе университета, оговорены технические детали.

Основной задачей было создать научно-практическую лабораторию по отработке хирургических навыков на животных. Данную лабораторию было решено создать на базе кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии университета и использовать как центр подготовки будущих хирургов из числа студентов, совершенствования навыков преподавателей, повышения квалификации врачей-специалистов. Одним из первичных направлений работы данного центра планировалась отработка навыков трансплантации органов с использованием модели свиньи. Однако, помимо отработки навыков, данная лаборатория должна была служить фундаментом для реализации различного рода научных проектов. В этой связи неоднократно обсуждались варианты сотрудничества в научной сфере между ВГМУ и ведущим в области трансплантологии лечебным учреждением страны – РНПЦ «Трансплантации органов и тканей».

В течение года были решены организационные вопросы, закуплен необходимый инвентарь и оборудование, реконструирован виварий, подобран и обучен персонал. Проведено несколько телемостов с Мюнхеном, в ходе которых обсуждались технические аспекты проведения экспериментальных оперативных вмешательств.



Общий вид операционной.

Итогом данной кропотливой работы стало открытие научно-практической лаборатории трансплантации. Уже в сентябре 2016 года состоялись первые экспериментальные операции по трансплантации печени у свиньи. В состав бригады наряду с опытными специалистами вошли и студенты старших курсов университета.

2 ноября 2016 года в рамках очередного визита профессора Эдуарда Матевосяна в ВГМУ был проведен мастер-класс по трансплантации печени у свиньи. Был воспроизведен полный объем операции с выполнением донорского этапа (эксплантация) и реципиентского (трансплантация).



Операционная бригада во главе с профессором Э. Матевосяном.

В состав бригады вошли сотрудники и студенты ВГМУ, сотрудники Витебской академии ветеринарной медицины.

В ходе мастер-класса были отображены и разъяснены основные технические особенности оперативного вмешательства, а по завершении прошло детальное обсуждение каждого этапа операции, всех возможных технических аспектов и проблем.



Этапы подготовки к оперативному вмешательству.

Таким образом, опираясь на первый полученный опыт, мы видим большие перспективы в развитии данного направления. Учитывая, что научно-практическая лаборатория такого формата не имеет аналогов в странах бывшего постсоветского пространства, она может быть использована не только для совершенствования хирургических навыков специалистов, но и как плацдарм для реализации крупных национальных и международных научных проектов, как центр теоретической и практической подготовки врачей-трансплантологов.

*М.М. Савчук, к.м.н.,
начальник отдела международных связей ВГМУ*

ПОБЕДА КОМАНДЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ВГМУ В VI ХИМИКО-ОЛИМПИЙСКИХ ИГРАХ

21-23 октября в г. Зеленогорске, неподалеку от г. Санкт-Петербурга, прошли VI Химико-олимпийские студенческие игры. В этом году они получили статус международных, и команда нашего университета впервые приняла в них участие.

Первый конкурсный день начался для нас успешно: видеосюжет о г. Витебске вызвал много положительных комментариев и отзывов. Конкурсы от спонсоров были очень разными: от ребусов о кино до химических формул. Не все шло гладко, но наша команда показала себя очень сплоченной – мы вместе радовались победам и переживали неудачи. К одному из конкурсов наша команда подошла с особым энтузиазмом, предложив акцию «Год здоровья». Основная идея её такова: в определенное число месяца при покупке лекарственных средств на определенную сумму покупатель получает в подарок посещение врача-специалиста. Каждому месяцу соответствовал свой врач: январь – диетолог, февраль – венеролог, апрель – аллерголог и т.п. Теперь попытаемся внедрить данное предложение в нашу аптеку «ВГМУ». Далее был конкурс капитанов – сложная тенологически-стратегическая игра. И наш капитан, Дарья Сулковская, с ним замечательно справилась. Завершился конкурсный день интеллектуальной игрой «Что? Где? Когда?». Вопросы были однозначно не из легких, многие даже спорными, однако команда смогла собраться и заработать солидное количество баллов, заняв второе место в этом конкурсе. Потом нас ждал сюрприз от спонсоров и организаторов – фейерверк на берегу Финского залива! Это было незабываемо: ночной залив, песок и огни в небе...



В 10:30 второго конкурсного дня началась «Гонка героев» – командная спортивная эстафета с различными испытаниями: мы бегали по лесу, ползали по песку, залезали на деревья, перелезали через преграды (иногда очень высокие), таскали тяжести и ещё много чего... Главное, мы были как одно целое: помогали друг другу, не давали упасть духом тем, у кого, казалось, уже больше не оставалось сил – мы были единым организмом! И, как итог, в спортивной программе – первое место, 50 баллов из 50 возможных!

В 14:00 состоялось торжественное закрытие игр. Наша победа была неожиданной для всех. Еще никогда гости не забирали золотые медали у хозяев игр, а тем более команда, впервые принимавшая участие в состязаниях. Мы приобрели много добрых друзей не только в Питере, но и в Перми, и в Пятигорске. В свою победу в финале мы не верили до конца, но каждый из участников точно знал: мы уже выиграли свой главный приз, придя на химико-олимпийские игры, и этим призом стала наша дружба!

*Мария Баранова, студентка 5 курса
фармацевтического факультета ВГМУ*

О ПРОВЕДЕНИИ VI ЕЖЕГОДНОГО МЕЖДУНАРОДНОГО ПАРТНЕРИНГ- ФОРУМА «LIFE SCIENCES INVEST. PARTNERING RUSSIA» И IV ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ИННОВАЦИИ В ЗДОРОВЬЕ НАЦИИ»

9-10 ноября 2016 года на базе Талион Империал Отеля, г. Санкт-Петербург, состоялись VI Ежегодный международный партнеринг-форум «Life Sciences Invest. Partnering Russia» и IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в здоровье нации». Мероприятия прошли при поддержке Правительства г.Санкт-Петербурга, Комитета по промышленной политике и инновациям г.Санкт-Петербурга, Министерства экономического развития Российской Федерации, Министерства промышленности и торговли Российской Федерации, Министерства здравоохранения Российской Федерации. Организаторами мероприятий выступили: Союз «Медико-фармацевтические проекты. XXI век», Ассоциация фармацевтических производителей Евразийского экономического союза и Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (СПХФА).

В мероприятиях форума приняла участие делегация нашего университета в составе ректора ВГМУ, профессора А.Т. Щастного, декана фармацевтического факультета, доцента В.В. Кугач, заведующего кафедрой стандартизации лекарственных средств, доцента Д.В. Моисеева, ведущего специалиста клинико-фармацевтического отдела, доцента В.М. Ершика. Республику Беларусь также представляли: консультант отдела фармацевтической инспекции Министерства здравоохранения Республики Беларусь А.Н. Долголикова, председатель совета директоров СООО «На-тивита» А.Н. Сычев.

На пленарном заседании форума «Приоритеты в развитии отечественной системы здравоохранения» (модератор – Д.А. Чагин, директор Союза «Медико-фармацевтические проекты. XXI век», председатель Правления Ассоциации фармацевтических производителей Евразийского экономического Союза) были обсуждены вопросы развития фармацевтического кластера г.Санкт-Петербурга; системы мер государственной поддержки высокотехнологичных отраслей; развития экспортного потенциала и пилотных проектов в системе лекарственного обеспечения; опыт г.Санкт-Петербурга в комплексной оценке эффективности системы здравоохранения и развитие проектов государственно-частного партнерства в сфере здравоохранения в г.Санкт-Петербурге.

На тематической сессии «Инновационный подход в подготовке фармацевтических и медицинских кадров» (модератор – И.А. Наркевич, д.фарм.н., профессор, ректор СПХФА) участники обсудили текущее состояние и перспективы подготовки кадров для фармацевтической отрасли с учетом инновационного вектора её развития: аккредитация специалистов, профессиональные стандарты, современные образовательные программы, система непрерывного образования в медицине и фармации, фармацевтические классы, совместные образовательные программы с отечественными и зарубежными фармацевтическими компаниями.

В рамках форума прошли тематические сессии «Развитие системы оказания высокотехнологичной помощи в Российской Федерации», «Гармонизация требований к обращению лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза», «Инновации в фармации»; круглые столы «Система инспектирования фармацевтического производства», «Инновации в фармакологии и токсикологии», «Актуальные вопросы организации онкологической помощи в г.Санкт-Петербурге», «Развитие фармацевтической отрасли на базе инновационных территориальных и промышленных кластеров. Международное взаимодействие», «Инновации в медицине», «Химико-фармацевтический научно-образовательный медицинский кластер: первые итоги и перспективы развития», Открытое заседание Научно-технического совета «Фармация будущего» Технологической платформы «Медицина будущего».

Делегация нашего университета приняла активное участие в мероприятиях форума, посетила открытый накануне в СПХФА Центр превосходства по разработке инновационных лекарственных

средств и технологий, включающий центр трансферта технологий и GMP-тренинг центр.

В рамках тематической сессии «Инновационный подход в подготовке фармацевтических и медицинских кадров» состоялось торжественное подписание Соглашения о сотрудничестве в области подготовки кадров между ФГБОУ «Санкт-Петербургская государственная химико-фарма-



Соглашение о сотрудничестве подписывают: ректор СПХФА, профессор И.А. Наркевич; руководитель направления корпоративных программ компании Pfizer Е. Мухачева, ректор ВГМУ, профессор А.Т. Щастный.

цевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, компанией Pfizer и УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Участие в мероприятиях форума будет способствовать дальнейшему инновационному развитию фармацевтического образования в наших странах, наращиванию сотрудничества в сфере создания инновационных лекарственных средств и технологий, формированию единого рынка лекарственных средств в Евразийском экономическом союзе, проведению совместных научных исследований в рамках Союзного государства.

*В.В. Кузач, к.ф.н., доцент,
декан фармацевтического факультета ВГМУ*

СТУДЕНЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА XXI ВЕКА

2-3 ноября 2016 г. состоялась XVI Международная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных «Студенческая медицинская наука XXI века». В работе конференции приняли участие 1370 студентов и молодых ученых из ВГМУ, БГМУ, ГомГМУ, ГрГМУ, а также из университетов Российской Федерации (г. Москва, г. Смоленск, г. С.-Петербург, г. Воронеж, г. Самара, г. Рязань, г. Тверь, г. Уфа, г. Чебоксары) и Украины (г. Киев, г. Харьков).

Во время конференции работало 12 секций, было заслушано 153 докладчика. Работа секционных заседаний прошла организованно. Доклады были содержательными, хорошо иллюстрированными и отражали современные направления теоретической и практической медицины и фармации. На всех секциях состоялось обсуждение прочитанных докладов. Во многих протоколах работы секций отмечен высокий интерес, который проявили студенты к изложенным проблемам и фактическому материалу.

По итогам XVI Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Студенческая медицинская наука XXI века» и за активное участие в работе студенческого научного общества были награждены дипломами 63 студента, показавших наивысшие результаты на своих секционных заседаниях.

ВЫСТАВКА-ЯРМАРКА «ЗДОРОВО ЖИВЕШЬ»

19-22 октября 2016 г. в г. Орше состоялась III специализированная выставка-ярмарка «Здорово живешь».

В рамках Года Культуры-2016 деканом народного факультета «Здоровьесбережение» ВГМУ, доцентом Оленской Т.Л. были проведены междисциплинарные мастер-классы для населения и медработников «Здоровье мозга – в концепции медицины и народного творчества Беларуси и России» и «Когнитивные нарушения: лечение, эрготерапия, этнореабилитация» с участием мастеров декоративно-прикладного творчества и бытового танца г. Орша и г. Смоленска.

Сотрудники народного факультета «Здоровьесбережение» старший преподаватель Валуй А.А. и преподаватель Сороко Э.Л. прочитали лекции и провели мастер-класс для населения и врачей «Здоровье суставов – лечение и китайская суставная гимнастика Чой». Доцент народного факультета «Здоровьесбережение» Николаева А.Г. и старший преподаватель, инструктор-методист по физической реабилитации Коваленко Ю.А. провели междисциплинарный мастер-класс для населения и медработников «Живительная сила гор. Пестование жизни. Дыхательная гимнастика».

Старшим преподавателем народного факультета Зыгмант И.В. (инструктор школы по скандинавской ходьбе Беларуси) совместно с врачом-валеологом Талай-Казаковой Ю.Н. были проведены мастер-классы для медработников и населения «Скандинавская ходьба с палками – осилит путь идущий».

Итоги работы выставки были подведены за круглым столом «Актуальные вопросы здорового образа жизни – диалог Беларуси и России» с участием профессорско-преподавательского состава Смоленского государственного медицинского университета и Витебского государственного медицинского университета (модератор – доцент Оленская Т.Л.).

Также в рамках работы выставки-ярмарки на базе спортивного комплекса «Олимпиец» сотрудники народного факультета «Здоровьесбережение» приняли участие в спортивных мероприятиях для смешанных команд студенты – преподаватели «Спорт для всех поколений» по следующим видам: Стрит-болл (баскетбол) – тренер Сазоник В.В., настольный теннис – тренер Минин А.С., дартс – тренер Петровский Л.Б., бильярд – Сороко С.Л., доцент Плотников Ф.В., мини-футбол – тренер Стахнев К.И., волейбол – тренер Сороко С.Л.

СЛЁТ ОТЛИЧНИКОВ УЧЁБЫ «СТУДЕНЧЕСКИЙ ОЛИМП – 2016»

В первый фестивальный день «Студенческой осени – 2016» прошел Слёт отличников учёбы «Студенческий Олимп – 2016». В актовом зале главного корпуса собрались наиболее любознательные и трудолюбивые студенты ВГМУ. Пожалуй, в это время здесь было место самой высокой плотности интеллекта в нашем городе. Открывая слет, ректор университета, профессор А.Т.Щастный сказал, что в этом зале собралась студенческая интеллектуальная элита нашего вуза, наша гордость и надежда. Эти слова, безусловно, очень вдохновили присутствовавших.

Начальник отдела дистанционного обучения Г.Г. Синьков очень интересно рассказал о преимуществах использования облачных технологий в современном образовании и о системе дистанционного обучения moodle. Руководитель симуляционного центра В.В. Редненко пригласил лучших студентов вливаться в ряды университетских тьюторов (студентов, выступающих в роли преподавателей). Череду выступлений продолжили студенты разных курсов и факультетов. Они рассказали о перспективах и плюсах отличной учёбы.

Со своими докладами выступили студенты, проходившие производственную практику за границей (Польша, Россия). Стоит отметить содержательный доклад Давидович Елены, студентки 5-го курса фармацевтического факультета, которая поделилась впечатлениями о международных химико-олимпийских играх, где наша команда «Белая таблетка» заняла 1-ое место.

Студентка 5 курса стоматологического факультета Лебедевская Алина выступала с докладом «Как стать отличником», где всячески поддерживала студентов, давала различные советы,

как легче распланировать свое время, научиться отдыхать и держать планку в учебном процессе. А юмористическая презентация подбодрила каждого присутствовавшего.

В завершении торжественной части был оглашен приказ о премировании отличников и вручены сертификаты студентам, получающим президентскую стипендию.

*Мария Букреева, студентка 3-го курса
лечебного факультет ВГМУ*

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 различных характер линий.

Статья должна быть тщательно отрецензирована 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 09.12.2016 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 15,58.

Тираж 200 экз. Заказ

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Лицензия ЛП № 02330/453 от 30.12.2013.

Адрес: пр-т Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.