



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

2018
Том 17
№5
**(сентябрь-
октябрь)**



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 17 №5 (сентябрь-октябрь) 2018

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

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

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

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

Главный редактор:

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

Редакционная коллегия:

Алексанин С.С. – д.м.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;
Бекиш В.Я. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Бузук Г.Н. – д.ф.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Бурак И.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Глушанко В.С. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
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. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Конева Н.Ю. – зам. главного редактора, д.б.н., профессор,
г.Витебск, Беларусь;
Коноров М.Р. – д.м.н., профессор, 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;
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;
Семенов В.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Снежицкий В.А. – д.м.н., профессор, г.Гродно, Беларусь
Сучков И.А. – д.м.н., доцент, г.Рязань, Россия;
Сушков С.А. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Усович А.К. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Холод В.М. – д.б.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Чернявский Ю.П. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь.

Редакционный совет:

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.С.-Петербург, Россия;
Генералов И.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Клочкова С.В. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Краснюк И.И. – д.ф.н., профессор, г.Москва, Россия;
Кубилиус Р.З. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Кулик С.П. – к.филос.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Лабанаускас Л.В. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Лея М.Ю. – 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;
Маланчук В.А. – д.м.н., профессор, г.Киев, Украина;
Матлавска И. – профессор, г.Познань, Польша;
Мрочек А.Г. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Никитюк Д.Б. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Новиков Д.К. – д.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;
Рубникович С.П. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
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.

Секретариат:

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

Адрес редакции: 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. +375 (212) 55-10-95, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by
Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь, свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.

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. 17 No. 5 (September-October) 2018

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

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

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

Editor-in-chief:

Shchastnyi Anatoliy 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;
Glushanko V.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Gorodetskaya I.V. – PhD, MD (Medicine), professor, 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;
Kozlovskiy V.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Konevalova N.Yu. – PhD, MD (Biology), professor,
deputy editor-in-chief, Belarus;
Konorev M.R. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
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;
Pimanov S.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Prishchepa I.M. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Podpalov V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Semenov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Snezhitskiy V.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus
Suchkov I.A. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Russia;
Sushkov S.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Usovich A.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Kholod V.M. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Chernyavsky Yu.P. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus.

Editorial council:

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;
Klochko S.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Krasnyuk I.I. – PhD, MD (Pharmacy), 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;
Malanchuk V.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Ukraine;
Matlavskaya I. – professor, Poland;
Mrochek A.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Myadelets O.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Nikityuk D.B. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Novikov D.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Osochuk S.S. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Belarus;
Piskun D.V. – PhD (Medicine), Germany;
Rubnikov S.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Sivrev D.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Bulgaria;
Titov L.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Tsyrukunov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Chumak A.G. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Yupatov G.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus.

Secretariate:

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

Editorial office: 210009, Vitebsk, Frunze ave., 27, phone: (0212) 55-10-95, <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 № 108, dated 22.04.2009.

© Vitebsk State Medical University, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Щастный А.Т., Михневич Е.В.

Достижения и проблемы трансплантологии на современном этапе

Соболевская И.С., Мяделец О.Д., Семёнов В.М., Зыкова О.С., Соболевский С.Л., Пашинская Е.С.

Структурные и функциональные особенности некоторых генов, участвующих в метаболизме и транспорте липидов

Прудников А.Р., Щупакова А.Н.

Роль цитокинов в диагностике нестабильности атеросклеротической бляшки

Анатомия человека

Бурак Г.Г., Ким Т.И., Буянов И.В., Моргаева Ю.В.

Перинеология: анатомо-функциональные и клинические аспекты. Часть 1. Анатомия и функции мышц анальной области

Нервные болезни

Егорова Е.С.

Развитие хиазмального синдрома при аденоме гипофиза с супраселлярным распространением. Особенности наблюдения

Кожные и венерические болезни

Зыкова О.С., Соболевская И.С.

Эпидермальные липиды псориатических бляшек: клинико-морфологические корреляции

Болезни уха, горла и носа

Гребень Н.И., Еременко Ю.Е., Корнелюк О.А., Котович А.Н.

Морфо-функциональное состояние слизистой оболочки полости носа после хирургического лечения

Гигиена

Соколов С.М., Федорович С.В., Гриценко Т.Д., Ганькин А.Н., Позняк И.С.

Гигиеническая характеристика и биологическое действие различных видов золы углей и мазута

Онкология

Суконко О.Г., Поляков С.Л., Ролевич А.И., Жегалик А.Г.

Лечение мышечно-инвазивного рака мочевого

CONTENTS

Review

7 Shchastniy A.T., Mikhnevich E.V.

Achievements and problems of transplantology at the present stage

17 Sobolevskaya I.S., Myadelets O.D., Semenov V.M., Zykova O.S., Sobolevskiy S.L., Pashinskaya E.S.

Structural and functional features of some genes involved in lipid metabolism and transport

28 Prudnikov A.R., Shchupakova A.N.

The role of cytokines in the diagnosis of unstable atherosclerotic plaque

Human anatomy

43 Burak G.G., Kim T.I., Buyanov I.V., Morgayeva Y.V.

Perineology: anatomical-functional and clinical aspects. Part 1. Anatomy and functions of the anal region muscles

Neurology

52 Egorova E.S.

The development of chiasmatic syndrome in pituitary adenoma with suprasellar spreading. Observation peculiarities

Skin and venereal diseases

58 Zykova O.S., Sobolevskaya I.S.

Epidermal lipids of psoriatic plaques: clinicomorphologic correlations

Ear, nose and throat diseases

66 Hreben M.I., Yaromenka Y.E., Karnialiuk V.A., Katovich H.N.

Morpho-functional state of the mucous membrane of the nasal cavity after surgical treatment

Hygiene

74 Sokolov S.M., Fedorovich S.V., Gritsenko T.D., Gankin A.N., Poznyak I.S.

Hygienic characteristics and biological activity of various kinds of coal and black oil ashes

Oncology

80 Sukonko O.G., Polyakov S.L., Rolevich A.I., Zhegalik A.G.

Treatment of musculo-invasive bladder cancer

пузыря с неблагоприятным прогнозом:
актуальность проблемы

with poor prognosis: urgency of the problem

**Пашкевич А.М., Смирнов С.Ю., Давыдов Д.А.,
Антоненкова Н.Н.**

**94 Pashkevich A.M., Smirnov S.Y., Davydov D.A.,
Antonenkova N.N.**

Прогностическое значение мутационного статуса
генов IDH1 и TERT в глиальных опухолях
головного мозга

The prognostic value of IDH1 and TERT genes
mutation status in glial brain tumors

Фармакология, клиническая фармакология

Pharmacology, clinical pharmacology

**Басалай О.Н., Бушма М.И., Борисенко О.А.,
Алиферович В.С.**

**102 Basalai O.N., Bushma M.I., Borisenok O.A.,
Aliferovich U.S.**

Корреляционные взаимосвязи между
показателями нефротоксичности у крыс
с сулемовой нефропатией, получавших тауцин

Correlation interrelationships between nephrotoxicity
indices in rats with sublimate nephropathy,
receiving taucin

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

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

Лукашов Р.И.

109 Lukashou R.I.

Влияние природы и концентрации органических
экстрагентов на извлечение флавоноидов
из календулы цветков

The influence of nature and concentration
of organic extractants on flavonoids extraction
from calendula flowers

Педагогика и психология высшей школы

Pedagogics and psychology of higher school

**Беляева Л.Е., Хитёва С.А., Генералова А.Г.,
Лигецкая И.В., Орехова Н.И.**

**124 Belyaeva L.E., Khityova S.A., Generalova A.G.,
Ligetskaya I.V., Orekhova N.I.**

Анализ выживаемости знаний студентов
лечебного факультета по дисциплине
«Патологическая физиология»

The analysis of medical students' knowledge
longevity on the discipline «Pathologic physiology»

Случай из практики

Case from practice

**Медведева Л.М., Королькова Н.К., Приступа В.В.,
Катальская Т.В., Медведева Л.З.**

**132 Medvedeva L.M., Korolkova N.K., Pristupa V.V.,
Katulskaya T.V., Medvedeva L.Z.**

Офтальмологические проявления, особенности
течения гранулематоза с полиангиитом

Ophthalmic manifestations, the peculiarities of
clinical picture of granulomatosis with polyangiitis

Козин В.М., Козина Ю.В.

137 Kozin V.M., Kozina Y.V.

Диагностика рубцующегося эритематоза

The diagnosing of scarring erythematosis

Тихоновская И.В.

142 Tikhonovskaya I.V.

Абдоминальное ожирение и андрогенетическая
алопеция у пациентов-мужчин
дерматологического профиля

Abdominal obesity and androgenetic alopecia in male
patients of the dermatological profile

Юбилей

Jubilee

К юбилею Владислава Павловича Подпалова.
60 лет со дня рождения

148 To the 60th anniversary of V.P. Podpalov

Новости

150 News

Правила для авторов

152 Instructions for authors

ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

ЩАСТНЫЙ А.Т., МИХНЕВИЧ Е.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №5. – С. 7-16.

ACHIEVEMENTS AND PROBLEMS OF TRANSPLANTOLOGY AT THE PRESENT STAGE

SHCHASTNIY A.T., MIKHNEVICH E.V.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(5):7-16.

Резюме.

Сегодня во всём мире наблюдается рост трансплантационной активности и прогресс в организации донорского процесса. Наибольших успехов в этой области медицины удалось добиться Испании. Также высокие результаты по объёму донорства демонстрируют Бельгия и Португалия, а по количеству трансплантаций на 1 млн населения – Австрия и Бельгия. В этих странах большое внимание уделяется подготовке и обучению трансплантационных координаторов.

Среди постсоветских стран лидерами по количеству трансплантаций являются Республика Беларусь и Эстония, в которых ежегодно выполняется 52,9 и 43,8 трансплантаций на 1 млн населения соответственно. Таких результатов Беларуси удалось достичь благодаря организации двухуровневой системы трансплантационной координации, созданию Единого регистра трансплантации, а также принятию модели донорства, основанной на презумпции согласия.

Основной проблемой, сдерживающей развитие трансплантологии во всех государствах, является дефицит донорских органов. Поэтому различные страны принимают различные меры, направленные на повышение уровня донорства: принятие презумпции согласия как наиболее эффективной модели, а также проведение мероприятий, направленных на изменение общественного мнения в пользу донорства органов.

Проведение трансплантации неразрывно связано с вопросами обеспечения прав и законных интересов потенциального донора. Поэтому до сих пор ещё продолжаются дискуссии на тему выбора оптимальной модели посмертного донорства (презумпция согласия или несогласия), а также признания института соматических прав человека.

Ключевые слова: трансплантация органов, трансплантационная активность, трансплантационная координация, донорство, права донора.

Abstract.

Nowadays the growth of transplantation activity and the progress in the donor process organization are observed in the whole world. The greatest achievements in this field of medicine have been achieved by Spain.

Belgium and Portugal also demonstrate good results concerning the donation volume, but as to the number of transplantations per 1 mln of population Austria and Belgium are among the best. Great attention in these countries is paid to the training of transplantation co-ordinators.

The Republic of Belarus and Estonia are the leaders among the post-Soviet countries with regard to the number of transplantations, annually performing 52,9 and 43,8 of them per 1 mln of population, accordingly. Belarus has managed to achieve such results thanks to the organization of two-level transplantation coordination system, creation of the Unified transplantation register, as well as the adoption of the donation model based on the consent presumption.

The main problem that hinders the development of transplantology in all states is the deficiency of donor organs. For this reason different countries of the world take various steps aimed at the increase of donation level: the adoption of the consent presumption as the most effective model, as well as the carrying out of the measures aimed at the change of public opinion in favor of organs donation.

Performing transplantation is closely connected with the questions of guaranteeing the rights and legitimate interests of a potential donor after his / her death. Hence, up to now the discussions on the subject of the choice of optimal postmortem donation model (the presumption of consent or dissent) as well as the recognition of the human somatic rights institution still continue.

Key words: organs transplantation, transplantation activity, transplantation coordination, donation, donor's rights.

Бурное развитие трансплантологии, наблюдаемое в течение последнего десятилетия во всём мире, позволило эффективно оказывать медицинскую помощь пациентам, которые до этого считались безнадежно больными. Пересадка органов позволяет не только продлевать жизнь данным пациентам, но и значимо улучшать качество их жизни [1, 2]. Зарубежными исследователями доказана также экономическая эффективность трансплантации как метода лечения [3], которая выражается, с одной стороны, в сокращении прямых и косвенных расходов на лечение пациентов, с другой – в возвращении к активной жизни трудоспособного населения [4, 5]. Однако, несмотря на впечатляющие успехи в данной области медицины, всё ещё остаётся актуальным ряд проблем организационного, а также правового и морально-этического характера, обусловленных спецификой взаимоотношений в данной сфере.

Достижения современной трансплантологии

Уровень развития трансплантологии в стране давно уже стал индикатором, отражающим качество оказания медицинской помощи и степень развития государства в целом. Сегодня во всём мире отмечается рост трансплантационной активности с применением новых иммуносупрессантов, прогресс в организации донорского процесса, оптимизация консервации органов, расширение показаний к донорству и перечня пересаживаемых органов, новые подходы в оперативной технике и иммунологическом мониторинге. Это привело к довольно высоким результатам по сравнению с показателями десятилетней и даже пятилетней давности практически во всех странах, о чём свидетельствуют Международные данные по органному донорству и осуществлению трансплантаций, листу ожидания и семейным отказам, опубликованные на официальном интернет-сайте Совета Европы (табл. 1).

Как видно из таблицы, первое место в Европе как по уровню трупного донорства (43,8 на 1 млн населения), так и по количеству трансплан-

таций (104,7 на 1 млн населения) занимает Испания. По объёму донорства также высокие показатели имеют Португалия и Бельгия (свыше 30,0 на 1 млн населения), а по общему количеству трансплантаций к Испании приближаются Австрия и Бельгия с показателем 90,7 на 1 млн населения.

Ещё 6 лет назад, в 2012 году, уровень трансплантационной активности в Испании составлял 90,0 на 1 млн населения, в Австрии – 89,5 на 1 млн населения [7].

Таких высоких результатов Испании удалось добиться благодаря функционированию с 1989 года Национального трансплантационного агентства (ONT) – единого координационного центра, обеспечивающего согласованное функционирование трёх уровней координации – локального, регионального, национального [8]. В каждом госпитале есть трансплантационные координаторы, которые подчиняются непосредственно директорам больниц и отвечают за весь процесс обеспечения донорства, осуществляемый на основе презумпции согласия. Наличие правительственной программы Quality Assurance Program обеспечивает постоянное проведение аудита летальности, донорского аудита и определение на основе полученных данных донорского потенциала госпиталей [9]. Обучение трансплантационных координаторов проводится в непрерывном режиме, что позволяет массово готовить высококвалифицированных специалистов в этой сфере. Такая организационная структура, признанная на сегодняшний день наиболее оптимальной, является своеобразной «точкой отсчёта» для других государств [10].

В Австрии также большое внимание уделяется подготовке транспланткоординаторов и развитию этой службы. Здесь есть три типа координаторов с определённым кругом обязанностей: молодой врач, ожидающий стажировки по хирургии и ответственный за документацию, помощь в подборе донора, наблюдение за пациентами; координатор-секретарь, ответственный непосредственно за координацию и организацию донорского процесса, а также оформление документации; старший координатор с полной ответственностью за «все» [11].

Таблица 1 – Данные о донорстве и количестве трансплантаций в некоторых странах (2016 г.) [6]

Данные о трансплантации	Страны									
	Беларусь	Австрия	Бельгия	Болгария	Дания	Эстония	Германия	Россия	Испания	Португалия
Население (в млн)	9,5	8,6	11,4	7,1	5,7	1,3	80,7	143,4	46,1	10,3
Количество трупных доноров	222	217	351	39	100	22	857	487	2019	337
На 1 млн населения	23,4	25,2	30,8	5,5	17,5	16,9	10,6	3,4	43,8	32,7
Общее количество трансплантаций	503	780	1034	57	387	57	3715	1704	4825	864
На 1 млн населения	52,9	90,7	90,7	8,0	67,9	43,8	46,0	11,9	104,7	83,9
Количество трансплантаций почки	384	432	520	37	263	42	2094	1084	2997	499
На 1 млн населения	40,4	50,2	45,6	5,2	46,1	32,3	25,9	7,6	65,0	48,4

Среди стран мира, успешно организовавших трансплантационную службу, можно также отметить Румынию, где в 2013 году было введено 35 должностей транспланткоординаторов. В итоге уровень органного донорства возрос с 3,0 на 1 млн населения в 2012 году до 6,4 в 2016 году. Количество трансплантаций органов на 1 млн населения за это время также увеличилось более чем в 1,5 раза [6].

Среди постсоветских стран лидирующими по количеству трансплантаций являются Беларусь и Эстония, в которых ежегодно выполняется 52,9 и 43,8 трансплантаций на 1 млн населения соответственно. Уровень посмертного донорства в Беларуси составляет 23,4 на 1 млн населения, в Эстонии – 16,9.

В Беларуси двухуровневая система координации, представленная главным внештатным транспланткоординатором Министерства здравоохранения Республики Беларусь, который организует и контролирует работу областных отделений (кабинетов) транспланткоординации. Эти отделения (кабинеты) являются структурными подразделениями областных больниц и «5-й городской клинической больницы» г. Минска [12], и основная их функция – обеспечение здравоохранения донорами органов. Основой для донорства является презумпция согласия. Имеется Единый регистр трансплантации, где содержатся данные о гражданах, высказавших своё несогласие на забор у них органов в случае смерти, а также о перенёсших

трансплантацию какого-либо органа (органов). Благодаря созданию Единого регистра стало возможным автоматизированное объединение вышеуказанных сведений, их актуализация, хранение, защита, своевременное предоставление данных сведений органам и организациям системы Министерства здравоохранения, органам Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь [13]. Такая система организации донорства и трансплантации, сформировавшаяся за последние 10 лет, уже позволила Беларуси занять 26 место в мире по уровню органного донорства, но она всё ещё требует дальнейшего совершенствования.

В России также двухуровневая система координации донорства, также действует презумпция согласия и имеется Федеральный регистр трансплантации. Однако уровень донорства в Российской Федерации почти в 7 и 13 раз ниже, чем в Беларуси и в Испании соответственно. По словам Сергея Готье, главного внештатного трансплантолога Министерства здравоохранения Российской Федерации и директора ЦТИИО им. Шумакова, «трудности развития системы донорства и трансплантации органов можно объяснить низкой информированностью населения, потребностью в подготовленных специалистах, а также отсутствием единой государственной системы координации донорства и трансплантации». А.В. Мартынов и М.Д. Прилуков также отмечают необходимость совершенствования законодательной базы и приведения её в соответствие с международными

стандартами относительно вопросов организации и проведения трансплантации органов и тканей в Российской Федерации [14].

В современной трансплантологии все чаще выполняются пересадки органов от возрастных доноров (старше 70 лет), трансплантации при несовместимости по группе крови (например, пересадка печени), а также расширяется перечень органов и тканей, используемых для трансплантации. В сентябре 2014 г. в Швеции состоялись первые успешные роды у женщины после трансплантации матки. По данным Международного регистра трансплантации рук и тканевых композитов (Institute of Hand Surgery, Калгари, Италия), с 1998 по 2014 г. выполнено 66 трансплантаций верхней конечности, 22 трансплантации одной руки и 22 трансплантации двух рук. С 2005 года в мире выполнено 20 трансплантаций в области лица (щеки, носа, губ, периоральных тканей) [15]. В Китае 29 марта 2017 г. состоялась операция по трансплантации ушной раковины, выращенной на предплечье пациента [16]. В Японии группа ученых впервые в мировой практике успешно пересадила индуцированные стволовые клетки (iPS-клетки) от одного человека к другому – пациенту с повреждением части сетчатки глаза. Ученые рассчитывают, что они помогут в её регенерации [17].

В Республике Беларусь на начало 2018 года всего выполнено 3015 пересадок почек, 518 – печени, 280 – сердца, 9 – лёгких, а также пересажен один комплекс «сердце + легкие», 2 комплекса «сердце + почка», 20 – «поджелудочная железа + почка», сделано 10 операций по совместной трансплантации печени и почек [18]. Эти данные ещё раз подтверждают, что развитие трансплантологии в Беларуси не стоит на месте, и у нашей страны есть возможность в ближайшее время войти в двадцатку сильнейших государств в области трансплантации органов и тканей.

Как видно из всего вышесказанного, успехи трансплантологии неразрывно связаны с уровнем органного донорства в стране, а дефицит органов является главной проблемой для всех без исключения государств. Именно на увеличение количества доноров направлены все существующие программы трансплантации.

Проблема дефицита донорских органов

В нашей стране, как и в Австрии, Бельгии, Дании, Испании, России, используется схе-

ма, предусматривающая донорство «по умолчанию» (презумпция согласия); в Великобритании, Украине, США, напротив, доноры обязаны заблаговременно заполнить соответствующие документы. Во многих государствах существуют общественные компьютеризированные программы и схемы, направленные на стимулирование людей к выражению осознанного желания стать донорами органов после смерти (регистрация в реестре доноров).

В одних странах (например, в Австрии), жёсткая презумпция согласия, то есть право отказаться от посмертного забора органов имеет только сам гражданин при жизни или его законные представители с регистрацией такого отказа в общем регистре. В других странах (Беларусь, Бельгия, Россия) право на отказ от донорства органов предоставляется также близким родственникам потенциального донора, причём они могут реализовать это право в любой момент до начала операции по забору органов. Как показывает практика, в любом случае данная модель донорства является более эффективной в плане обеспечения донорскими органами по сравнению с презумпцией несогласия. Поэтому всё больше государств переходят именно на этот вариант донорства.

Так, летом 2018 г. Национальный конгресс Аргентины принял новый закон о донорстве органов, устанавливающий презумпцию согласия. Отныне все совершеннолетние граждане Аргентины рассматриваются в качестве потенциальных доноров, если они не запретили забор органов в завещании. Закон назван именем Хустины Ло Кане, 12-летней девочки, скончавшейся из-за того, что ей не была сделана пересадка сердца. Раньше для получения органа для трансплантации требовались либо выраженная в завещании воля донора, либо согласие его родственников после смерти [19].

В Российской Федерации, где уже имеется презумпция согласия, на данный момент на рассмотрении находится законопроект, предусматривающий возможность осознанного волеизъявления граждан в пользу посмертного донорства при получении или обновлении водительского удостоверения. Такая практика уже нашла широкое применение в мире. Аналогичное предложение недавно озвучили в правительстве Литвы. В конце февраля 2018 года министр здравоохранения страны Аурелиус Верига предложил, чтобы граждане при выдаче им удостоверений личности давали своё согласие на донорство органов или отказывались от этого.

Парламент Кипра ещё в мае прошлого года принял закон о посмертном донорстве, согласно которому получающим водительские права жителям острова нужно сделать выбор, дают они разрешение на использование своих органов в случае смерти или нет [20].

В Иране принята модель коммерческого донорства, где любой желающий гражданин этой страны за вознаграждение может стать донором почки, что позволяет достичь практически нулевых листов ожидания по почечной пересадке. Идея платного донорства, лежащая в основе этой модели, имеет крайне дискуссионный характер со стороны морально-этических норм и не поддерживается в остальных странах мира. В подавляющем большинстве стран принята безвозмездная форма участия в донорстве органов [21].

В странах с высокой активностью трансплантации трупных органов (например, Испания, Франция, Бельгия) имеются не только технические условия для проведения трансплантации, но и расширенный штат лиц, участвующих в решении организационно-финансовых вопросов в процессе трансплантации органов (координаторы по трансплантологии и т. д.). Успешные образовательные программы, в частности Европейская образовательная программа по вопросам донорства в госпитальном звене (EDHER-программа), позволяют реаниматологам получать всю информацию о необходимости донорства, а также представляют алгоритмы для общения с членами семьи донора. Также в этих странах налажено непрерывное профессиональное обучение трансплантационных координаторов и активное взаимодействие специалистов трансплантологии с масс-медиа с целью поддержания позитивного отношения общества к донорству. На трансплантационных координаторов возлагается обязанность приведения всех процедур в соответствие с существующим законодательством, а также уменьшение активности общественной критики [22].

Отчёт о результатах социологического исследования «Трансплантация (пересадка) органов умерших пациентов без их прижизненного согласия или согласия их близких родственников», проведенного в России в 2017 году, наглядно демонстрирует отношение общества к посмертному донорству и трансплантации органов. Так, 62,3% опрошенных ничего не знает о том, что для изъятия органов не нужно их прижизненное согласие или согласие их родственников.

Однако гипотеза о том, что информированность людей о возможности прижизненного отказа от изъятия органов приведёт к массовым отказам, не нашла своего подтверждения.

41,3% (т. е. двое из пяти человек) выразило готовность пожертвовать свои органы в случае смерти. При этом основной мотив такого волеизъявления – желание помочь другому человеку, спасти жизнь нуждающемуся в пересадке органов. Людей, не имеющих собственной позиции по поставленному вопросу и затруднившихся с ответом, оказалось 28,3%, а 30,4% опрошенных заявило, что не дало бы согласие на изъятие своих органов. Основная причина нежелания стать донором органов заключается в опасении респондентов, что врачи могут умышленно довести их до смерти, чтобы изъять их органы (74,6%). Таким образом, нежелание третьей части общества (30,4%) отдавать свои органы для трансплантации обусловлено не столько личными, в том числе религиозными, убеждениями (таковых не более 24,9%), сколько преимущественно недоверием к врачам и к системе здравоохранения в целом [23].

Важность такого фактора, как общественное мнение, демонстрируют также данные опросов [24] о готовности населения к завещанию органов после смерти граждан 30 стран Европы, опубликованные в 2010 году. В среднем по европейским странам чуть более половины населения не исключала для себя возможности завещать свои органы в случае смерти (55%). Наименее благосклонное общественное мнение выразили жители 7 государств – России (46%), Болгарии (42%), Австрии (39%), Турции (42%), Румынии (31%), Македонии (26%) и Латвии (25%). Именно эти страны и характеризовались на тот момент наименьшей фактической донорской активностью [25].

Все вышесказанное подчёркивает необходимость проведения широкого информирования населения по данному вопросу с целью устранения социального напряжения в обществе [26]. Причём немаловажным является то, какие источники информации будут использованы для этого. Жители России, к примеру, предпочли бы получать информацию о донорстве органов и трансплантации от руководителей Министерства здравоохранения (41%) и известных медицинских деятелей (39%), а ориентироваться на мнение деятелей церкви и школы хотят всего 8 и 4% соответственно [27].

С другой стороны, социологические исследования, проведённые в различных странах, показывают, что просто желание людей пожертвовать свои органы после смерти лишь косвенно влияет на уровень донорства в стране, так как не приводит к массовой активности населения в этом направлении. Для создания эффективной системы донорства необходима отлаженная работа профессиональной службы по координации вопросов донорства и трансплантации.

Трансплантация органов и тканей представляет собой не просто высокотехнологическое вмешательство в организм пациента. Она подразумевает сложнейшую процедуру получения пересаживаемых в тело реципиента органов от живого или умершего донора, заготовки, переработки и хранения донорского материала, которая регламентируется в большинстве стран мира специальным законодательством о трансплантации и соответствующими подзаконными актами [28]. Это неизбежно влечёт за собой ряд проблем, касающихся правового регулирования взаимоотношений в этой сфере.

Правовые аспекты донорства и трансплантации

Несмотря на все имеющиеся достижения трансплантологии как области медицины, всё ещё дискуссионным остаётся вопрос об оптимальной правовой модели донорства органов. До сих пор ещё не выработана единая концепция относительно того, какой подход к изъятию органов после смерти в наибольшей степени гарантирует защиту прав и законных интересов донора.

В государствах, где действует презумпция согласия, разрешено изъятие органов и тканей из тела умершего для трансплантации (и в ряде стран – для анатомического изучения либо в научных целях) в случае, если он при жизни не выразил запрет на забор своих органов [29]. Сторонники презумпции согласия как наиболее эффективной модели в плане обеспечения донорскими органами ссылаются на то, что каждому человеку при жизни даётся возможность выразить своё согласие на забор органов после смерти, зафиксировав его в регистре отказов. Кроме того, в большинстве стран, использующих презумпцию согласия, даже после смерти человека его близкие родственники имеют право отказаться от изъятия у него органов, что обеспечивает дополнительную гарантию прав потенциального донора.

В соответствии с презумпцией несогласия забор трансплантатов допускается лишь в случае, если донором при жизни было высказано согласие на подобное изъятие (в некоторых случаях такое согласие может быть дано родственниками умершего) [30]. Приверженцы презумпции несогласия считают, что «только обладатель права является тем субъектом, который может на законных основаниях принимать решение об использовании его тела в научных, медицинских целях, в трансплантации» [31]. М.В. Залесская также считает, что система испрошенного согласия, хотя и не является абсолютно безупречным решением, всё же в большей степени способна защитить достоинство, а также права и законные интересы человека после смерти, поскольку она позволяет человеку распоряжаться своим телом в будущем времени и не связана с состоянием его здоровья в момент принятия решения [32]. Несмотря на продолжающиеся дискуссии, в большинстве стран мира принята презумпция согласия, которая показала свою высокую эффективность и позволила многим странам выйти на высокие показатели по уровню органного донорства.

Различаются также и подходы к правовой оценке органов и тканей человека. Одни учёные считают, что они должны рассматриваться как вещи, другие – как особые объекты права, третьи – как телесные элементы здоровья, имеющие право на неприкосновенность [33]. В связи с этим в последнее время значительное внимание в правовой науке уделяется концепции соматических прав человека (от греч. soma – тело), которые выражаются в предоставлении человеку возможности распоряжаться своим телом, включая право на эвтаназию, смену пола, стерилизацию, производство аборта и некоторые другие. Эта концепция находит своё отражение и применительно к трансплантологии, где главным и специфическим объектом правоотношений между субъектами являются органы и ткани человеческого организма.

Так, Е.М. Нестерова, говоря о соматических правах, во главу угла ставит «тело человека, выступающее объектом права собственности и имеющее в большинстве случаев денежно-стоимостное выражение» [34]. Данная точка зрения подвергается справедливой критике со стороны некоторых учёных (С.И. Ивентьев, Д.С. Донцов), которые утверждают, что теория соматических прав человека по сути санкционирует торговлю органами и тканями человека, что противоречит нормам международного права.

С позиций социологии и философии человек всегда рассматривался не просто как биологический вид, а как уникальный организм, обладающий интеллектом, сознанием и собственным мировоззрением. Поэтому есть серьёзные опасения, что признание института соматических прав индивида повлечёт за собой восприятие последнего как совокупность органов и тканей, а соответственно, даст возможность человеку как владельцу и собственнику распоряжаться своими органами в соответствии с гражданским законодательством [16]. Как бы там ни было, на сегодняшний день практически во всех странах, за редким исключением, на законодательном уровне запрещены любые возмездные сделки, а также реклама, порождающая спрос или коммерческое предложение в отношении донорских органов.

В некоторых государствах, включая Беларусь, если донорский орган не может быть пересажен ни одному из реципиентов-жителей страны, он может быть пересажен иностранцу на коммерческой основе. Однако в этом случае речь идёт об оплате операции трансплантации как медицинской услуги, которая предполагает работу хирургов, расходы на медикаменты и др., а не о покупке донорского органа [35].

В настоящее время также широко обсуждается возможность клонирования человеческих органов с целью их дальнейшего использования для трансплантации. Некоторые авторы считают это перспективным направлением, которое поможет в будущем ликвидировать такие проблемы трансплантологии, как нехватка донорских органов, наличие нелегального рынка трансплантатов, огромные очереди в «листе ожидания», отторжение донорского материала [36]. Однако данные технологии вызывают массу вопросов этического характера, а из-за своей высокой стоимости и сложности не могут пока массово использоваться в медицине.

Заключение

Развитие трансплантологии напрямую зависит от уровня органного донорства, поэтому наилучшие результаты по трансплантационной активности демонстрируют страны, сумевшие организовать эффективную систему трансплантационной координации.

Для результативной работы службы трансплантационной координации и обеспечения населения донорами необходим комплексный подход, включающий:

– работу по информированию населения и изменению общественного мнения в пользу посмертного донорства с широким привлечением СМИ, организаторов здравоохранения и известных деятелей в области медицины;

– расширение сети трансплантационных координаторов и организацию непрерывного их обучения с целью подготовки высококвалифицированных специалистов в данной сфере;

– жёсткое правовое регулирование данного направления деятельности, особенно вопросов донорства и трансплантационной координации, что позволит защитить права и законные интересы как граждан после их смерти, так и медицинских работников, задействованных в осуществлении различных этапов процесса трансплантации органов.

Наиболее эффективной, на наш взгляд, является модель донорства, основанная на презумпции согласия и исключающая свободное распоряжение человеком своими органами, а соответственно, и любые возмездные сделки в отношении донорских органов.

Литература

1. Каабак, М. М. Применение мофетинил-микофенолата у реципиентов аллогенных почек в различные сроки после трансплантации / М. М. Каабак, В. А. Горайнов, О. А. Молчанова // Нефрология и диализ. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 52–57.
2. Laparoscopic live donor nephrectomy: a comparison with the conventional open approach / S. L. Brown [et al.] // J. Urol. – 2001 Mar. – Vol. 165, N 3. – P. 766–769.
3. The role of economies of scale in the cost of dialysis across the world: a macroeconomic perspective / A. N. Karopadi [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2014 Apr. – Vol. 29, N 4. – P. 885–892.
4. Готьё, С. В. Инновации в трансплантологии: развитие программы трансплантации сердца в Российской Федерации / С. В. Готьё // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, № 3S. – С. 61–68.
5. Ерманов, Е. Ж. Трансплантация донорской почки в Республике Казахстан / Е. Ж. Ерманов // Вестн. хирургии Казахстана. – 2011. – № 4. – С. 54–56.
6. International Figures On Organ Donation And Transplantation Activity. Year 2016 // Newsletter Transplant. – 2017. – Vol. 22. – P. 3–36.
7. International Figures On Organ Donation And Transplantation Activity. Year 2012 // Newsletter Transplant. – 2013 Sep. – Vol. 18, N 1. – P. 3–32.
8. Арингазина, А. М. Современные подходы к реализации донорских программ в трансплантологии / А. М. Арингазина, М. Ш. Курмангузина // Клин. медицина Казахстана. – 2014. – № 2. – С. 14–20.
9. Логинов, И. В. Значение организационных факторов в преодолении дефицита донорских органов / И. В. Логинов, Н. В. Кечаева, О. Н. Резник // Вестн. трансплантологии и ис-

- куствен. органов. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 100–107.
10. Elizalde, J. Coordination and donation / J. Elizalde, M. Lorente // An. Sist. Sanit. Navar. – 2006. – Vol. 29, suppl. 2. – P. 35–43.
11. Organ transplantation in Austria / W. Blaicher [et al.] // Ann. Transplant. – 1996. – Vol. 1, N 3. – P. 41–44.
12. О некоторых вопросах организации забора органов человека для трансплантации [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 7 июня 2005 г., № 311 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2018.
13. Василевич, Д. Г. Трансплантация органов и тканей человека как средство возвращения его к активной жизни [Электронный ресурс] / Д. Г. Василевич // Проблемы обеспечения прав инвалидов и иных лиц, нуждающихся в дополнительной социальной защите : сб. материалов круглого стола, 26 дек. 2017 г., Минск. – Минск : БГУ, 2018. – С. 29–39. – Режим доступа: <http://elib.bsu.by/handle/123456789/193001>. – Дата доступа: 31.07.2018.
14. Мартынов, А. В. Правовые и организационные вопросы трансплантационного туризма в современной системе здравоохранения: российский и международный опыт / А. В. Мартынов, М. Д. Прилуков // Мед. право. – 2014. – № 4. – С. 38–44.
15. Достижения трансплантологии в Украине и в мире [Электронный ресурс] // Ассоциация «Банков пуповинной крови, других тканей и клеток человека» : [сайт]. – Режим доступа: URL: <http://stemcellbank.org.ua/dostizheniya-transplantologii-v-ukraine-i-v-mire/>. – Дата доступа: 30.07.2018.
16. Баумова, Ж. С. Некоторые проблемы правового регулирования трансплантации органов и тканей человека / Ж. С. Баумова // Юрид. наука. – 2017. – № 4. – С. 67–70.
17. Василевич, Д. Г. Трансплантация органов и тканей человека / Д. Г. Василевич // Вестн. Полоц. гос. ун-та. Сер. Д, Эконом. и юрид. науки. – 2017. – № 13. – С. 105–113.
18. Костюкевич, Н. «На третьи сутки уже ходила». В Беларуси впервые пересадили легкие пациентке с муковисцидозом [Электронный ресурс] / Н. Костюкевич // Новости tut.by. – Режим доступа: URL: <https://news.tut.by/society/576615.html>. – Дата доступа: 29.07.2018.
19. Смирнов, Ю. «Закон Хустины»: презумпция согласия на донорство органов [Электронный ресурс] / Ю. Смирнов // EURONEWS. – Режим доступа: URL: <http://ru.euronews.com/2018/07/05/argentina-organ-donation>. – Дата доступа: 29.07.2018.
20. Тищенко, М. Права на помощь: согласие граждан на посмертное донорство органов предлагают указывать в водительском удостоверении [Электронный ресурс] / М. Тищенко, А. Лушникова // RT : [сайт]. – Режим доступа: URL: <https://russian.rt.com/russia/article/492425-posmertnoe-donorstvo-voditelskoe-udostoverenie>. – Дата доступа: 30.07.2018.
21. Донорство органов в мире и Российской Федерации. Состояние проблемы сегодня / Г. Н. Шестакова [и др.] // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. – 2015. – № 3. – С. 27–32.
22. Трансплантация почки [Электронный ресурс] / Т. Kalble [et al.]. – [Б. м.] : Европейская ассоциация урологов, 2011. – 98 с. – Режим доступа: https://uroweb.org/wp-content/uploads/20_Transplantation.pdf. – Дата доступа: 01.08.2018.
23. Беляев, С. И. Отчёт о результатах социологического исследования «Трансплантация (пересадка) органов умерших пациентов без их прижизненного согласия или согласия их близких родственников» [Электронный ресурс] / С. И. Беляев. – 2017. – Режим доступа: <http://sutyajnik.ru/documents/5030.pdf>. – Дата доступа: 15.07.2018.
24. Organ donation and transplantation [Electronic resource] : Conducted by TNS Opinion & Social at the request of Directorate General Health and Consumers : Survey coordinated by Directorate General Communication. – Brussels, 2010. – 51 p. – Mode of access: http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_333a_en.pdf. – Date of access: 14.07.2018.
25. International Figures On Organ Donation And Transplantation Activity. Year 2012 // Newsletter Transplant. – 2013 Sep. – Vol. 18, N 1. – P. 3–32.
26. Опыт трансплантации донорской почки в Республике Казахстан / Э. Ш. Султанов [и др.] // Вестн. КазНМУ. – 2012. – № 2. – С. 228–229.
27. Караева, О. Донорство органов: проблемы и перспективы развития в России [Электронный ресурс] / О. Караева. – М., 2013. – 72 с. – Режим доступа: http://www.levada.ru/sites/default/files/otchet_donorstvo_organov_v_rossii_levada-centr.pdf. – Дата доступа: 28.07.2018.
28. Галеева, Г. Р. Общая характеристика возникновения и обострения проблемы незаконного транснационального оборота органов человеческого тела / Г. Р. Галеева // Вестн. Волж. ун-та им. В.Н. Татищева. – 2016. – Т. 1, № 2. – С. 70–77.
29. Козлова, А. А. Роль международно-правовых норм в формировании законодательства, регулирующего вопросы трансплантации и донорства в России и за рубежом / А. А. Козлова // Юрист-Правовед. – 2017. – № 1. – С. 25–29.
30. Масляков, В. В. Нерешённые правовые вопросы трансплантологии / В. В. Масляков, Н. Н. Портенко // Здравоохранение Рос. Федерации. – 2016. – Т. 60, № 4. – С. 207–209.
31. Аполинская, Н. В. Вновь к вопросу о посмертном донорстве органов, тканей человека / Н. В. Аполинская // Сибир. юрид. вестн. – 2007. – № 3. – С. 21–24.
32. Залеская, М. В. О проблеме презумпции согласия на посмертное изъятие органов в целях донорства / М. В. Залеская // Гражданин и право. – 2003. – № 6. – С. 3–13.
33. Каримова, Ю. В. Правовые проблемы трансплантологии / Ю. В. Каримова, Д. В. Савицкая // Тихоокеан. мед. журн. – 2015. – № 3. – С. 75–79.
34. Нестерова, Е. М. Понятие и юридико-социальная сущность соматических прав человека / Е. М. Нестерова // Соц.-эконом. явления и процессы. – 2011. – № 7. – С. 222–226.
35. Ляуш, Л. Б. Медицинские и биоэтические вопросы организации трансплантологической помощи в России / Л. Б. Ляуш // Вестн. Чуваш. ун-та. – 2014. – № 2. – С. 291–300.
36. Гашина, Н. Н. Трансплантация органов и тканей человека: понятие и сущность содержания / Н. Н. Гашина, О. В. Зайцева // Вестн. гос. и муницип. управления. – 2014. – № 3. – С. 47–54.

Поступила 02.08.2018 г.
Принята в печать 25.09.2018 г.

References

1. Kaabak MM, Goryaynov VA, Molchanova OA. Application mofetil-mycophenolate in recipients of allogeneic kidneys in different periods after transplantation. *Nefrologiia Dializ*. 2001;3(1):52-7. (In Russ.)
2. Brown SL, Biehl TR, Rawlins MC, Hefty TR. Laparoscopic live donor nephrectomy: a comparison with the conventional open approach. *J Urol*. 2001 Mar;165(3):766-9.
3. Karopadi AN, Mason G, Rettore E, Ronco C. The role of economies of scale in the cost of dialysis across the world: a macroeconomic perspective. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Apr;29(4):885-92. doi: 10.1093/ndt/gft528
4. Got'e SV. Innovations in transplantation: development of heart transplantation program in the Russian Federation. *Patologiya Krovoobrashcheniya Kardiokirurgiya*. 2017;21(3S):61-8. (In Russ.)
5. Ermanov EZh. Donor kidney transplantation in the Republic of Kazakhstan. *Vestn Khirurgii Kazakhstana*. 2011;(4):54-6. (In Russ.)
6. International Figures On Organ Donation And Transplantation Activity. Year 2016. *Newsletter Transplant*. 2017;22:3-36.
7. International Figures On Organ Donation And Transplantation Activity. Year 2012. *Newsletter Transplant*. 2013 Sep;18(1):3-32.
8. Aringazina AM, Kurmanguzhina MSh. Modern approaches to the implementation of donor programs in transplantation. *Klin Meditsina Kazakhstana*. 2014;(2):14-20. (In Russ.)
9. Loginov IV, Kechaeva NV, Reznik ON. The importance of organizational factors in overcoming the deficit of donor organs. *Vestn Transplantologii Iskusstven Organov*. 2011;13(1):100-7. (In Russ.)
10. Elizalde J, Lorente M. Coordination and donation. *An Sist Sanit Navar*. 2006;29 Suppl 2:35-43.
11. Blaicher W, Pokorny H, Rockenschaub S, Puhalla H, Mühlbacher F. Organ transplantation in Austria. *Ann Transplant*. 1996;1(3):41-4.
12. About some questions of the organization of the fence of human organs for transplantation [Elektronnyi resurs]: prikaz M-va zdravookhraneniya Resp Belarus', 7 iyunia 2005 g, № 311. V: OOO «Professional'nye pravovye sistemy». *Biznes-info. Analiticheskaya pravovaya sistema*. Minsk, RB; 2018. (In Russ.)
13. Vasilevich DG. Transplantation of human organs and tissues as a means of his return to active life [Elektronnyi resurs]. V: Problemy obespecheniya prav invalidov i inyykh lits, nuzhdaiushchikhsia v dopolnitel'noi sotsial'noi zashchite: sb materialov kruglogo stola, 26 dek 2017 g, Minsk. Minsk, RB: BGU; 2018. P. 29-39. Rezhim dostupa: <http://elibr.bsu.by/handle/123456789/193001>. Data dostupa: 31.07.2018. (In Russ.)
14. Martynov AV, Prilukov MD. Legal and organizational issues of transplant tourism in the modern health care system: Russian and international experience. *Med Pravo*. 2014;(4):38-44. (In Russ.)
15. Achievements of Transplantology in Ukraine and in the world [Elektronnyi resurs]. V: Assotsiatsiya «Bankov pupovinnoi krovi, drugikh tkanei i kletok cheloveka: [sait]. Rezhim dostupa: URL: <http://stemcellbank.org.ua/dostizheniya-transplantologii-v-ukraine-i-v-mire/>. Data dostupa: 30.07.2018. (In Russ.)
16. Baumova ZhS. Some problems of legal regulation of human organ and tissue transplantation. *Iurid Nauka*. 2017;(4):67-70. (In Russ.)
17. Vasilevich DG. Transplantation of human organs and tissues. *Vestn Polots Gos Un-ta Ser D Ekonom Iurid Nauki*. 2017;(13):105-13. (In Russ.)
18. Kostyukovich N. «On the third day already went». In Belarus for the first time transplanted lungs to a patient with cystic fibrosis [Elektronnyi resurs]. V: Novosti tut.by. Rezhim dostupa: URL: <https://news.tut.by/society/576615.html>. Data dostupa: 29.07.2018. (In Russ.)
19. Smirnov Yu. «Law of Hustina»: presumption of consent to organ donation [Elektronnyi resurs]. V: EURONEWS. Rezhim dostupa: URL: <http://ru.euronews.com/2018/07/05/argentina-organ-donation>. Data dostupa: 29.07.2018. (In Russ.)
20. Tishchenko M, Lushnikova A. The right to help: the consent of citizens to posthumous organ donation is offered to indicate in the driver's license [Elektronnyi resurs]. V: RT: [sait]. Rezhim dostupa: URL: <https://russian.rt.com/russia/article/492425-posmertnoe-donorstvo-voditelskoe-udostoverenie>. Data dostupa: 30.07.2018. (In Russ.)
21. Shestakova GN, Lysak MM, Darvin VV, Krasnov EA, Kolesnikov SD. Organ donation in the world and the Russian Federation. State of the problem today. *Zdravookhranenie Iugry: opyt i innovatsii*. 2015;(3):27-32. (In Russ.)
22. Kalble T, Alcaraz A, Budde K, Humke U, Karam G, Lucan M, et al. Kidney transplantation [Elektronnyi resurs]. [B. m.]: Evropeiskaya assotsiatsiya urologov; 2011. 98 r. Rezhim dostupa: https://uroweb.org/wp-content/uploads/20_Transplantation.pdf. Data dostupa: 01.08.2018. (In Russ.)
23. Belyaev SI. Report on the results of sociological research «Transplantation (transplantation) of organs of deceased patients without their lifetime consent or the consent of their close relatives» [Elektronnyi resurs]. 2017. Rezhim dostupa: <http://sutyajnik.ru/documents/5030.pdf>. Data dostupa: 15.07.2018. (In Russ.)
24. Organ donation and transplantation [Electronic resource]: Conducted by TNS Opinion & Social at the request of Directorate General Health and Consumers : Survey coordinated by Directorate General Communication. Brussels; 2010. 51 p. Mode of access: http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_333a_en.pdf. Date of access: 14.07.2018.
25. International Figures On Organ Donation And Transplantation Activity. Year 2012. *Newsletter Transplant*. 2013 Sep;18(1):3-32.
26. Sultanov ESh, Zaynalov AK, Basueva EG, Orazgaliev TB, Sanatov SS, Batirova DSh, i dr. Experience of donor kidney transplantation in the Republic of Kazakhstan. *Vestn KazNMU*. 2012;(2):228-9. (In Russ.)
27. Karaeva O. Organ donation: problems and prospects of development in Russia [Elektronnyi resurs]. Moscow, RF; 2013. 72 p. Rezhim dostupa: http://www.levada.ru/sites/default/files/otchet_donorstvo_organov_v_rossii_levada-centr.pdf. Data dostupa: 28.07.2018. (In Russ.)
28. Galeeva GR. General characteristics of the emergence and exacerbation of the problem of illegal transnational trafficking in human organs. *Vestn Volzh Un-ta im VN Tatishcheva*. 2016;1(2):70-7. (In Russ.)
29. Kozlova AA. The role of international legal norms in the formation of legislation regulating transplantation and donation in Russia and abroad. *Iurist"-Pravoved*. 2017;(1):25-9. (In Russ.)

30. Maslyakov VV, Portenko NN. Unresolved legal issues in transplantation. *Zdravookhranenie Ros Federatsii*. 2016;60(4):207-9. (In Russ.)
31. Apolinskaya NV. Again on the issue of posthumous organ and tissue donation. *Sibir Iurid Vestn*. 2007;(3):21-4. (In Russ.)
32. Zalesskaya MV. On the issue of presumed consent to post-mortem removal of organs for the purposes of organ donation. *Grazhdanin Pravo*. 2003;(6):3-13. (In Russ.)
33. Karimova YuV, Savitskaya DV. Legal problems of transplantation. *Tikhookean Med Zhurn*. 2015;(3):75-9. (In Russ.)
34. Nesterova EM. Concept and legal and social essence of somatic human rights. 2011;(7):222-6. (In Russ.)
35. Lyaush LB. Medical and bioethical issues of organization of transplant care in Russia. *Vestn Chuvash Un-ta*. 2014;(2):291-300. (In Russ.)
36. Gashina NN, Zaytseva OV. Transplantation of human organs and tissues: the concept and essence of the content. *Vestn Gos Munitsip Upravleniia*. 2014;(3):47-54. (In Russ.)

Submitted 02.08.2018

Accepted 25.09.2018

Сведения об авторах:

Щастный А.Т. – д.м.н., профессор, ректор Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета,

ORCID iD 0000-0003-2796-4240;

Михневич Е.В. – ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID iD 0000-0001-8591-7376.

Information about authors:

Shchastniy A.T. – Doctor of Medical Sciences, professor, rector of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID iD 0000-0003-2796-4240;

Mikhnevich E.V. – lecturer of the Chair of Public Health & Health Service with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID iD 0000-0001-8591-7376.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и ПК. E-mail: kouzik.cat@gmail.com – Михневич Екатерина Викторовна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Public Health & Health Service with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: kouzik.cat@gmail.com – Ekaterina V. Mikhnevich.

СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В МЕТАБОЛИЗМЕ И ТРАНСПОРТЕ ЛИПИДОВ

**СОБОЛЕВСКАЯ И.С., МЯДЕЛЕЦ О.Д., СЕМЁНОВ В.М., ЗЫКОВА О.С.,
СОБОЛЕВСКИЙ С.Л., ПАШИНСКАЯ Е.С.**

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №5. – С. 17-27.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF SOME GENES INVOLVED IN LIPID METABOLISM AND TRANSPORT

SOBOLEVSKAYA I.S., MYADELETS O.D., SEMENOV V.M., ZYKOVA O.S., SOBOLEVSKIY S.L., PASHINSKAYA E.S.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(5):17-27.

Резюме.

Изучение генетических аспектов регуляции метаболизма липидов на современном этапе приобретает особую значимость. Для разработки полного дифференцированного подхода к оценке инициации и прогрессирования нарушений метаболических процессов необходимо применять молекулярно-генетические маркеры, которые позволяют более точно поставить диагноз, а также проконтролировать эффективность проводимого лечения. В этом плане изучение генов, участвующих в метаболизме липидов, в комплексе с биохимическими и структурно-функциональными данными позволит установить риск развития нарушений жирового метаболизма в общем покрове, а также ляжет в основу предиктивной медицины и поможет реализовать дифференциальные профилактические подходы, осуществить целенаправленную диагностику, профилактику и лечение патологий с учетом индивидуальных особенностей.

Целью данной статьи являлось обобщение и систематизация материалов изучения генетических аспектов регуляции метаболизма липидов на современном этапе для дальнейшего использования их в оригинальном исследовании.

Ключевые слова: ген, экспрессия, белок, клетка, обмен липидов, человек.

Abstract.

The study of the genetic aspects of the regulation of lipid metabolism at the present time acquires special significance. To develop a complete differentiated approach in assessing the initiation and progression of metabolic processes disorders, it is necessary to use molecular-genetic markers that allow to make a more accurate diagnosis and also to control the efficacy of the provided treatment. In this respect, the study of genes involved in the metabolism of lipids, combined with biochemical and structural-functional data, will enable the determination of risk of fat metabolism disturbances development in the skin, and will form the basis of predictive medicine and help to implement differential preventive approaches, carry out targeted diagnosing, prevention and treatment of pathologies, taking into account individual peculiarities. The purpose of this article was to generalize and systematize the materials of studying the genetic aspects of lipid metabolism regulation at the present stage for their further use in the original study.

Key words: gene, expression, protein, cell, lipid metabolism, human being.

Известно, что липиды в организме имеют огромное значение. Они входят в состав матрицы клеточных мембран, принимают участие в адаптационных и иммунологических реакциях, обеспечивают теплоизоляцию, а также являются необходимым компонентом для синтеза гормонов и некоторых других веществ [1]. Концепция адаптационной роли липидов была предложена еще в 1981 году Е.М. Крепсом. Согласно ей, компенсаторно-приспособительные процессы в организме сопровождаются изменением метаболизма липидов, свидетельством чего являются качественные и количественные изменения фракций липопротеинов и аполипопротеинов сыворотки крови и клеточных мембран. Однако, как отмечают отдельные исследователи, в некоторых случаях при влиянии особых факторов внешней среды показатели липидного обмена в сыворотке крови остаются нормальными [1]. При этом изменение концентрации этих веществ в сыворотке, тканях и органах является фактором риска возникновения многих патологий [2]. Было установлено, что уровень липидов находится под постоянным контролем определенных генетических и экологических факторов, которые регулярно взаимодействуют между собой. Так, гены-кандидаты, которые непосредственно участвуют в метаболизме липидов, играют важную физиологическую роль в регуляции количества холестерина, триацилглицеролов, фосфолипидов и свободных жирных кислот.

Изменения в экспрессии этих генов влияют на процессы формирования адаптации организма к неблагоприятным факторам внешней среды, формирование фенотипических признаков, а также могут быть причиной возникновения того или иного заболевания [1]. При этом фенотипические проявления любых генетических изменений могут возникнуть при наличии провоцирующего фактора [3]. В этом плане важную роль имеют рекомендации по ограничению воздействия вредных факторов окружающей среды на организм человека и животных, основанные на изучении генов, ответственных за метаболизм липидов [1, 2, 4].

Таким образом, изучение генетических аспектов регуляции метаболизма липидов на современном этапе приобретает особую значимость. При этом важное значение имеет также выявление связи между экспрессией определенных генов и показателями липидного спектра. Это, в свою очередь, позволит установить риск развития нарушений жирового метаболизма, а

также ляжет в основу предиктивной медицины и поможет реализовать дифференциальные профилактические подходы, осуществить целенаправленную диагностику, профилактику и лечение этих патологий с учетом индивидуальных особенностей.

В своей работе мы рассмотрим наиболее важные, на наш взгляд, гены-кандидаты липидного обмена: семейство FABP, CETP, LPL и LEP

Гены семейства FABP

Обмен жирных кислот представляет собой сложный и динамичный процесс, который влияет на многие аспекты жизнедеятельности клеток в частности и организма в целом. Жирные кислоты используются в качестве источника энергии, а также для регуляции метаболизма через ферментативные и транскрипционные сети [5]. Кроме того, эти субстраты могут вызывать ответные реакции на стресс путем активации множества киназ, таких как ингибитор каппа-киназы (IKK) и C-JUN NH2-концевой киназы (JNK) [6,7]. Жирные кислоты могут также метаболизироваться в биологически активные про- и противовоспалительные медиаторы, называемые эйкозаноидами [7].

FABP (fatty acid-binding protein) представляют собой семейство транспортных белков, участвующих в переносе жирных кислот и некоторых других липофильных веществ [8].

Семейство генов FABP экспрессируется во всех тканях и органах, которые обладают высокой активностью метаболизма жирных кислот. На сегодняшний день идентифицировано 16 изоформ белок-кодирующих генов FABP. Однако только 9 вариантов встречаются у человека (L-FABP (1, печеночный), I-FABP (2, кишечный), H-FABP (3, сердечный), A-FABP (4, адипоцитарный), E-FABP (5, эпидермальный), II-FABP (6, селезеночный), B-FABP (7, мозговой), M-FABP (8, миелиновый) и T-FABP (9, тестикулярный)). Эти изоформы получили свои названия от того органа, в котором они преобладают или впервые были идентифицированы. При этом профили их экспрессии не являются уникальными для конкретного места [7].

Общая структура генов FABP высоко консервативна и состоит из четырех экзонов, разделенных тремя интронами [9, 10]. Их положение одинаково для всех FABP, но длина интрона является уникальной для каждой изоформы, тогда как размер экзонов остается постоянным (23-24

аминокислоты по экзону 1; 57-58 аминокислот по экзону 2, 34-36 аминокислоты по экзону 3 и 16-17 аминокислот по экзону 4) [9].

Хромосомные отображения FABP показывают дисперсию и синтению. Так, FABP1-3, 6 и 7 располагаются у человека на отдельных локусах хромосом (соответственно, 2p11, 4q28-q31, 1p33-p31, 5q23-Q35 и 6q22-q23), в то время как гены FABP4, 5, 8 и 9 совместно локализируются на хромосоме 8q21. Более детальный анализ каждой хромосомы, содержащей эти гены, показывает кластеризацию в пределах 300000 пар оснований этой области [9].

Белки FABP экспрессируются повсеместно, но они различаются по стехиометрии, а также сродством и специфичностью по отношению к лигандам [10]. Выражение этих белков в конкретном типе клеток, по-видимому, отражает их способность к метаболизму липидов. Так, например, в гепатоцитах, адипоцитах и кардиомиоцитах, где жирные кислоты являются основными субстратами для биосинтеза липидов, соответствующий FABP составляет от 1% до 5% от всех растворенных в гиалоплазме белков [11]. Увеличение жирных кислот приводит к заметному возрастанию экспрессии FABP в большинстве типов клеток [8].

Установлено, что белки FABP в клетках выполняют разнообразные функции. Их присутствие имеет значение в процессах связывания гидрофобных молекул и уменьшения детергентных свойства больших концентраций жирных кислот. Кроме того, FABP способствуют транспортировке этих субстратов в различные отделы клеток для их хранения и окисления. Эти белки участвуют в синтезе биологических мембран, а также в сигнализации и активации ядерных рецепторов. Было доказано, что FABP могут ориентировать жирные кислоты на ядерные факторы транскрипции PPAR (PPAR- α , PPAR- δ и PPAR- γ). Так, через активацию жирных кислот или других гидрофобных агонистов гены FABP1, FABP3, FABP4 и FABP5 регулируются с помощью PPAR [12, 13]. Экспериментально было установлено, что L-FABP является своеобразным коактиватором PPAR- α -опосредованной регуляции генов [12]. Аналогичным образом E-FABP взаимодействует с PPAR- δ , а A-FABP с PPAR- γ [12]. Кроме того, белки FABP выполняют антиоксидантную функцию за счет связывания эйкозаноидов, окисленных производных полиненасыщенных жирных кислот [13].

Ген FABP1 (L-FABP) у человека локализуется в локусе хромосомы 2p12-Q11 [9]. Он имеет несколько регуляторных элементов, которые отличаются специфичностью и функциональностью. Так, например, TATA-box находится в пределах области промотора транскрипционного фактора Ets, который принимает участие в регуляции клеточной дифференцировки, миграции и пролиферации клеток, а также апоптоза [14]. Промотор гена FABP1 также содержит элементы, такие как SRE1 и SRE2, ядерный фактор гепатоцитов (HNF), активатор протеина-1 (AP-1) и CCAAT/энхансер-связывающий белок (C/EBP) [14]. Кроме того, наличие PPRE имеет важное значение для регуляции деятельности FABP1, а также других генов, участвующих в обмене веществ [15].

Установлено, что белки L-FABP в большом количестве экспрессируются в печени (до 5% от общего содержания белка в клетках). Эта изоформа FABPs является особенной, так как она способна связываться с несколькими лигандами одновременно. Этот белок имеет более доступное для растворения лиганд-связывающее ядро, что и позволяет ему соединяться с разнообразными субстратами. Так, FABP1 может взаимодействовать с билирубином, моноацилглицеролами, желчными кислотами и ацил-КоА [14]. Было высказано предположение, что L-FABP играет также значительную роль в предотвращении цитотоксичности путем связывания гема и других молекул, которые потенциально токсичны в свободном состоянии.

Повышение или понижение уровня белка FABP1 в клетках регулируется несколькими факторами. Так, в исследованиях J. Shi et al. [15] было установлено, что более высокий сывороточный уровень этого белка отмечается у людей с резистентностью к инсулину и высоким индексом массы тела (ожирением). Это связано с тем, что в попытке противостоять метаболическому стрессу происходит компенсаторная реакция организма в виде выработки белка FABP1. Таким образом, количество этого белка в сыворотке крови может служить маркером метаболического синдрома.

Ген FABP4 (A-FABP, ALBP, HEL-S-104, aP2) расположен в хромосоме 8q21.13 [16, 17]. В пределах этого участка находятся следующие регуляторные элементы: жир-специфические элементы 1 и 2 (FSE1, FSE2), канонический TATA-box, активатор протеина-1 (AP-1), цАМФА, а также пять цис-действующих регуляторных элементов адипоцитов (ARE1, ARE2, ARE4, ARE6 и

ARE7) [16]. Известно, что участок ARE1 нацелен на ядерный фактор 1 (NF1) и при мутации на 76% уменьшает активность энхансера в адипоцитах. ARE2 и ARE4 связаны с регуляторным фактором адипоцитов 2 (ARF2) и стимулируют промоторную активность, тогда как ARE6 и ARE7 взаимодействует с регуляторным фактором адипоцитов 6 (ARF6) [16, 17]. FABP4 содержит также несколько функциональных PPRE (элемент ответа на пролифератор пероксисом), что позволяет осуществлять транскрипционную регуляцию FABP4 жирными кислотами, PPAR γ , инсулином и агонистами PPAR γ , такими как тиазолидиндионы [16].

FABP4 имеет наиболее высокий уровень экспрессии в адипоцитах и составляет около 1% всех растворимых белков в жировой ткани [18]. Экспрессия FABP4 сильно индуцируется во время дифференцировки адипоцитов и транскрипционно контролируется активируемым PPAR γ , FAS, дексаметазоном и инсулином [18].

Предполагается, что белок FABP4 активирует гормон-чувствительную липазу (HSL) в адипоцитах, регулируя тем самым липолиз [18]. При этом в FABP4-дефицитных адипоцитах наблюдается снижение эффективности липолиза. Доказано, что потери FABP4 в адипоцитах компенсируются другим белком этого семейства FABP5 [18].

Экспериментально было установлено, что увеличение уровня циркулирующих белков FABP4 напрямую связано с ожирением, резистентностью к инсулину, диабетом II типа, артериальной гипертензией, сердечной дисфункцией и атеросклерозом [18]. Следовательно, можно предполагать, что высокая концентрация FABP4 является независимым прогностическим фактором и биомаркером развития этих патологий.

Сообщается, что некоторые препараты способны изменять уровни циркулирующего FABP4. Так, аторвастатин, ингибитор ГМГ-КоА редуктазы, и несколько блокаторов рецепторов ангиотензина II снижают концентрацию FABP4. С другой стороны, пиоглитазон, инсулин-сенситизирующий тиазолидиндион (агонист PPAR γ) повышают уровень FABP4. Предположительно это связано с прямой активацией PPAR γ [19].

Ген FABP5 (EFABP, KFABP, PAFABP) расположен в хромосоме 8q21.13, где в пределах области промотора могут находиться следующие элементы ответа: TATA-box, CCAAT-box и GC (гуанин-цитозин)-богатые области, фактор миогенной дифференцировки (MyoD), HNF1, C/EBP α и GATA-связывающий белок 1 (GATA1).

Кроме того, PPRE, присутствующие в гене, обеспечивают функциональные взаимодействия с PPAR β/δ [20].

Наиболее высокий уровень экспрессии белка E-FABP наблюдается в эпидермальных клетках. Однако его незначительное количество находится и в некоторых других тканях и органах (молочная железа, головной мозг, печень, почки, легкие, жировая ткань, язык и семенники) [7]. Впервые этот белок был идентифицирован в псориазных кератиноцитах человека. Установлено, что E-FABP играет важную роль в PPAR β/δ -опосредованной дифференцировке кератиноцитов. На основании исследований, проведенных с использованием животных, имеющих абляцию или избыточную экспрессию E-FABP, было доказано, что этот белок играет также особую роль в регуляции воспалительных процессов и функционировании барьера водонепроницаемости в эпидермисе [17].

Ген CETP

Ген CETP (BPIFF, HDLCQ10) локализован в локусе хромосомы 16q (12-21) и состоит из 16 экзонов и 14 интронов. Промотор гена CETP у человека находится под контролем регуляторных элементов, которые модулируют его транскрипционную активность. Установлено, что, несколько транс-активных факторов, таких, как ядерный рецептор ARP-1, CCAAT/энхансер-связывающий белок, стерол-связывающий белок (SREBP), гомолог рецептора печени 1 (LXR) и некоторые другие (p53, AP-1, MEF-2, ATF-2, MEF-2A, c-Rel, COMP1, c-Jun, Pax-4a), участвуют в регуляции его транскрипционной активности через специфические ответные элементы [21, 22].

Белок CETP (cholesterol ester transfer protein, или плазменный белок переноса липидов) представляет собой гликопротеин плазмы, который играет ключевую роль в метаболизме липопротеинов путем переноса липидов между различными донорами и акцепторами [22]. CETP облегчает транспортировку эфиров холестерина и триацилглицеролов путем опосредованного переноса его сложных эфиров между липопротеинами. Он собирает триацилглицеролы и фосфолипиды из липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) и обменивает их со сложными эфирами холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), и наоборот [22]. Известно, что плазменный белок переноса

липидов аналогичен внутриклеточным белкам-переносчикам липидов, которые опосредуют их передачу между органеллами, а также из участков их синтеза в формирующиеся липопротеины [21, 22].

Таким образом, CETP ответственен за перемещение липидов и поддержание нормального уровня холестерина, а также ЛПВП, ВПНП и ЛПОНП [23].

Установлено, что основную роль в регуляции плазменного уровня белка CETP играет уровень экспрессии одноименного гена, количество холестерина, жирных кислот и кортикостероидов [23, 24].

Еще в далеком 1989 году Y.-S. C. Son и D.B. Zilversmit [24] обнаружили, что увеличение плазматического уровня CETP у экспериментальных животных происходит в ответ на повышение содержания холестерина в крови. В дальнейшем было доказано, что это связано с возрастанием мРНК CETP в периферических тканях и органах (печень, жировая ткань, скелетная мышечная ткань и др.). При этом концентрация мРНК CETP в плазме крови находится в обратной зависимости от количества инсулина [25].

Уровень белков CETP изменяется также под действием стероидных гормонов и некоторых лекарственных веществ. Так, экспериментально было установлено, что во время беременности количество этих белков снижается по мере снижения холестерина в плазме. Однако к третьему триместру беременности их уровень начинает увеличиваться. Эти данные указывают на влияние половых гормонов на экспрессию белков CETP [26]. P. Moulin et al. в своих исследованиях доказали, что терапия кортикостероидами приводит к постепенному снижению количества CETP в плазме и мРНК в печени [27].

Экспериментально было установлено, что снижение уровня белка переноса липидов приводит к развитию атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, а также, по последним данным, к болезни Альцгеймера, воспалению и ожирению [28].

Ген LEP

Ген LEP (*obese gene* (ген ожирения), *ob*) у человека локализован в локусе хромосомы 7q32.1 и состоит из трех экзонов, разделенных двумя интронами [29]. Комплементарная ДНК этого гена содержит участок с определенной нуклеотидной

последовательностью, который имеет открытый участок считывания и кодирует выработку пептидного гормона лептина [30]. В настоящее время идентифицировано несколько регуляторных элементов в промоторе гена LEP, которые принимают участие в его транскрипционной активности. К ним относятся ССААТ/энхансер-связывающий белок, AP-1, GR-β, GR-α, c-Jun, ATF-2, C/EBPβ, AREB6 и AP-2γ.

Установлено, что LEP экспрессируется преимущественно в белой жировой ткани, но в небольших количествах выявляется также в эпителиальных клетках дна желудка, мышечной ткани, молочных железах и плаценте [30]. Таким образом, главным производителем гормона лептина является белая жировая ткань.

Лептин является ключевым компонентом в поддержании энергетического постоянства организма и выступает физиологическим маркером приема пищи, метаболизма липидов и композиции тела. Известно, что этот пептид влияет также на реакции организма при стрессе, секрецию некоторых гормонов, процессы кроветворения, ангиогенеза и формирования костной ткани. Он способен оказывать как прямое воздействие на клетки, так и опосредованное путем активации специфических рецепторов LEP-R (CD295). [59].

В головном мозге лептин через свои специфические рецепторы воздействует на нейроны ядер гипоталамуса (аркуатное, вентромедиальное и дорсомедиальное), которые способны экспрессировать нейропептиды и нейротрансмиттеры. Так, этот пептидный гормон обеспечивает центральную регуляцию потребления пищи, активируя выработку нейропептидов, как стимулирующих ее потребление (NPY, AgRP), так и обладающих анорексигенным действием (меланоцитстимулирующий гормон, кортикотропин-рилизинг гормон и CART) [32]. Согласно экспериментальным данным W. Kiess et al., отсутствие данного гормона или его рецепторов ведет к неконтролируемому потреблению пищи и заканчивается ожирением [32]. Кроме того, рецепторы LEP-R найдены и в других мозговых областях, таких как неокортекс и гиппокамп [31].

Известно, что органами-мишенями лептина являются некоторые периферические органы и ткани (кишечник, печень, яичники, кора надпочечников, островки Лангерганса поджелудочной железы (В клетки), белая жировая ткань, скелетные мышцы и некоторые другие) [34]. Так, в кишечнике этот гормон путем последовательной

активации сигнальных путей p38, PI3K и ERK оказывает ингибирующее действие на процесс поглощения глюкозы энтероцитами [34].

Экспериментально установлено, что в В клетках поджелудочной железы присутствуют рецепторы к лептину, активация которых ингибирует секрецию инсулина. Лептин может также участвовать в гомеостазе глюкозы, оказывая влияние на размер, скорость пролиферации и апоптоза инсулоцитов. Этот гормон рассматривается как один из факторов патогенеза сахарного диабета II типа, так как избыток лептина ведёт к снижению секреции инсулина, а инсулин, в свою очередь, путем воздействия на жировую ткань стимулирует продукцию лептина [32].

Количество лептина в крови зависит от размера адипоцитов [34]. При этом гормон служит показателем количества запасенной энергии. Он способен индуцировать экспрессию гена UCP-2, который отвечает за поддержание метаболизма в адипоцитах. Лептин увеличивает липолиз в жировой ткани, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня триацилглицеролов.

Лептин способен воздействовать как фактор роста на некоторые ткани, повышая при этом экспрессию генов, участвующих в регуляции клеточного цикла, таких как CCND1 и VEGFA [34]. Гормон стимулирует также апоптоз адипоцитов. Вероятно, некоторые причины метаболических нарушений могут быть результатом лептинрезистентности, при которой развивается перегрузка жировых клеток жирами (липотоксичность) и апоптоз адипоцитов [31].

Основную роль в регуляции экспрессии гена LEP и гормона лептина играют половые гормоны, уровень инсулина, питание, температура, суточные ритмы, стресс и некоторые вещества (дексаметазон и др.). Так, установлено, что количество гормона уменьшается в следующих случаях: после кратковременного голодания (24-72 часов), депривации сна, во время физических тренировок и низких температур, а также увеличении уровня тестостерона в крови [35, 36, 37, 38].

При этом увеличение количества лептина наблюдается в ответ на эмоциональное напряжение (стресс), ожирение, воздействие инсулина и эстрогенов. Синтез гормона стимулируется и некоторыми цитокинами, например TNF, LIF и IL-1.

Установлено, что экспрессия лептина также зависит от концентрации кортизола. У людей минимальный уровень гормона наблюдается утром, когда количество глюкокортикоидов уве-

личивается. При этом пик его содержания отмечается в темное время суток, когда уровень кортизола снижен.

Ген LPL

Ген LPL (LIPD; EC 3.1.1, HDLCQ11) локализован в локусе хромосомы человека 8p22.3 и состоит из 10 экзонов, разделенных 5 интронами [39]. Экзоны 1-9 имеют средний размер, тогда как экзон 10, который определяет всю последовательность, является очень длинным. Экзон 1 кодирует сигнальный пептид, а экзон 2 включает в себя домен белка, который необходим для связывания с липопротеинами. Экзоны 6 и 9 кодируют последовательности, которые богаты основными аминокислотами и, следовательно, могут участвовать в прикреплении фермента липопротеинлипазы к эндотелию капилляров [40, 41]. В промоторе гена LPL идентифицировано несколько участков связывания факторов транскрипции: TATA box, CCAAT, AP-1, STAT1, NF-κappaB1, c-Jun, ATF-2, Sp1, Ik-2, COMP1.

LPL является членом семейства липаз, которое включает такие гены, как печеночная липаза (HL), панкреатическая липаза (PL) и эндотелиальная липаза (EL).

Установлено, что ген LPL кодирует выработку многофункционального фермента липопротеинлипазы (LPL, внепеченочная липаза). В норме LPL экспрессируется преимущественно в поперечнополосатых скелетной и сердечной мышечной тканях, адипоцитах и эндотелии капилляров [42].

Липопротеинлипаза играет ключевую роль в метаболизме и транспорте липидов. Этот водорастворимый фермент принимает участие в преобразовании липопротеинов низкой плотности в липопротеины очень низкой плотности [43]. LPL стимулирует и облегчает также процесс поглощения клетками остатков хиломикронов, липопротеинов с высоким содержанием холестерина и свободных жирных кислот [44, 45]. Установлено, что для участия в этих процессах LPL требуется наличие кофактора ApoC-II [46].

Липопротеинлипаза принимает участие также во взаимодействии липопротеинов с такими ядерными факторами транскрипции, как γ-рецептор и PPARγ, которые, в свою очередь, определяют дифференцировку адипоцитов и регулируют активность генов, ответственных за синтез триацилглицеролов и чувствительность к инсули-

ну. J. Delezie at al. экспериментально доказали, что липопротеиновая липаза воздействует также на ядерный рецептор REV-ERB α , вовлеченный в циркадные ритмы и метаболизм липидов [47].

Регулирование активности LPL является сложным процессом, который в зависимости от типа клетки и стимула воздействия происходит на уровнях транскрипции, трансляции или посттрансляционной обработки [47]. Установлено, что экспрессия липопротеинлипазы находится под контролем ядерных факторов транскрипции (nuclear factor Y, TNF α , transcription factor IIB и др.), интерактивных белков (LMF1, ANGPTL3 и ANGPTL4, RAP и др.) и некоторых гормонов (пролактин, глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы, инсулин и катехоламины) [40]. Так, активность липопротеинлипазы повышается в гиперинсулинемической среде, а подавляется во время голодания, когда в организме преобладает липолиз, опосредованный катехоламинами, и отмечается самый низкий уровень инсулина. В жировой ткани инсулин не только увеличивает уровень мРНК LPL, но и регулирует активность LPL через посттранскрипционные и посттрансляционные механизмы [48]. Глюкоза также повышает активность LPL (без влияния на мРНК) в жировой ткани и усиливает действие инсулина [48].

Гормон роста, половые гормоны (тестостерон и эстроген) ингибируют активность LPL в жировой ткани и способствуют мобилизации липидов [49], тогда как в сердце и скелетной мышечной ткани отмечается увеличение активности этого фермента. Тиреоидные гормоны также увеличивают экспрессию липопротеинлипазы в мышечных тканях [49].

Повышение уровня LPL в жировой ткани происходит в ответ на регулярное употребление алкоголя, а систематические физические нагрузки способствуют увеличению содержания этого фермента в скелетной мышечной ткани. Нарушение активности LPL может привести к значительным метаболическим изменениям (например ожирению) и атеросклерозу [49].

Заключение

Таким образом, взаимодействие между геном, протеомом (комплекс всех белков) и метаболомом (совокупность всех низкомолекулярных метаболитов) является взаимосвязанным и взаимообуславливающим процессом в организме человека и животных. Так, белки, метаболиты и

ферменты посредством положительных и отрицательных обратных связей осуществляют генную регуляцию. При этом гены с помощью сигналов (транскриптомов) определяют состав белков, которые, в свою очередь, инициируют метаболизм. В то же время, метаболом регулирует активность генов с помощью специальных белково-метаболических взаимодействий.

Следовательно, многочисленные гены и сигнальные компоненты ответственны за интеграцию между тканями и органами. Эта взаимосвязанная система, в конечном счете, и объясняет точность, с которой происходит регуляция липидного и энергетического гомеостаза. Однако, несмотря на центральное физиологическое значение этих процессов для здоровья человека, многие основные механизмы, регулирующие синтез, поглощение, хранение и использование липидов, остаются недостаточно изученными. При этом практическим и современным направлением является одновременное исследование липидного и энергетического обмена на молекулярном, генетическом и биохимическом уровнях.

В настоящее время среди наиболее эффективных способов молекулярно-генетического анализа генов-кандидатов, участвующих в липидном обмене, можно выделить метод ПЦР, а также более современные высокотехнологические методы (ДНК-микрочипирование, денатурирующая жидкостная хроматография высокого разрешения (DHPLC), метод поверхностного плазмонного резонанса (SPR), метод масс-спектрометрии, «Глубокое» секвенирование и др.).

В настоящий момент ДНК-диагностика с использованием полимеразной цепной реакцией (PCR) является одной из самых распространенных систем тестирования представленных выше генов. Согласно литературным данным, чаще всего в работах используется Real-Time PCR, который позволяет контролировать кинетику ПЦР амплификации во время исследования. Этот метод является высокоспецифичным за счет использования олигонуклеотидных зондов.

На наш взгляд, простота, высокая чувствительность и специфичность метода ПЦР позволили ему получить широкое распространение как при проведении научных исследований, так и в лабораторно-клинической практике. В настоящее время существуют лишь наборы для определения полиморфизма генов аполипопротеина В и ангиотензиногена, разработанные российскими компаниями «Синтол» и «Бигль».

Таким образом, одним из наиболее эффективных подходов для полного и одновременного анализа генных маркеров липидного обмена является разработка и массовое применение специфических тест-систем, которые могут быть использованы для своевременной генодиагностики патологий, связанных с нарушением метаболизма липидов.

Литература

1. Курашвили, Л. В. Липидный обмен при неотложных состояниях / Л. В. Курашвили, В. Г. Васильков. – Пенза, 2003. – 198 с.
2. Тертов, В. В. Взаимодействие множественно-модификационных (десалирированных) ЛПНП, выделенных из крови больных атеросклерозом, с клеточными рецепторами / В. В. Тертов, И. А. Собенин, В. Л. Лазарева // Бюл. экперим. биологии и медицины. – 1994. – Т. 117, № 1. – С. 53–55.
3. Генетические маркеры метаболизма в оценке цитокинового статуса у больных с ожирением / Т. Б. Сенцова [и др.] // Иммунология. – 2014. – Т. 35, № 5. – С. 241–244.
4. Furuhashi, M. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets / M. Furuhashi, G. S. Hotamisligil // Nat. Rev. Drug. Discov. – 2008 Jun. – Vol. 7, N 6. – P. 489–503.
5. Hotamisligil, G. S. Metabolic functions of FABPs-mechanisms and therapeutic implications / G. S. Hotamisligil, D. A. Bernlohr // Nat. Rev. Endocrinol. – 2015 Oct. – Vol. 11, N 10. – P. 592–605.
6. Adipocyte P2 gene: developmental expression and homology of 5'-flanking sequences among fat cell-specific genes / C. R. Hunt [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1986 Jun. – Vol. 83, N 11. – P. 3786–3790.
7. Smathers, R. L. The human fatty acid-binding protein family: Evolutionary divergences and functions / R. L. Smathers, D. R. Petersen // Hum. Genomics. – 2011 Mar. – Vol. 5, N 3. – P. 170–191.
8. Glatz, J. F. Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological significance / J. F. Glatz, G. J. van der Vusse // Prog. Lipid. Res. – 1996 Sep. – Vol. 35, N 3. – P. 243–282.
9. The human and rodent intestinal fatty acid binding protein genes. A comparative analysis of their structure, expression, and linkage relationships / D. A. Sweetser [et al.] // J. Biol. Chem. – 1987 Nov. – Vol. 262, N 33. – P. 16060–16071.
10. Chmurzynska, A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): Function, structure and polymorphism / A. Chmurzynska // J. Appl. Genet. – 2006. – Vol. 47, N 1. – P. 39–48.
11. Marcelino, A. M. Evolutionary coupling of structural and functional sequence information in the intracellular lipid-binding protein family / A. M. Marcelino, R. G. Smock, L. M. Gierasch // Proteins. – 2006 May. – Vol. 63, N 2. – P. 373–384.
12. Functional analysis of peroxisome-proliferator-responsive element motifs in genes of fatty acid-binding proteins / C. Schachtrup [et al.] // Biochem J. – 2004 Aug. – Vol. 382, pt. 1. – P. 239–245.
13. Selective cooperation between fatty acid binding proteins and peroxisome proliferator-activated receptors in regulating transcription / N. S. Tan [et al.] // Mol. Cell. Biol. – 2002 Jul. – Vol. 22, N 14. – P. 5114–5127.
14. Liver fatty acid-binding protein and obesity / B. P. Atshaves [et al.] // J. Nutr. Biochem. – 2010 Nov. – Vol. 21, N 11. – P. 1015–1032.
15. Serum liver fatty acid binding protein levels correlate positively with obesity and insulin resistance in Chinese young adults / J. Shi [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 11. – P. e48777.
16. Krusinova, E. Fatty acid binding proteins in adipose tissue: a promising link between metabolic syndrome and atherosclerosis? / E. Krusinova, T. Pelikanova // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2008 Dec. – Vol. 82, suppl. 2. – P. S127–S134.
17. Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4): Pathophysiological Insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases / M. Furuhashi [et al.] // Clin. Med. Insights Cardiol. – 2015 Feb. – Vol. 8, suppl. 3. – P. 23–33.
18. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome / A. Xu [et al.] // Clin. Chem. – 2006 Mar. – Vol. 52, N 3. – P. 405–413.
19. Functional analysis of peroxisome-proliferator-responsive element motifs in genes of fatty acid-binding proteins / C. Schachtrup [et al.] // Biochem. J. – 2004 Aug. – Vol. 382, pt. 1. – P. 239–245.
20. Haunerland, N. H. Fatty acid-binding proteins – insights from genetic manipulations / N. H. Haunerland, F. Spener // Prog. Lipid Res. – 2004 Jul. – Vol. 43, N 4. – P. 328–349.
21. Wamique, M. CETP Gene and Its Role in Diabetes Mellitus Type II - A Review / M. Wamique, W. Ali // J. Community Med. Health. – 2016. – Vol. 6. – P. 425.
22. Le Goff, W. Pharmacological modulation of cholesteryl ester transfer protein, a new therapeutic target in atherogenic dyslipidemia / W. Le Goff, M. Guerin, M. J. Chapman // Pharmacol. Ther. – 2004 Jan. – Vol. 101, N 1. – P. 17–38.
23. Chang, C. K. The cholesterolaemic effects of dietary fats in cholesteryl ester transfer protein transgenic mice / C. K. Chang, J. T. Snook // Br. J. Nutr. – 2001 Jun. – Vol. 85, N 6. – P. 643–648.
24. Son, Y. S. Increased lipid transfer activities in hyperlipidemic rabbit plasma / Y. S. Son, D. B. Zilversmit // Arteriosclerosis. – 1986 May-Jun. – Vol. 6, N 3. – P. 345–351.
25. Raising HDL cholesterol in women / D. J. Eapen [et al.] // Int. J. Womens Health. – 2009 Aug. – Vol. 1. – P. 181–191.
26. Increased concentration of plasma cholesteryl ester transfer protein in nephrotic syndrome: role in dyslipidemia / P. Moulin [et al.] // J. Lipid Res. – 1992 Dec. – Vol. 33, N 12. – P. 1817–1822.
27. Oliveira, H. C. Cholesteryl ester transfer protein: the controversial relation to atherosclerosis and emerging new biological roles / H. C. Oliveira, de E. C. Faria // IUBMB Life. – 2011 Apr. – Vol. 63, N 4. – P. 248–257.
28. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene / N. Isse [et al.] // J. Biol. Chem. – 1995 Nov. – Vol. 270, N 46. – P. 27728–27733.
29. Identification of new sequence variants in the leptin gene / M. K. Karvonen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998 Sep. – Vol. 83, N 9. – P. 3239–3242.
30. Pan, H. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity / H. Pan, J. Guo, Z. Su // Physiol. Behav. – 2014 May. – Vol. 130. – P. 157–169.
31. Лептин: физиологические и патологические аспекты действия / М. А. Коваренко [и др.] // Вестн. НГУ. Сер. Био-

- логия, клин. медицина. – 2003. – Т. 1, вып. 1. – С. 59–74.
32. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence – diagnosis, treatment and prevention / W. Kiess [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2001 May. – Vol. 25, suppl. 1. – P. S75–S79.
33. El-Zein, O. Leptin inhibits glucose intestinal absorption via PKC, p38MAPK, PI3K and MEK/ERK / O. El-Zein, S. I. Kreydiyyeh // *PLoS ONE.* – 2013 Dec. – Vol. 8, N 12. – P. e83360.
34. Role of leptin in the pancreatic β -cell: effects and signaling pathways / L. Marroquí [et al.] // *J. Mol. Endocrinol.* – 2012 May. – Vol. 49, N 1. – P. R9–R17.
35. Copinschi, G. The important role of sleep in metabolism / G. Copinschi, R. Leproult, K. Spiegel // *Front. Horm. Res.* – 2014. – Vol. 42. – P. 59–72.
36. The metabolic consequences of sleep deprivation / K. L. Knutson [et al.] // *Sleep. Med. Rev.* – 2007 Jun. – Vol. 11, N 3. – P. 163–178.
37. Effects of resistance training on cytokines / B. F. de Salles [et al.] // *Int. J. Sports Med.* – 2010 Jul. – Vol. 31, N 7. – P. 441–450.
38. Perceived psychological stress and serum leptin concentrations in Japanese men / R. Otsuka [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2006 Oct. – Vol. 14, N 10. – P. 1832–1838.
39. Merkel, M. Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation / M. Merkel, R. H. Eckel, I. J. Goldberg // *J. Lipid Res.* – 2002 Dec. – Vol. 43, N 12. – P. 1997–2006.
40. Wang, H. Lipoprotein lipase: from gene to obesity / H. Wang, R. H. Eckel // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2009 Aug. – Vol. 297, N 2. – P. E271–E288.
41. Deeb, S. S. Structure of the human lipoprotein lipase gene / S. S. Deeb, R. L. Peng // *Biochemistry.* – 1989 May. – Vol. 28, N 10. – P. 4131–4135.
42. Murthy, V. Molecular pathobiology of the human lipoprotein lipase gene / V. Murthy, P. Julien, C. Gagne // *Pharmacol. Ther.* – 1996. – Vol. 70, N 2. – P. 101–135.
43. Goldberg, I. J. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis / I. J. Goldberg // *J. Lipid Res.* – 1996 Apr. – Vol. 37, N 4. – P. 693–707.
44. Анализ взаимодействия аллелей генов липидного обмена при дислипидемии / И. В. Николаев [и др.] // *Вавилов. журн. генетики и селекции.* – 2014. – Т. 18, № 4/2. – С. 856–866.
45. Mead, J. R. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease / J. R. Mead, S. A. Irvine, D. P. Ramji // *J. Mol. Med. (Berl.).* – 2002 Dec. – Vol. 80, N 12. – P. 753–769.
46. Kim, S. Y. Apolipoprotein C-II is a novel substrate for matrix metalloproteinases / S. Y. Kim, S. M. Park, S. T. Lee // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006 Jan. – Vol. 339, N 1. – P. 47–54.
47. The nuclear receptor REV-ERB α is required for the daily balance of carbohydrate and lipid metabolism / J. Delezie [et al.] // *FASEB J.* – 2012 Aug. – Vol. 26, N 8. – P. 3321–3335.
48. Translational regulation of lipoprotein lipase in adipocytes: depletion of cellular protein kinase C α activates binding of the C subunit of protein kinase A to the 3'-untranslated region of the lipoprotein lipase mRNA / R. Unal [et al.] // *Biochem. J.* – 2008 Jul. – Vol. 413, N 2. – P. 315–322.
49. GH but not IGF-I or insulin increases lipoprotein lipase activity in muscle tissues of hypophysectomised rats / J. Oscarsson [et al.] // *J. Endocrinol.* – 1999 Feb. – Vol. 160, N 2. – P. 247–255.

Поступила 08.02.2018 г.

Принята в печать 25.09.2018 г.

References

1. Kurashvili LV, Vasil'kov VG. Lipid metabolism in case of emergency. Penza, RF; 2003. 198 p. (In Russ.)
2. Tertov VV, Sobenin IA, Lazareva VL. Interaction of multiple-modification (desialated) LDL isolated from the blood of atherosclerosis patients with cell receptors. *Biul Eksperim Biologii Meditsiny.* 1994;117(1):53–5. (In Russ.)
3. Sentsova TB, Kirillova OO, Tutel'yan VA, Vorozhko IV, Revyakina VA, Gapparova KM. Genetic markers of metabolism in evaluation of cytokine status in obese patients. *Immunologiya.* 2014;35(5):241–4. (In Russ.)
4. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2008 Jun;7(6):489–503. doi: 10.1038/nrd2589
5. Hotamisligil GS, Bernlohr DA. Metabolic functions of FABPs-mechanisms and therapeutic implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Oct;11(10):592–605. doi: 10.1038/nrendo.2015.122.
6. Hunt CR, Ro JH, Dobson DE, Min HY, Spiegelman BM. Adipocyte P2 gene: developmental expression and homology of 5'-flanking sequences among fat cell-specific genes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986 Jun;83(11):3786–90.
7. Smathers RL, Petersen DR. The human fatty acid-binding protein family: Evolutionary divergences and functions. *Hum Genomics.* 2011 Mar;5(3):170–91.
8. Glatz JF, van der Vusse GJ. Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological significance. *Prog Lipid Res.* 1996 Sep;35(3):243–82.
9. Sweetser DA, Birkenmeier EH, Klisak IJ, Zollman S, Sparkes RS, Mohandas T, et al. The human and rodent intestinal fatty acid binding protein genes. A comparative analysis of their structure, expression, and linkage relationships. *J Biol Chem.* 1987 Nov;262(33):16060–71.
10. Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): Function, structure and polymorphism. *J Appl Genet.* 2006;47(1):39–48. doi: 10.1007/BF03194597
11. Marcelino AM, Smock RG, Gierasch LM. Evolutionary coupling of structural and functional sequence information in the intracellular lipid-binding protein family. *Proteins.* 2006 May;63(2):373–84. doi: 10.1002/prot.20860
12. Schachtrup C, Emmler T, Bleck B, Sandqvist A, Spener F. Functional analysis of peroxisome-proliferator-responsive element motifs in genes of fatty acid-binding proteins. *Biochem J.* 2004 Aug;382(Pt 1):239–45. doi: 10.1042/BJ20031340
13. Tan NS, Shaw NS, Vinckenbosch N, Liu P, Yasmin R, Desvergne B, et al. Selective cooperation between fatty acid binding proteins and peroxisome proliferator-activated receptors in regulating transcription. *Mol Cell Biol.* 2002 Jul;22(14):5114–27.
14. Atshaves BP, Martin GG, Hostetler HA, McIntosh AL, Kier AB, Schroeder F. Liver fatty acid-binding protein and

- obesity. *J Nutr Biochem.* 2010 Nov;21(11):1015-32. doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.01.005
15. Shi J, Zhang Y, Gu W, Cui B, Xu M, Yan Q, et al. Serum liver fatty acid binding protein levels correlate positively with obesity and insulin resistance in Chinese young adults. *PLoS One.* 2012;7(11):e48777. doi: 10.1371/journal.pone.0048777
16. Krusinová E, Pelikánová T. Fatty acid binding proteins in adipose tissue: a promising link between metabolic syndrome and atherosclerosis? *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 Dec;82 Suppl 2:S127-34. doi: 10.1016/j.diabres.2008.09.023
17. Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4): Pathophysiological Insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015 Feb;8(Suppl 3):23-33. doi: 10.4137/CMC.S17067
18. Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, Tam S, Zhang J, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem.* 2006 Mar;52(3):405-13. doi: 10.1373/clinchem.2005.062463
19. Schachtrup C, Emmeler T, Bleck B, Sandqvist A, Spener F. Functional analysis of peroxisome-proliferator-responsive element motifs in genes of fatty acid-binding proteins. *Biochem J.* 2004 Aug;382(Pt 1):239-45. doi: 10.1042/BJ20031340
20. Haunerland NH, Spener F. Fatty acid-binding proteins – insights from genetic manipulations. *Prog Lipid Res.* 2004 Jul;43(4):328-49. doi: 10.1016/j.plipres.2004.05.001
21. Wamique M, Ali W. CETP Gene and Its Role in Diabetes Mellitus Type II - A Review. *J Community Med Health.* 2016;6:425. doi: 10.4172/2161-0711.1000425
22. Le Goff W, Guerin M, Chapman MJ. Pharmacological modulation of cholesteryl ester transfer protein, a new therapeutic target in atherogenic dyslipidemia. *Pharmacol Ther.* 2004 Jan;101(1):17-38.
23. Chang CK, Snook JT. The cholesterolaemic effects of dietary fats in cholesteryl ester transfer protein transgenic mice. *Br J Nutr.* 2001 Jun;85(6):643-8.
24. Son YS, Zilversmit DB. Increased lipid transfer activities in hyperlipidemic rabbit plasma. *Arteriosclerosis.* 1986 May-Jun;6(3):345-51.
25. Eapen DJ, Kalra GL, Rifai L, Eapen CA, Merchant N, Khan BV. Raising HDL cholesterol in women. *Int J Womens Health.* 2010 Aug;1:181-91.
26. Moulin P, Appel GB, Ginsberg HN, Tall AR. Increased concentration of plasma cholesteryl ester transfer protein in nephrotic syndrome: role in dyslipidemia. *J Lipid Res.* 1992 Dec;33(12):1817-22.
27. Oliveira HC, de Faria EC. Cholesteryl ester transfer protein: the controversial relation to atherosclerosis and emerging new biological roles. *IUBMB Life.* 2011 Apr;63(4):248-57. doi: 10.1002/iub.448
28. Isse N, Ogawa Y, Tamura N, Masuzaki H, Mori K, Okazaki T, et al. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J Biol Chem.* 1995 Nov;270(46):27728-33.
29. Karvonen MK, Pesonen U, Heinonen P, Laakso M, Rissanen A, Naukkarinen H, et al. Identification of new sequence variants in the leptin gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Sep;83(9):3239-42. doi: 10.1210/jcem.83.9.5135
30. Pan H, Guo J, Su Z. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. *Physiol Behav.* 2014 May;130:157-69. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.04.003
31. Kovarenko MA, Ruyatkina LA, Petrishcheva MS, Bodaveli OV. Leptin: physiological and pathological aspects of action. *Vestn NGU Ser Biologiya Klin Meditsina.* 2003;1(vyp 1):59-74. (In Russ.)
32. Kiess W, Reich A, Müller G, Meyer K, Galler A, Bennek J, et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence – diagnosis, treatment and prevention. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001 May;25 Suppl 1:S75-9.
33. El-Zein O, Kreydiyyeh SI. Leptin inhibits glucose intestinal absorption via PKC, p38MAPK, PI3K and MEK/ERK. *PLoS One.* 2013 Dec;8(12):e83360. doi: 10.1371/journal.pone.0083360
34. Marroquí L, Gonzalez A, Neco P, Caballero-Garrido E, Vieira E, Ripoll C, et al. Role of leptin in the pancreatic β -cell: effects and signaling pathways. *J Mol Endocrinol.* 2012 May;49(1):R9-17. doi: 10.1530/JME-12-0025
35. Copinschi G, Leproult R, Spiegel K. The important role of sleep in metabolism. *Front Horm Res.* 2014;42:59-72. doi: 10.1159/000358858
36. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev.* 2007 Jun;11(3):163-78. doi: 10.1016/j.smrv.2007.01.002
37. de Salles BF, Simão R, Fleck SJ, Dias I, Kraemer-Aguiar LG, Bouskela E. Effects of resistance training on cytokines. *Int J Sports Med.* 2010 Jul;31(7):441-50. doi: 10.1055/s-0030-1251994
38. Otsuka R, Yatsuya H, Tamakoshi K, Matsushita K, Wada K, Toyoshima H. Perceived psychological stress and serum leptin concentrations in Japanese men. *Obesity (Silver Spring).* 2006 Oct;14(10):1832-8.
39. Merkel M, Eckel RH, Goldberg IJ. Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. *J Lipid Res.* 2002 Dec;43(12):1997-2006.
40. Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 Aug;297(2):E271-88. doi: 10.1152/ajpendo.90920.2008
41. Deeb SS, Peng RL. Structure of the human lipoprotein lipase gene. *Biochemistry.* 1989 May;28(10):4131-5.
42. Murthy V, Julien P, Gagne C. Molecular pathobiology of the human lipoprotein lipase gene. *Pharmacol Ther.* 1996;70(2):101-35.
43. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res.* 1996 Apr;37(4):693-707.
44. Nikolaev IV, Mulyukova RV, Kayumova LR, Vorob'yeva EV, Gorbunova VYu. The analysis of the interaction of alleles of genes of lipid metabolism in dyslipidemia. *Vavilov Zhurn Genetiki Selektii.* 2014;18(4-2):856-66. (In Russ.)
45. Mead JR, Irvine SA, Ramji DP. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med (Berl).* 2002 Dec;80(12):753-69. doi: 10.1007/s00109-002-0384-9
46. Kim SY, Park SM, Lee ST. Apolipoprotein C-II is a novel substrate for matrix metalloproteinases. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Jan;339(1):47-54. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.10.182
47. Delezie J, Dumont S, Dardente H, Oudart H, Gréchez-Cassiau A, Klosen P, et al. The nuclear receptor REV-ERB α is required for the daily balance of carbohydrate and lipid metabolism. *FASEB J.* 2012 Aug;26(8):3321-35. doi: 10.1096/fj.12-208751

48. Unal R, Pokrovskaya I, Tripathi P, Monia BP, Kern PA, Ranganathan G. Translational regulation of lipoprotein lipase in adipocytes: depletion of cellular protein kinase C α activates binding of the C subunit of protein kinase A to the 3'-untranslated region of the lipoprotein lipase mRNA. *Biochem J.* 2008 Jul;413(2):315-22. doi: 10.1042/BJ20071559
49. Oscarsson J, Ottosson M, Vikman-Adolfsson K, Frick F, Enerbäck S, Lithell H, et al. GH but not IGF-I or insulin increases lipoprotein lipase activity in muscle tissues of hypophysectomised rats. *J Endocrinol.* 1999 Feb;160(2):247-55.

Submitted 08.02.2018

Accepted 25.09.2018

Сведения об авторах:

Соболевская И.С. – к.б.н., доцент, докторант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Семёнов В.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Зыкова О.С. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Соболевский С.Л. – преподаватель кафедры госпитальной хирургии с курсом урологии и детской хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Пашинская Е.С. – к.б.н., доцент, докторант кафедры инфекционных болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Sobolevskaya I.S. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, doctoral candidate of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Myadelets O.D. – Doctor of Medical Sciences, professor; head of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, 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;

Zykova O.S. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Sobolevskiy S.L. – lecturer of the Chair of Hospital Surgery with the course of Urology and Pediatric Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Pashinskaya E.S. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, doctoral candidate of the Chair of Infectious Diseases, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии. E-mail: irinabelikovavgmu@yandex.ru – Соболевская Ирина Сергеевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Histology, Cytology & Embryology. E-mail: irinabelikovavgmu@yandex.ru – Irina S. Sobolevskaya.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ НЕСТАБИЛЬНОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ

ПРУДНИКОВ А.Р., ЩУПАКОВА А.Н.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №5. – С. 28-42.

THE ROLE OF CYTOKINES IN THE DIAGNOSIS OF UNSTABLE ATHEROSCLEROTIC PLAQUE

PRUDNIKOV A.R., SHCHUPAKOVA A.N.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(5):28-42.

Резюме.

Работа посвящена роли цитокинов в диагностике нестабильности атеросклеротической бляшки и определению прогноза развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

На сегодняшний момент атеросклероз рассматривается не только как заболевание, обусловленное нарушениями функционирования липидтранспортной системы, но и как длительное вялотекущее хроническое воспаление сосудистой стенки с периодами стабильного течения и обострения процесса. Процесс дестабилизации атеросклеротической бляшки, её разрыва и образования тромботических масс является результатом непосредственного участия системы иммунитета, что приводит к развитию острых коронарных событий.

Рассмотрены механизмы инициации атеросклероза, дестабилизации атеросклеротической бляшки, а также различные методы диагностики и роль цитокинов в определении нестабильного течения атеросклеротического процесса. Обозначены перспективы использования цитокинов в качестве предикторов повторных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: цитокины, дестабилизация бляшки, диагностика.

Abstract.

The article is devoted to the role of cytokines in the diagnosis of atherosclerotic plaque instability and prognosis of adverse cardiovascular events.

At this moment atherosclerosis is considered not only as a disease due to the impaired functioning of the lipid transport system, but also as a long-term, sluggish chronic inflammation of the vascular wall with stable periods and exacerbations of the process. The process of destabilization of atherosclerotic plaque, its rupture and formation of thrombotic masses is the result of the direct participation of the immune system, which leads to the development of acute coronary events.

The mechanisms of atherosclerosis initiation, atherosclerotic plaque destabilization, as well as various diagnostic methods and the role of cytokines in determining the unstable course of atherosclerotic process are considered. Prospects for the use of cytokines as predictors of repeated cardiovascular events are outlined.

Key words: cytokines, plaque destabilization, diagnosing.

Республика Беларусь занимает шестое место в мире по заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии, которая остается главной медицинской и социальной проблемой внутри самой страны [1]. Сложившаяся ситуация

вынуждает вести поиски новых способов диагностики, профилактики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС), прогнозирования и оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [2]. Одной из главных причин сердеч-

но-сосудистых заболеваний является атеросклеротическое поражение артерий. На сегодняшний момент атеросклероз рассматривается не только как заболевание, обусловленное нарушениями функционирования липидтранспортной системы, но и как длительное вялотекущее хроническое воспаление сосудистой стенки с периодами стабильного течения и обострения процесса [3]. Вместе с тем, вопрос об этиологическом факторе, инициирующем воспаление, до сих пор остается предметом научных обсуждений [3-6].

Эпидемиологические исследования последних десятилетий [7] и прогностические шкалы, рассчитанные на основе полученных результатов, указывают на наличие различных факторов риска, способных как инициировать, так и ускорять развитие атерогенеза. Данные факторы риска классифицируются следующим образом:

1. Немодифицируемые: возраст, мужской пол, генетическая предрасположенность к атеросклерозу, генетические нарушения метаболизма (в первую очередь нарушения в метаболизме липопротеинов).

2. Модифицируемые:

- главные (гиперлипидемия, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, курение);
- второстепенные (гиподинамия, ожирение, гипергомоцистеинемия, хронический стресс, внутриклеточная инфекция (вирус простого герпеса, хламидии, цитомегаловирус и др.)).

Данные факторы риска прямо или опосредованно влияют на различные патогенетические механизмы развития атеросклероза через 2 ключевых компонента в артериальных сосудах – эндотелий и клетки системы иммунитета. В норме эндотелий вырабатывает вещества, регулирующие адекватный кровоток в органах и тканях и подавляющие процессы тромбообразования и воспаления в сосудистой стенке (пролиферацию гладкомышечных клеток, агрегацию и адгезию тромбоцитов, экспрессию молекул адгезии, синтез эндотелина, окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и т.д.). Воздействие вышеупомянутых факторов риска, а также значительных (по интенсивности или продолжительности) изменений гемодинамических параметров, главным образом, потока и давления крови, приводит к развитию эндотелиальной дисфункции. Данная ситуация влечет за собой изменение фенотипа эндотелия с «противоатерогенного» на «проатерогенный», что способствует значительному ускорению процесса атерогенеза [8].

Активация атерогенеза со стороны системы иммунитета происходит вследствие образования значительного количества иммунных комплексов (как реакция антиген-антитело на инициирующие факторы атеросклероза). Данные комплексы, не подвергаясь фагоцитозу, оседают на поверхности эндотелия, активируют комплемент по альтернативному пути, с последующим повреждением сосудистой стенки и развитием васкулита [9]. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), содержащие окисленные ЛПНП и антитела к ним, обнаруживаются как в кровотоке, так и в атеросклеротической бляшке (АСБ) [9]. По провоспалительным и проатерогенным свойствам они значительно превосходят окисленные ЛПНП [9]. Роль «дирижера» в сосудистом воспалении играют Т-лимфоциты [9]. Еще до отложения в стенке липидов Т-лимфоциты локализуются в зонах, подверженных гемодинамическому стрессу и предрасположенных к атеросклеротическому поражению, и их плотность возрастает по мере прогрессирования процесса [9].

Немаловажным фактором развития атерогенеза и тромбоза является действие тромбоцитов и прокоагулянтных компонентов крови [10]. Фибриноген может способствовать миграции гладкомышечных клеток и внеклеточному накоплению ЛПНП. Увеличенный уровень фибриногена повышает вязкость крови, что ведет к нарушению микроциркуляции и изменению напряжения сдвига, действующего на эндотелий, и к увеличению риска тромбозов [10]. По результатам некоторых исследований показано, что тромбоциты взаимодействуют с эндотелиальными клетками и лейкоцитами и ускоряют высвобождение компонентов, приводящих к адгезии и трансмиграции моноцитов и лимфоцитов в сосудистую стенку [10]. Известно, что моноциты, преобразованные в макрофаги, в дальнейшем захватывают липопротеины с помощью скэвенджер-рецепторов и превращаются в «пенистые клетки», составляя основу липидного ядра вновь образованной АСБ. Макрофаги также способствуют образованию тромбов путем секреции тканевого фактора, особенно при наличии дисбаланса цитокинов в сторону увеличения провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и IFN- γ , и избыточного количества ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 [10]. При взаимодействии тромбоцитов и лимфоцитов они образуют конъюгаты, что способствует адгезии лимфоцитов к эндотелию [10].

Таким образом, процесс инициации атеросклероза весьма многогранен. В нем принимает участие большое количество прямо или опосредовано взаимодействующих между собой компонентов. Однако именно клетки системы иммунитета и эндотелий определяют скорость роста и развития АСБ и момент, когда она может начать разрушаться.

Дестабилизация атеросклеротической бляшки

Исходя из последних тенденций в осмыслении и понимании атерогенеза, процесс дестабилизации атеросклеротической бляшки, заключающийся в эрозировании или разрыве АСБ с последующим формированием тромба в месте дефекта интимы и окклюзией, например коронарной артерии, определяется высокой активностью текущего локального хронического воспалительного процесса [11]. Термин «нестабильная АСБ» был предложен J. Muller (1989) [11]. Он разработал концепцию о стенозах, не ограничивающих кровотоки, которые в результате внезапного разрыва или эрозии АСБ приводят к развитию инфаркта миокарда (ИМ) [11].

АСБ превращается в нестабильную, если в ней продолжают откладываться ЛПНП, ЛПОНП под воздействием, в том числе провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-1 β , IFN- γ , TNF- α и др. могут перестраивать метаболизм липидов в печени и в кишечнике), способствующих апоптозу макрофагов, и увеличению размера липидного ядра, состоящего из пенистых клеток, ранее некротизированных макрофагов и лимфоцитов, расположенных в центре бляшки [12]. Помимо этого, некоторые участки поверхности АСБ могут быть лишены эндотелия или его функциональные свойства могут быть нарушены.

Еще одним из факторов, который может ускорять атерогенез и дестабилизировать АСБ, является напряжение сдвига (вязкая сила трения, действующая на эндотелиоциты при течении крови). При нормальном ламинарном кровотоке в артериях напряжение сдвига имеет большую величину. Это способствует активации генов в эндотелиоцитах, ответственных за синтез веществ, препятствующих атеросклерозу. При турбулентном кровотоке, вызванном артериальной гипертензией, бифуркацией или аневризмой сосуда и наличием самой АСБ, а также другими причинами, активность данных генов изменяется, и

эндотелий не только перестает «защищать» сосудистую стенку от появления, роста и развития АСБ, но, выделяя вазоконстрикторы и протромбогенные вещества, способствует формированию «порочного круга», в результате чего напряжение сдвига изменяется в еще большей степени [8].

Запуск апоптоза гладкомышечных клеток и фибробластов провоспалительными цитокинами с последующим снижением синтеза коллагена способствует значительному нарушению стабильности покрышки бляшки [12]. При действии многочисленных факторов роста в структуре бляшки появляется значительное количество новообразованных сосудов с хрупкими и ломкими стенками, что влечет за собой еще большее увеличение липидного ядра и истончение фиброзной капсулы покрышки бляшки [12]. Процесс дестабилизации АСБ, её разрыва и образования тромботических масс является результатом непосредственного участия клеток и факторов системы иммунитета (рис. 1).

Развитие и исход атеросклероза зависят от соотношения Т-лимфоцитов различных классов (Th-1, Th-17, с одной стороны, и Т-регуляторов и Th-2 – с другой), оказывающих прямо противоположное действие на атерогенез [13, 14]. При дисбалансе количества Т-лимфоцитов в сторону уменьшения действия Т-регуляторов и Th-2 лимфоцитов процесс атерогенеза и дестабилизации АСБ значительно ускоряется с развитием острых сердечно-сосудистых событий [13, 14].

Th-1 лимфоциты играют проатерогенную роль через повышенную продукцию ими интерферона- γ , ИЛ-6, хемокинов, молекул адгезии и других факторов. Th-17 лимфоциты усиливают экспрессию проколлагена, что снижает риск развития трещин в покрышке бляшек, с одной стороны, но способствует росту бляшки и сужению просвета артерии – с другой [13, 14]. Th-2, как и Т-регулятор, являются преимущественно противоатерогенными лимфоцитами. Посредством продукции ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста (ТФР) они угнетают действие Th-1 лимфоцитов и поддерживают иммунную толерантность. Данные клетки редко обнаруживаются в районе атеросклеротического поражения сосудов [13, 14].

Результатом дестабилизации АСБ являются различные варианты развития событий: острый коронарный синдром (ОКС), развитие нестабильной стенокардии (НС), эмболии того или иного сосуда (с развитием, например, остро-

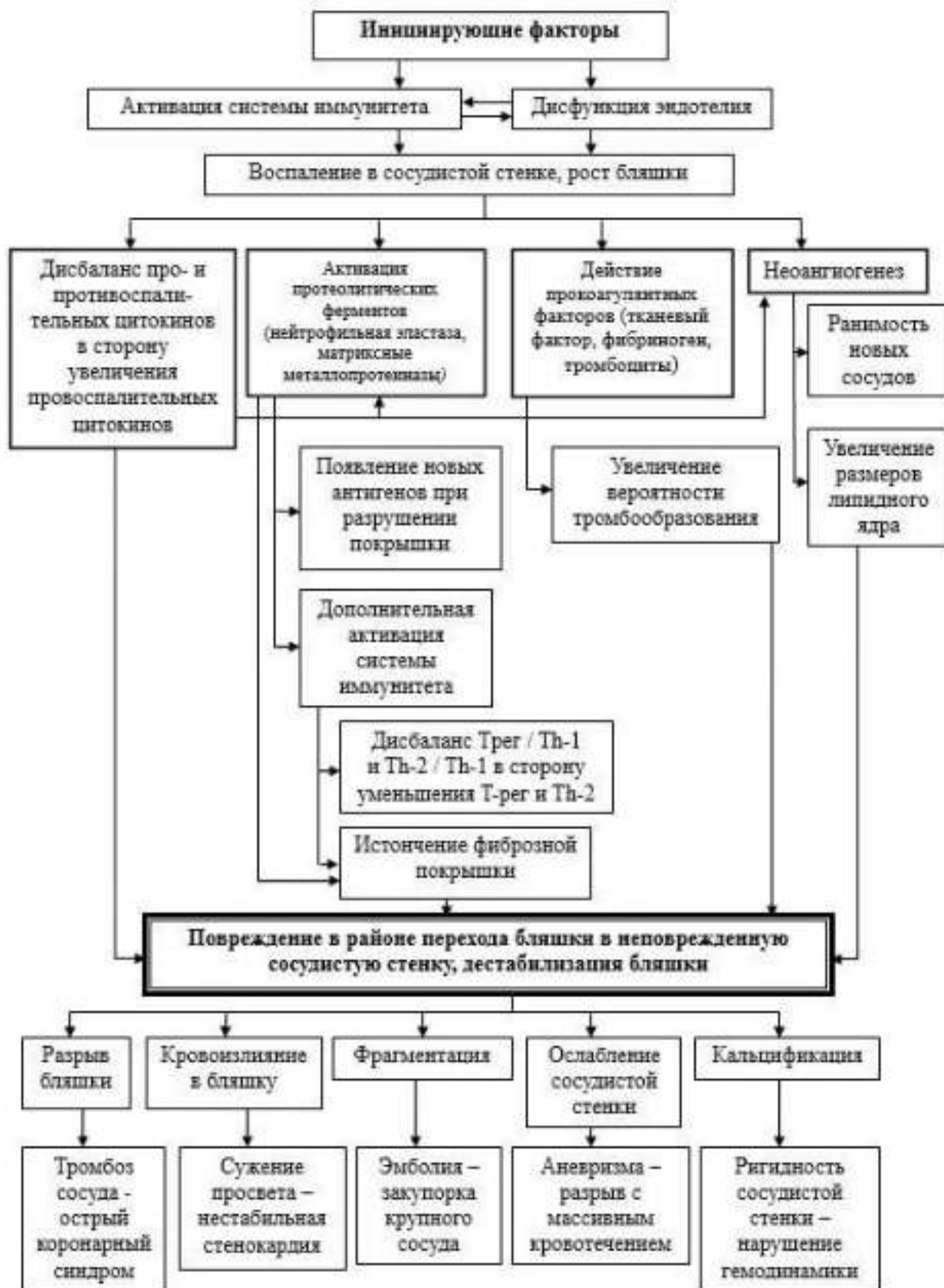


Рисунок 1 – Упрощенная схема дестабилизации АСБ.

го нарушения мозгового кровообращения), либо разрыв аневризмы сосуда.

Методы диагностики повреждения АСБ: роль цитокинов в определении нестабильности атеросклероза

Существуют различные методы диагностики распространенности атеросклеротического поражения сосудистого русла и оценки нестабильности АСБ, включающие в себя инвазивные (ангиография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, эластография, оптическая когерентная томография, ангиоскопия, инфракрасная спектроскопия, термография), а также неинвазивные методы (УЗИ сосудов, мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография и ядерные методы, такие как позитронно-эмиссионная томография и однофотонная эмиссионная компьютерная томография) [15, 16]. Однако максимально доступными остаются два метода (они являются «золотым» стандартом диагностики атеросклероза) – инвазивная ангиография и неинвазивное УЗИ сосудов (табл. 1).

При развитии ОКС ангиография (коронарография) является и диагностическим, и лечебным мероприятием, так как это один из этапов механической экстракции тромба из коронарных артерий. К критериям «нестабильности» АСБ, по данным коронарографии, относятся: нечеткие подрытые контуры АСБ, затек контраста (изъязвление), диссекция, пристеночный тромбоз в области АСБ, стеноз 90% и более; замедленный кровоток [15]. У данного метода существуют не-

которые ограничения: относительно высокая стоимость исследования, воздействие радиационного облучения, аллергическая реакция на контраст и его повреждающее действие на выделительную систему, риск развития тромботических осложнений [17].

УЗИ сосудов – достаточно информативный, удобный, относительно недорогой, а главное, неинвазивный метод диагностики, часто не требующий специальной подготовки пациентов. Кстати, доказана корреляционная связь между тяжестью атеросклероза коронарных артерий (они доступны исследованию только на коротком начальном участке при отхождении от аорты) и утолщением комплекса интима-медиа (КИМ) в зоне брахиоцефальных сосудов [18]. При выявлении в сонных артериях увеличения толщины КИМ при дуплексном сканировании риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий возрастает на 11% в среднем на каждые 0,1 мм увеличения КИМ [19]. Вместе с тем, существуют указания на недостаточно высокую диагностическую эффективность определения толщины КИМ для обнаружения развития атеросклероза при некоторых ситуациях. Было выявлено, что толщина КИМ не всегда коррелирует с выраженностью атеросклероза, особенно у людей среднего возраста (примерно 40-45 лет) с хроническими воспалительными заболеваниями [20].

Специфичность определения нестабильных бляшек с помощью УЗИ, по данным М.А. Даниловой с соавт. (2011), относительно невысока ввиду значительного количества ошибок в определении их изъязвленности (нестабильности),

Таблица 1 – Инструментальные методы, наиболее часто используемые для диагностики атеросклероза магистральных артерий

Инструментальный метод	Преимущества	Недостатки
Ангиография (например коронарография)	Позволяет определить наличие бляшки, примерные ее размеры и распространенность атеросклероза	Не позволяет выявлять начальные атеросклеротические изменения, при которых просвет сосуда может оставаться практически неизменным; не позволяет определять характер этой бляшки, её стабильность
УЗИ	Позволяет определить начальные и эксцентрические атеросклеротические поражения, не изменяющие просвет сосуда, а также оценить структуру АСБ (плотность, гомогенность, васкуляризация, наличие кальцинатов)	Достаточное количество как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов по данным аутопсии стабильных и нестабильных бляшек

приводящих к необоснованно высокому проценту последующих хирургических вмешательств с увеличением риска послеоперационных осложнений [21]. Стоит отметить, что данный автор при проведении ROC-анализа для поиска более точного метода диагностики атеросклеротического поражения сосудов выявил, что УЗИ-метод проигрывает как по чувствительности, так и по специфичности определения концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови. Метод определения концентрации СРБ в сыворотке крови также был более чувствителен в отношении определения нестабильного характера АСБ в сонных артериях, чем УЗИ исследование, но менее специфичен, чем определение концентрации ИЛ-6 [21].

В связи с этим, не прекращается поиск новых маркеров, имеющих высокую диагностическую значимость при наличии у пациентов нестабильной АСБ. Изучается значение СРБ, NT-proBNP (предшественника мозгового натрийуретического пептида), про- и противовоспалительных цитокинов в развитии атеротромбоза [22]. Одним из наиболее изученных маркеров воспаления является СРБ [22]. Увеличение уровня СРБ у лиц, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, связывают с повышенным риском развития ОКС: содержание СРБ менее 1 мг/мл свидетельствует о низком, 1-3 мг/мл – о среднем и более 3 мг/мл – о высоком риске развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [22].

В работе Loria F. et al. (2008) отмечается наличие корреляции уровня СРБ со степенью атеросклероза при наличии у пациентов НС вне зависимости от концентрации тропонина в сыворотке крови [23]. В масштабном исследовании ULSAM авторы показали, что при определении таких биомаркеров, как тропонин I, NT-proBNP и цистатин С, высокочувствительный СРБ (hs-СРБ) был независимым предиктором основных фатальных сердечно-сосудистых событий и общей смертности [24]. Однако в работах Н.П. Копицы и Е.И. Литвина (2010) [25], Е.Г. Пономаря и соавт. (2011) [26] не были получены данные о прогностической значимости СРБ у пациентов с ОКС. Сравнительный анализ показателя количества нейтрофилов и концентрации hs-СРБ, который является наиболее часто измеряемым воспалительным маркером при 32 сердечно-сосудистых заболеваниях, продемонстрировал, что уровень нейтрофилов – более надежный предиктор неблагоприятных сосудистых событий, чем

определение hs-СРБ [26].

Существуют противоречивые данные и по поводу NT-proBNP. Например, в исследовании J. De Lemos и соавт. (2010) высокие концентрации NT-proBNP соответствовали неблагоприятному исходу в течение одного года наблюдения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями вне зависимости от фракции выброса левого желудочка и тяжести сердечной недостаточности [27]. По данным Di Angelantonio E. et al. (2009), концентрация NT-proBNP может предсказывать развитие более тяжелого течения атеросклероза и развитие не только ОКС, но и ишемического инсульта [28]. Однако четкая связь между концентрацией NT-proBNP и риском развития повторного ИМ низкая, поэтому актуальным, по мнению авторов, считается изучение маркеров воспаления [28]. Существуют данные, что системный воспалительный ответ повышает секрецию натрийуретических пептидов [28]. При исследовании смешанной группы пациентов (с кардиальными и некардиальными заболеваниями) с гемодинамической нестабильностью обнаружена сильная корреляция между уровнем натрийуретического пептида, СРБ в плазме крови и количеством лейкоцитов [29].

Исследования в области молекулярной биологии позволили получить убедительные доказательства участия цитокинов в процессе повреждения АСБ в сосудистом русле [30]. Цитокины – это пептиды, которые опосредуют межклеточные взаимодействия через специфические рецепторы на клеточной поверхности [30]. Цитокины секретируются преимущественно иммунокомпетентными клетками организма (Т-лимфоцитами, макрофагами и моноцитами), но также и другими клетками (кардиомиоцитами, эндотелиоцитами, фибробластами и др.). Цитокины подразделяются на несколько семейств: семейство интерлейкинов, последние синтезируются преимущественно клетками системы иммунитета, интерфероны (цитокины с противовирусной активностью), факторы некроза опухолей (цитокины с цитотоксической активностью), колониестимулирующие факторы, гемопоэтические цитокины [31].

Стоит отметить, что сложность иммунного ответа при атеросклерозе состоит в неоднозначности эффектов цитокинов. Они могут оказывать прямо противоположные эффекты – либо проатерогенный, либо атеропротекторный. Провоспалительными и, следовательно, проатерогенными считаются факторы некроза опухоли, различные

интерлейкины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18) [32]; в свою очередь, противовоспалительными – ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР [32] (рис. 2).

важности того или иного цитокина, используемого в качестве маркера при диагностике повторных сердечно-сосудистых событий [2, 25, 26].



Рисунок 2 – Преимущественная функция цитокинов в атерогенезе
Составлено авторами на основе источников [14, 32].

К настоящему моменту проведено значительное количество исследований по изучению уровней цитокинов при ОКС. Так, обнаружено увеличение концентрации ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 при НС и ИМ [33]. Однако не всеми учеными подтверждается это наблюдение. Исследователи приводят абсолютно различные данные об изменении цитокинового статуса в динамике ОКС: закономерное постепенное снижение цитокинов по мере стабилизации состояния пациента [33], а также тенденция к повышению цитокинов на 3-7-е сутки заболевания [33]. Некоторые авторы отмечают значимое снижение цитокинов на 3-7-й день, с последующим повышением их к 21-му дню наблюдения ОКС [33].

Таким образом, на сегодняшний момент нет единого мнения о динамике цитокинового статуса в различные периоды ОКС. Множество вопросов сохраняется и при выборе маркера для диагностики той или иной стадии заболевания, и в понимании того, что именно отражает ухудшение клинического течения: повышенная или пониженная активность того или иного цитокина. В современной литературе, посвященной этому вопросу, данные часто носят весьма противоречивый характер [2, 21, 33, 48].

В таблице 2 представлены данные о наиболее изученных цитокинах, их функциях в процессе атерогенеза [4, 34-45].

Блокирование практически любого из цитокинов (с помощью антител против определенных цитокинов или с помощью антагонистов рецепторов к цитокинам) ведет к тому, что другие цитокины вполне эффективно замещают их действие, т.е. цитокины обладают плейотропным действием. Сложившаяся ситуация ставит под сомнение утверждение некоторых исследователей об исключительной

Перспективы использования цитокинов в качестве предикторов развития повторных сердечно-сосудистых событий

На данный момент существует незначительное количество публикаций, где отражены показатели цитокинов с разнонаправленным действием при их одномоментном изучении у пациентов с различными формами атеросклеротического поражения артерий. В качестве примера приведем исследование Е. П. Турмовой и соавт. (2014) по изучению концентраций цитокинов у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий [46]. Они анализировали показатели концентраций многочисленных цитокинов у пациентов с ИБС в возрасте от 45 до 89 лет и сравнивали их концентрации с клиническими и инструментальными показателями (функциональным классом (ФК) стабильной стенокардии, наличием аритмии, количеством обтурированных артерий, фракцией выброса левого желудочка, степенью ХСН, наличием ИМ в анамнезе и т.д.). Полученные результаты оказались неоднозначными: с одной стороны, не обнаружена какая-либо статистически достоверная взаимосвязь концентрации значительной части цитокинов с многочисленными клинико-лабораторными показателями, например отсутствие различий ИЛ-1, IFN- γ , ИЛ-6 у пациентов с различным ФК стабильной стенокардии; фракция выброса левого желудочка не была связана с концентрацией ИЛ-2, ИЛ-17 и с другими цитокинами, а концентрация TNF- α , IFN- γ и рецептора к ИЛ-6 вообще не отличалась от референсных значений. С другой стороны, у пациентов с ИБС иммуноопосредованная провоспалительная активность сыворотки крови представлена более высоким содержанием ИЛ-

Таблица 2 – Цитокины, принимающие участие в процессе атерогенеза

Цитокины	Основные источники синтеза	Мишень действия при атерогенезе	Данные о проатерогенном и/или противоатерогенном действии	Литературные источники
ИЛ-1 β	Миелиоидные клетки, макрофаги	Th-17 лимфоциты, эндотелиальные клетки, макрофаги	Проатерогенное: активация эндотелиальных клеток, макрофагов, Th-17 лимфоцитов, тромбоцитов. Развитие ИМ сопровождается увеличением содержания ИЛ-1 в крови в 4 раза, по сравнению с уровнем у здоровых доноров; осложненное течение ИМ после стентирования сопровождается сохранением высокого уровня ИЛ-1 в крови к 10-м суткам заболевания, что подтверждает неблагоприятное прогностическое влияние данного цитокина на течение воспаления.	[34, 35]
ИЛ-2	T(CD4 ⁺)-хелперы-1	T-лимфоциты и натуральные киллеры	Проатерогенное: стимулирует пролиферацию лимфоцитов и их миграцию в артериальную стенку, а также активирует выработку лимфоцитами многочисленных провоспалительных медиаторов.	[36]
ИЛ-4	Th-2 лимфоциты	T- и B-лимфоциты, эндотелиальные клетки	Противоатерогенное: терапия рекомбинантным ИЛ-2 способствует снижению общего холестерина (ХС) и липопротеинов. Уровень ИЛ-2 увеличивается, наряду со снижением его растворимого рецептора, при повышении концентрации ХС (> 6,2 ммоль/л), что указывает на контролирующее участие этого цитокина в обмене ХС.	[34, 36]
ИЛ-6	Макрофаги, эндотелиальные клетки	Th-1 лимфоциты, макрофаги	Проатерогенное: стимулирует пролиферацию B-лимфоцитов и производства ими иммуноглобулинов. Усиливает адгезию и хемотаксис лейкоцитов, а также синтез и секрецию колонийстимулирующих факторов (G-CSF и M-CSF) моноцитами и макрофагами. Присутствие ИЛ-4 вызывает «дыхательный взрыв» в лейкоцитах. Он также стимулирует цитотоксический (цитостатический) эффект этих клеток.	[34, 37]
ИЛ-8	Макрофаги, лимфоциты, фибробласты	Нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, Th-1 лимфоциты	Противоатерогенное: ингибирует функцию моноцитов, макрофагов и натуральных киллеров, блокируя и спонтанную, и стимулированную продукцию провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и IFN- γ .	[34, 38, 39]
ИЛ-10	T-регуляторы, миелиоидные клетки	Th-1 лимфоциты, B-лимфоциты, макрофаги	Проатерогенное: стимулирует синтез атерогенных липопротеинов. Активирует макрофаги, усиливая их цитотоксический потенциал. Длительно персистирующее хроническое воспаление коронарных сосудов с участием ИЛ-6 приводит к переходу стабильной стенокардии в её нестабильную форму и, в дальнейшем, к развитию ИМ. Определение ИЛ-6 является надежным методом диагностики нестабильности АСБ в сонных артериях.	[34, 40, 41]

Продолжение таблицы 2

ИЛ-12	Макрофаги, дендритные клетки	Th-1 лимфоциты, миелоидные клетки	Проагерогенное: регулирует дифференцировку Th-хелперов на ранних стадиях развития. В комбинации с ИЛ-18 (т.е. действуя синергично) данный цитокин является мощным индуктором синтеза γ -интерферона и ФНО- α , которые ускоряют процессы атерогенеза в сосудах. В экспериментах на лабораторных животных доказано, что ИЛ-12 является независимым предиктором развития и прогрессирования атеросклероза. Блокирование с помощью моноклональных антител ИЛ-12 в течение 6 недель способствовало снижению концентрации ХС-ЛПНП на 68,5%, уменьшению степени стеноза сонных артерий на 57,8% и на 66,7% – толщины КИМ. Клинические данные показывают возможность использования уровня ИЛ-12 в крови в качестве предиктора наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после перенесенного ИМ в течение 1-го года.	[4, 34, 42]
ИЛ-17	Th-17 лимфоциты	Макрофаги, нейтрофилы, T-лимфоциты	Проагерогенное: способствует хемокин-зависимому проникновению моноцитов и нейтрофилов в интиму; увеличивает экспрессию VCAM-1; стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов/хемокинов (ИЛ-6, ФНО- α , CCL5), матричных металлопротеиназ (ММП), а также апоптоз гладкомышечных клеток. Наличие у пациентов нестабильных бляшек и выраженных атеросклеротических изменений сонных и коронарных артерий сочетается со снижением уровня T-рег и увеличением Th-17 и ассоциированных цитокинов по сравнению с пациентами без АСБ. При применении анти-ИЛ-17А – антител отмечено уменьшение степени атеросклеротического поражения сосудов.	[34, 43]
ИЛ-18	Макрофаги	Th-1 лимфоциты	Противоагерогенное: увеличивает выработку противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ИЛ-1RA, снижает секрецию IFN- γ , а также степень повреждения и воспаления сосудов. Проагерогенное: стимулирует продукцию IFN- γ . Содействует продукции молекул адгезии эндотелиальными клетками, повышает экспрессию ММП, а также провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- α . Согласно данным Atheto Gene Study, концентрация циркулирующего ИЛ-18 является предвестником будущих острых состояний у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией. Повышенный уровень цитокина является предвестником рестеноза стента у пациентов с ОИМ.	[34, 37]
ТФР (трансформирующий фактор роста)	Эндотелиальные клетки	Th-1 лимфоциты, Th-2 лимфоциты, T-регуляторы	Проагерогенное: концентрация ТФР- β 1 в сыворотке крови у пациентов с ИБС оказалась достоверно выше, чем у здоровых лиц. ТФР- β 1, участвуя в процессе ремоделирования миокарда и сосудов, действует через механизм фиброобразования, связанный с избыточным отложением коллагена и нарушением его деградации и через механизм неоваскуляризации, т.к. новообразованные сосуды легко подвергаются повреждению, что приводит к кровоизлиянию в бляшку и, в результате, под воздействием провоспалительных цитокинов происходит дестабилизация этой бляшки. Также при чрезмерной секреции ТФР- β 1 отмечается тенденция к увеличению роста бляшки. Антитела к ТФР усиливают распространённость атеросклероза, что делает бляшки нестабильными. Противоагерогенное: ингибирование пролиферации, дифференцировки Th-1 лимфоцитов, стимулирование действия T-регуляторов. С помощью данного цитокина происходит стабилизация покрышки бляшки путем синтеза стромальных белков, в частности коллагена. Снижает чувствительность артерий к действию провоспалительных цитокинов.	[34, 44]
ФНО- α (фактор некроза опухоли- α)	Th-1 лимфоциты, миелоидные клетки	Макрофаги, эндотелиальные клетки, Th-1 лимфоциты	Проагерогенное: стимулирование экспрессии молекул адгезии и моноцитарного хемотаксиса протеина. Противоагерогенное: ФНО- α ингибирует поглощение модифицированных ЛПНП макрофагами, в частности – инактивирует сквенджер – рецепторы, необходимые для захвата ЛПНП, и подавляет их экспрессию на клетках.	[34, 39]
IFN- γ (γ-интерферон)	Th-1 лимфоциты, натуральные киллеры	Макрофаги, гладко-мышечные клетки, натуральные киллеры, B-лимфоциты	Проагерогенное: стимулирует синтез генов, ответственных за поглощение макрофагами окисленных липопротеинов. Противоагерогенное: способствует подавлению и миграции нейтрофилов и активации T-регуляторных клеток, и дифференциации Th-2 и Th-17.	[34, 45]

1 β и ИЛ-17, по сравнению со здоровыми донорами [46].

Также было выявлено, что существует дисбаланс соотношения удельного веса цитокинов при ИБС – он представлен увеличением доли ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-17, ТФР- β 1, ТФР- β 2 и снижением процента ИЛ-2 и ИЛ-10. По мнению авторов, выраженное снижение доли ИЛ-2 и ИЛ-10 в «цитокиновом профиле» указывает на угнетение иммунорегуляторной и противовоспалительной активности [46].

Учитывая накопленный опыт в исследовании цитокинов как потенциальных предикторов прогноза развития сердечно-сосудистых событий в настоящее время, самым перспективным методом может являться определение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, которые, по нашему мнению, более емко отражают состояние системы цитокинов у той или иной группы пациентов. При использовании относительных показателей мы получаем, как минимум, два преимущества. Во-первых, это корректное сравнение результатов разных исследований, ведь референсные значения достаточно варьируются, а относительный показатель «выравнивает» эти различия. Во-вторых, обилие расчетов может вводить в некоторое заблуждение, а измененный относительный показатель даст более надежную информацию – существует какая-либо тенденция или нет. Например, высокие концентрации проатерогенных липопротеинов не способствуют развитию атеросклероза при индексе атероген-

ности менее 3, при низкой же концентрации этих липопротеинов, но при индексе атерогенности более 3, по данным литературы, могут развиваться фатальные атеросклеротические осложнения [47]. Также более надежным мы считаем определение какого-либо показателя или показателей в качестве предикторов на период не более 1-2 лет. Это самое опасное время после перенесенного ИМ или интервенционного вмешательства с точки зрения вероятности развития осложнений. Показатели будут доступны быстрой коррективке (ввиду короткого периода наблюдения) и удобны для статистической обработки получаемой информации. Приведем несколько примеров из литературных источников, которые, как нам кажется, могут и должны использоваться в диагностике и прогнозировании неблагоприятных коронарных событий (табл. 3) [2, 23, 48, 49].

Согласно представленным данным, мы можем наблюдать, что максимальная по времени прогностическая мощность цитокинов и относительных показателей, рассчитанных на их основе, составляет чуть более 1 года. Большинство прогностических шкал, не включающих в свои параметры цитокины, имеют предсказательную мощность примерно на такой же срок (шкала PURSUIT, CADILLAC, SYNTAX score и т.д.). Однако эти шкалы содержат результаты клинических и инструментальных исследований, которые далеко не всегда отражают реальную картину состояния здоровья того или иного пациента на данный момент и ближайшую перспективу (при-

Таблица 3 – Характер соотношений про- и противовоспалительных цитокинов, используемых при неблагоприятных сердечно-сосудистых событиях

Название	Краткая информация	Литературный источник
Общий воспалительный ответ (ОВО) - hs-CRP/ ИЛ-10 \times 100%	ОВО при наблюдении у пациентов с ИМ без подъема ST (ИМБПST) в течение 30 дней был достоверно выше, чем у пациентов с ИМ с подъемом ST. Было обнаружено, что у пациентов с ИМБПST с повышенным уровнем ИЛ-10 риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был меньше	[2]
ИЛ-8/ИЛ-10	Данный коэффициент увеличен у пациентов с ИМ и ожирением как на 1-е, так и на 12-е сутки госпитализации	[48]
ИЛ-6/ИЛ-10	Соотношение было статистически выше у пациентов с ОИМ, чем у пациентов с НС, и отрицательно коррелировало с содержанием ЛПВП («антиатерогенным» липопротеином) в сыворотке крови. Обнаружена положительная линейная корреляция между двумя показателями	[23]
ИЛ18/ИЛ10	Независимый предиктор повторных эпизодов коронарных осложнений в течение 1 года у пациентов с ОКС (OR 1.91, 95% CI 1.37-2.65, $p < 0.001$)	[49]

мерно до 12 месяцев). Это хорошо прослеживается на примере определения количества CD4+Т-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-10, для оценки риска прогрессирования атеросклероза в краткосрочной перспективе (1-2 года) [50].

Пациенты, у которых возникали повторные сердечно-сосудистые события спустя 18-24 месяцев после исследования, в большинстве своем имели относительно неплохие стандартно изучаемые лабораторные (нормальная концентрация холестерина и его фракций, глюкозы и мочевины с креатинином) и инструментальные (коронарные артерии без значимых стенозов) показатели во время первого поступления в стационар. Пациенты не имели вредных привычек и ИМ в анамнезе. Однако изначальное количество Т-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-10 в крови, оказалось менее 3,5%, что ниже референсных значений. С другой стороны, пациенты, у которых не возникало ухудшения состояния здоровья спустя 1,5-2 года, имели показатели при первом поступлении относительно хуже, чем у предыдущей группы: они курили, имели ИМ и АГ в анамнезе, степень стенозирования коронарных артерий была в пределах 40-60%. Однако концентрация Т-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-10, оказалась более 3,5%, что выше, чем у предыдущей группы и, соответственно, выше референсных значений.

Таким образом, определение иммунологических показателей значительно облегчает диагностику нестабильности АСБ, помогает в краткосрочном прогнозировании повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и должна в комплексе с другими методами диагностики применяться в стационаре.

Заключение

1. Цитокины оказывают плеiotропное действие в атерогенезе.

2. Современные рутинные методы исследования (лабораторные, инструментальные), используемые в клинической практике, не позволяют прогнозировать особенности течения атеросклеротического поражения различных артерий более чем на 12 месяцев и обладают меньшей диагностической чувствительностью и специфичностью, по сравнению с определением концентрации тех или иных цитокинов. В связи с этим, необходимы комплексные исследования «цитокинового профиля» с последующим рас-

четом соотношений различных цитокинов, в том числе для корректного сравнения с данными других авторов.

3. Изучение динамики изменения цитокинов при дестабилизации атеросклеротической бляшки позволит расширить представления о патогенезе атеросклероза и определить дополнительные диагностические критерии повреждения артериальных сосудов с улучшением прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Литература

1. Беларусь – на шестом месте по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в мире [Электронный ресурс] // Thinktanks.by : [сайт белорус. исслед.]. – 2017. – Режим доступа: <https://thinktanks.by/publication/2017/05/21/belarus-na-shestom-meste-po-smernosti-ot-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy-v-mire.html>. – Дата доступа: 06.08.2018.
2. Шаленкова, М. А. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ишемической болезни сердца / М. А. Шаленкова, Э. Т. Мухаметова, З. Д. Михайлова // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 11. – С. 14–20.
3. Libby, P. Inflammation in Atherosclerosis / P. Libby // Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. – 2012 Sep. – Vol. 32, N 9. – P. 2045–2051.
4. Клиническая и прогностическая значимость интерлейкина-12 у пациентов с инфарктом миокарда / М. В. Зыков [и др.] // Мед. иммунология. – 2011. – Т. 13, № 2/3. – С. 219–226.
5. Grayston, J. T. Background and current knowledge of Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis / J. T. Grayston // J. Infect. Dis. – 2000 Jun. – Vol. 181, suppl. 3. – P. S402–S410.
6. Цитомегаловирус в плазме больных острым коронарным синдромом / Е. А. Никитская [и др.] // Acta Nature. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 114–119.
7. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / J. Perk [et al.] // Eur. Heart J. – 2012 Jul. – Vol. 33, N 13. – P. 1635–1701.
8. Авалиани, В. М. Новые взгляды на механизм развития атеросклероза (обзор литературы) / В. М. Авалиани, В. А. Попов, С. И. Мартынов // Экология человека. – 2005. – № 4. – С. 24–30.
9. Талаева, Т. В. Значимость и механизмы действия воспаления как независимого фактора атерогенеза / Т. В. Талаева, А. С. Гавриш, В. В. Братусь // Украин. кардіол. журн. – 2014. – № 4. – С. 49–69.
10. Could elevated platelet-lymphocyte ratio predict left ventricular systolic dysfunction in patients with non-ST

- elevated acute coronary syndrome? / A. Bekler [et al.] // *Anatol. J. Cardiol.* – 2015 May. – Vol. 15, N 5. – P. 385–390.
11. Muller, J. E. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease / J. E. Muller, G. H. Tofler, P. H. Stone // *Circulation.* – 1989 Apr. – Vol. 79, N 4. – P. 733–743.
12. Аймагамбетова, А. О. Атерогенез и воспаление / А. О. Аймагамбетова // *Наука и здравоохранение.* – 2016. – № 1. – С. 24–39.
13. Карагодин, В. П. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины – роль в атерогенезе / В. П. Карагодин, Ю. В. Бобрышев, А. Н. Орехов // *Патогенез.* – 2014. – Т. 12, № 1. – С. 21–35.
14. Adaptive Immunity Dysregulation in Acute Coronary Syndromes: From Cellular and Molecular Basis to Clinical Implications / D. Flego [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016 Nov. – Vol. 68, N 19. – P. 2107–2117.
15. Инвазивные методы выявления нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях / Н. Р. Тагиева [и др.] // *Кардиология.* – 2014. – Т. 54, № 11. – С. 46–56.
16. Тагиева, Н. Р. Неинвазивные методы выявления нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях / Н. Р. Тагиева, Р. М. Шахнович, Т. Н. Веселова // *Кардиология.* – 2015. – Т. 55, № 5. – С. 80–88.
17. McDermott, M. M. Ankle-brachial index screening to improve health outcomes: Where is the evidence? / M. M. McDermott // *Ann. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 159, N 5. – P. 362–363.
18. Мищенко, Т. С. Утолщение комплекса интима-медиа внутренней сонной артерии как предиктор ишемического инсульта [Электронный ресурс] / Т. С. Мищенко, Е. В. Песочная // *Новости медицины и фармации.* – 2008. – № 2. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4374>. – Дата доступа: 05.08.2018.
19. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors / D. Baldassarre [et al.] // *Stroke.* – 2000 Oct. – Vol. 31, N 10. – P. 2426–2430.
20. Carotid ultrasound identifies high risk subclinical atherosclerosis in adults with low framingham risk scores / M. F. Eleid [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010 Aug. – Vol. 23, N 8. – P. 802–808.
21. Данилова, М. А. Роль цитокинов сыворотки крови в патогенезе каротидного атеросклероза / М. А. Данилова, Т. В. Байдина // *Врач-аспирант.* – 2011. – № 3.1. – С. 163–169.
22. Иммунологические аспекты развития эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца и определение роли факторов риска в их формировании / И. М. Фуштей [и др.] // *Внутрен. медицина.* – 2007. – № 4. – С. 16–24.
23. Biomarkers in Acute Coronary Syndrome / V. Loria [et al.] // *Biomarker Insights.* – 2008. – Vol. 3. – P. 453–468.
24. Evaluation of C-reactive protein prior to and on-treatment as a predictor of benefit from atorvastatin: observations from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial / P. S. Sever [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2012 Feb. – Vol. 33, N 4. – P. 486–494.
25. Копица, Н. П. Интерлейкин-10 и С-реактивный протеин как прогностические маркеры повторных сосудистых событий после острого коронарного синдрома / Н. П. Копица, Е. И. Литвин // *Вестн. Харьк. нац. ун-та им. В. Н. Каразина. Сер. Медицина.* – 2010. – № 19. – С. 42–46.
26. Маркеры воспаления и долгосрочный прогноз у больных с острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца / Е. Г. Пономарь [и др.] // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2011. – № 6. – С. 10–15.
27. de Lemos, J. A. Natriuretic peptides in the prognosis and management of acute coronary syndrome / J. A. de Lemos, W. F. Peacock, P. A. McCullough // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2010. – Vol. 11, suppl. 2. – P. S24–S34.
28. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies / E. Di Angelantonio [et al.] // *Circulation.* – 2009 Dec. – Vol. 120, N 22. – P. 2177–2187.
29. The natriuretic peptides BNP and CNP increase heart rate and electrical conduction by stimulating ionic currents in the sinoatrial node and atrial myocardium following activation of guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors / J. Springer [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2012 May. – Vol. 52, N 5. – P. 1122–1134.
30. Beutler, B. Unraveling function in the TNF ligand and receptor families / B. Beutler, C. van Hufel // *Science.* – 1994 Apr. – Vol. 264, N 5159. – P. 667–668.
31. Tedgui, A. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways / A. Tedgui, Z. Mallat // *Physiol. Rev.* – 2006 Apr. – Vol. 86, N 2. – P. 515–581.
32. Симбирцев, А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление.* – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–22.
33. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. Биохимические и иммунологические аспекты / В. В. Кухарчук [и др.] // *Кардиол. вестн.* – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 48–55.
34. Fatkhullina, A. R. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis / A. R. Fatkhullina, I. O. Peshkova, E. K. Koltsova // *Biochemistry (Mosc).* – 2016 Nov. – Vol. 81, N 11. – P. 1358–1370.
35. Investigation of the effect of Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA) on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes (The MRC-IL-HEART Study) / D. C. Crossman [et al.] // *Trials.* – 2008 Feb. – Vol. 9. – P. 8.
36. Козлов, В. К. Цитокиноterapia: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность : рук. для врачей / В. К. Козлов. – СПб. : Альтер Эго, 2010. – 148 с.
37. Белюк, С. Н. Роль иммунной активации и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности и подходы к лечению / С. Н. Белюк, В. А. Снежицкий // *Журн. ГрГМУ.* – 2010. – № 4. – С. 32–35.
38. Реактанты острой фазы воспаления и интерлейкина-8 при инфаркте миокарда / В. Н. Зорина [и др.] // *Клин. лаб. диагностика.* – 2009. – № 4. – С. 36–37.
39. Динамика изменений уровней цитокинов на госпитальном этапе у больных с различными клиническими вариантами острого коронарного синдрома / С. А. Бернс [и др.] // *Мед. иммунология.* – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 33–40.
40. Couper, K. N. Blount IL-10: the master regulator of immunity to infection / K. N. Couper, D. G. Blount, E.

- M. Riley // J. Immunol. – 2008 May. – Vol. 180, N 9. – P. 5771–5777.
41. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome / A. Malarstig [et al.] // Heart. – 2008 Jun. – Vol. 94, N 6. – P. 724–729.
 42. Козлов, В. А. Вакцины против атеросклероза: состояние проблемы и перспективы ее развития / В. А. Козлов, М. И. Душкин, Е. И. Верещагин // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 8–14.
 43. Taleb, S. Interleukin-17: friend or foe in atherosclerosis / S. Taleb, A. Tedgui, Z. Mallat // Curr. Opin. Lipidol. – 2010 Oct. – Vol. 21, N 5. – P. 404–408.
 44. Трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ при различном течении ишемической болезни сердца после операции коронарного шунтирования / К. В. Корженевская [и др.] // Мед. иммунология. – 2010. – Т. 12, № 6. – С. 521–528.
 45. Интерферон- γ : биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа / А. А. Луцкий [и др.] // Журн. инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 10–22.
 46. Особенности цитокинового статуса у больных с атеросклерозом / Е. П. Турмова [и др.] // Мед. иммунология. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 323–332.
 47. Маковеева, Е. А. Индекс атерогенности как интегральный показатель поражения органа мишени (сердца) при гипертонической болезни [Электронный ресурс] / Е. А. Маковеева // Universum: Медицина и фармакология : электрон. науч. журн. – 2013. – № 1. – Режим доступа: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/322>. – Дата доступа: 06.09.2018.
 48. Цитокиновый профиль при висцеральном ожирении и неблагоприятный прогноз инфаркта / О. В. Груздева [и др.] // Мед. иммунология. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 211–220.
 49. Interleukin-18: Interleukin-10 ratio and in-hospital events in patients with acute coronary syndrome / G. K. Chalikias [et al.] // Atherosclerosis. – 2005 sep. – Vol. 182, N 1. – P. 135–143.
 50. Способ диагностики предрасположенности к прогрессированию атеросклероза у больных с хронической ишемической болезнью сердца по содержанию интерлейкин-10-продуцирующих Т-лимфоцитов в периферической крови : пат. 2575791 Рос. Федерация : МПК G01N33/50 / Т. И. Арефьева, Т. В. Балахонова, Т. Л. Красникова, Е. А. Носова, А. В. Потехина, С. И. Проваторов, Е. А. Пылаева, Н. Ю. Рулева ; заявитель и патентообладатель ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. – № 2014141098/15 ; заявл. 13.10.14 ; опубл. 20.02.16.

Поступила 08.02.2018 г.

Принята в печать 25.09.2018 г.

References

1. Belarus ranks sixth in mortality from cardiovascular diseases in the world [Elektronnyi resurs]. Thinktanks.by: [sait belorus. issled.]. 2017. Rezhim dostupa: <https://thinktanks.by/publication/2017/05/21/belarus-na-shestom-meste-posmertnosti-ot-serdechno-sosudistykh-zabolevaniy-v-mire.html>. Data dostupa: 06.08.2018. (In Russ.)
2. Shalenkova MA, Mukhametova ET, Mikhaylova ZD. The role of markers of necrosis and inflammation in predicting acute forms of coronary heart disease. Klin Mmeditsina. 2013;91(11):14-20. (In Russ.)
3. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012 Sep;32(9):2045-51. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179705
4. Zykov MV, Barbarash OL, Kashtalov VV, Veremeev AV, Barbarash LS. Clinical and prognostic significance of interleukin-12 in patients with myocardial infarction. Med Immunologii. 2011;13(2-3):219-26. (In Russ.)
5. Grayston JT. Background and current knowledge of Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. J Infect Dis. 2000 Jun;181 Suppl 3:S402-10. doi: 10.1086/315596
6. Nikitskaya EA, Grivel' Zh-Sh, Maryukhnich EV, Lebedeva AM, Ivanova OI, Savvinova PP, i dr. Cytomegalovirus in plasma of patients with acute coronary syndrome. Acta Nature. 2016;8(2):114-9. (In Russ.)
7. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012 Jul;33(13):1635-701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092
8. Avaliani VM, Popov VA, Martynov SI. New views on the mechanism of atherosclerosis development (literature review). Ekologiya Cheloveka. 2005;(4):24-30. (In Russ.)
9. Talaeva TV, Gavrish AS, Bratus' VV. Significance and mechanisms of inflammation as an independent factor of atherogenesis. Ukrain Kardiol Zhurn. 2014;(4):49-69. (In Russ.)
10. Bekler A, Gazi E, Yilmaz M, Temiz A, Altun B, Barutcu A, et al. Could elevated platelet-lymphocyte ratio predict left ventricular systolic dysfunction in patients with non-ST elevated acute coronary syndrome? Anatol J Cardiol. 2015 May;15(5):385-90. doi: 10.5152/akd.2014.5434
11. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. Circulation. 1989 Apr;79(4):733-43.
12. Aymagambetova AO. Atherogenesis and inflammation. Nauka Zdravookhranenie. 2016;(1):24-39. (In Russ.)
13. Karagodin VP, Bobryshev YuV, Orekhov AN. Inflammation, immunocompetent cells, cytokines - role in atherogenesis. Patogenez. 2014;12(1):21-35. (In Russ.)
14. Flego D, Liuzzo G, Weyand CM, Crea F. Adaptive Immunity Dysregulation in Acute Coronary Syndromes: From Cellular and Molecular Basis to Clinical Implications. J Am Coll Cardiol. 2016 Nov;68(19):2107-2117. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.036
15. Tagieva NR, Shakhnovich RM, Mironov VM, Ruda MYa. Invasive methods for detection of unstable atherosclerotic plaques in coronary arteries. Kardiologiya. 2014;54(11):46-56. (In Russ.)
16. Tagieva NR, Shakhnovich RM, Veselova TN. Noninvasive methods for detection of unstable atherosclerotic plaques in

- coronary arteries. *Kardiologiia*. 2015;55(5):80-8. (In Russ.)
17. McDermott MM. Ankle-brachial index screening to improve health outcomes: Where is the evidence? *Ann Intern Med*. 2013;159(5):362-3. doi: 10.7326/0003-4819-159-5-201309030-00012
18. Mishchenko TS, Pesotskaya EV. Thickening of the intima-media complex of the internal carotid artery as a predictor of ischemic stroke [Elektronnyi resurs]. *Novosti Meditsiny Farmatsii*. 2008;(2). Rezhim dostupa: HTTP://WWW.MIF-UA.COM/ARCHIVE/ARTICLE/4374. Data dostupa: 05.08.2018. (In Russ.)
19. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke*. 2000 Oct;31(10):2426-30.
20. Eleid MF, Lester SJ, Wiedenbeck TL, Patel SD, Appleton CP, Nelson MR, et al. Carotid ultrasound identifies high risk subclinical atherosclerosis in adults with low framingham risk scores. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Aug;23(8):802-8. doi: 10.1016/j.echo.2010.06.003
21. Danilova MA, Baydina TV. The role of serum cytokines in the pathogenesis of carotid atherosclerosis. *Vrach-aspirant*. 2011;(3.1):163-9. (In Russ.)
22. Fushchey IM, Podsevakhina SL, Tkachenko OV, Palamarchuk AI. Immunological aspects of endothelial dysfunction development in patients with coronary heart disease and determination of the role of risk factors in their formation. *Vnutren Meditsina*. 2007;(4):16-24. (In Russ.)
23. Loria V, Leo M, Biasillo G, Dato I, Biasucci LM. Biomarkers in Acute Coronary Syndrome. *Biomarker Insights*. 2008;3:453-68.
24. Sever PS, Poulter NR, Chang CL, Hingorani A, Thom SA, Hughes AD, et al. Evaluation of C-reactive protein prior to and on-treatment as a predictor of benefit from atorvastatin: observations from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J*. 2012 Feb;33(4):486-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehr262
25. Kopitsa NP, Litvin EI. Interleukin-10 and C-reactive protein as predictive markers of recurrent vascular events after acute coronary syndrome. *Vestn Khar'k Nats Un-ta im VN Karazina Ser Meditsina*. 2010;(19):42-6. (In Russ.)
26. Ponomar' EG, Syrkin AL, Gusev DE, Andreev DA. Markers of inflammation and long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome and stable ischemic heart disease. *Kardiologiia Serdechno-sosudistaia Khirurgiia*. 2011;(6):10-5. (In Russ.)
27. de Lemos JA, Peacock WF, McCullough PA. Natriuretic peptides in the prognosis and management of acute coronary syndrome. *Rev Cardiovasc Med*. 2010;11 Suppl 2:S24-34.
28. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Ray KK, Gobin R, Saleheen D, et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation*. 2009 Dec;120(22):2177-87. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.884866
29. Springer J, Azer J, Hua R, Robbins C, Adamczyk A, McBoyle S, et al. The natriuretic peptides BNP and CNP increase heart rate and electrical conduction by stimulating ionic currents in the sinoatrial node and atrial myocardium following activation of guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors. *J Mol Cell Cardiol*. 2012 May;52(5):1122-34. doi: 10.1016/j.yjmcc.2012.01.018
30. Beutler B, van Hufel C. Unraveling function in the TNF ligand and receptor families / B. Beutler, C. van Hufel. *Science*. 1994 Apr;264(5159):667-8.
31. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev*. 2006 Apr;86(2):515-81. doi: 10.1152/physrev.00024.2005
32. Simbirtsev AS. Cytokines: classification and biological functions. *Tsitokiny Vvospalenie*. 2004;3(2):16-22. (In Russ.)
33. Kukharchuk VV, Zykov KA, Masenko VP, Nuraliev EYu, Shakhnovich RM, Yarovaya EB. Dynamics of inflammatory process in patients with acute coronary syndrome and patients with stable angina. *Biochemical and immunological aspects*. *Kardiol Vestn*. 2007;2(2):48-5. (In Russ.)
34. Fatkhullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis. *Biochemistry (Mosc)*. 2016 Nov;81(11):1358-1370. doi: 10.1134/S0006297916110134
35. Crossman DC, Morton AC, Gunn JP, Greenwood JP, Hall AS, Fox KA, et al. Investigation of the effect of Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA) on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes (The MRC-ILA-HEART Study). *Trials*. 2008 Feb;9:8. doi: 10.1186/1745-6215-9-8
36. Kozlov VK. Cytokine therapy: pathogenetic direction in infectious diseases and clinical effectiveness: ruk dlia vrachei. Saint-Petersburg, RF: Al'ter Ego; 2010. 148 p. (In Russ.)
37. Belyuk SN, Snezhitskiy VA. The role of immune activation and systemic inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure and treatment approaches. *Zhurn GrGMU*. 2010;(4):32-5. (In Russ.)
38. Zorin NA, Podkhomutnikov VM, Yankin MYu, Zorina VN, Arkhipova SV, Ryabicheva TG. Acute phase reactants of inflammation and interleukin-8 in myocardial infarction. *Klin Lab Diagnostika*. 2009;(4):36-7. (In Russ.)
39. Berns SA, Kiprina ES, Shmidt EA, Veremeev AV, Barbarash OL. Dynamics of changes in cytokine levels at the hospital stage in patients with different clinical variants of acute coronary syndrome. *Med Immunologiia*. 2016;18(1):33-40. (In Russ.)
40. Couper KN, Blount DG, Riley EM. Blount IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol*. 2008 May;180(9):5771-7.
41. Mälarstig A, Eriksson P, Hamsten A, Lindahl B, Wallentin L, Siegbahn A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2008 Jun;94(6):724-9. Epub 2007 Aug 9. doi: 10.1136/hrt.2007.119271
42. Kozlov VA, Dushkin MI, Vereshchagin EI. Vaccines against atherosclerosis: state of the problem and prospects for its development. *Tsitokiny Vospalenie*. 2008;7(1):9-14. (In Russ.)
43. Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. Interleukin-17: friend or foe in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2010 Oct;21(5):404-8. doi: 10.1097/MOL.0b013e32833dc7f9
44. Korzhenevskaya KV, Gavrisheva NA, Panov AV, Ses' TP, Alugishvili MZ, Kozlov VV. Transforming growth factor- β 1 in different course of coronary heart disease after coronary bypass surgery. *Med Immunologiia*. 2010;12(6):521-8. (In Russ.)

45. Lutskiy AA, Zhirkov AA, Lobzin DYU, Rao M, Alekseeva LA, Meyrer M, i dr. Interferon- γ : biological function and significance for the diagnosis of cellular immune response. Zhurn Infektologii. 2015;7(4):10-22. (In Russ.)
46. Turmova EP, Markelova EV, Silaev AA, Luk'yanov PA, Chikalovets IV. Features of cytokine status in patients with atherosclerosis. Med Immunologiya. 2014;16(4):323-32. (In Russ.)
47. Makoveeva EA. The atherogenic index as an integral indicator of the destruction of the target organ (the heart) and hypertension [Elektronnyi resurs]. Universum: Meditsina i farmakologiya: elektron nauch zhurn. 2013;(1). Rezhim dostupa: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/322>. Data dostupa: 06.09.2018. (In Russ.)
48. Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Matveeva VG, Dyleva YuA, Palicheva EI, Karetnikova VN, i dr. Cytokine profile in visceral obesity and unfavorable prognosis of heart attack. Med Immunologiya. 2015;17(3):211-20. (In Russ.)
49. Chalikias GK, Tziakas DN, Kaski JC, Hatzinikolaou EI, Stakos DA, Tentis IK, et al. Interleukin-18:Interleukin-10 ratio and in-hospital events in patients with acute coronary syndrome. Atherosclerosis. 2005 Sep;182(1):135-43. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.02.002
50. Aref'yeva TI, Balakhonova TV, Krasnikova TL, Noeva EA, Potekhina AV, Provatorov SI, Pylaeva EA, Ruleva NYu; FGBU RKNPK MZ RF, zaiavitel' i patentoobladatel'. A method for diagnosing predisposition to atherosclerosis progression in patients with chronic coronary heart disease by the content of interleukin-10-producing t-lymphocytes in peripheral blood: pat. 2575791 Ros Federatsiya: MPK G01N33/50. № 2014141098/15; zaiavl 13.10.14; opubl 20.02.16. (In Russ.)

Submitted 08.02.2018

Accepted 25.09.2018

Сведения об авторах:

Прудников А.Р. – м.м.н., аспирант кафедры внутренних болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Щупакова А.Н. – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, проректор по лечебно-фармацевтической работе и последипломному обучению, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Prudnikov A.R. – Master of Medical Sciences, postgraduate of the Chair of Internal Medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Shchupakova A.N. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Medicine, pro-rector for treatment-and-pharmaceutical work and post-diploma education, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра внутренних болезней. E-mail: prudnikov92@yandex.ru – Прудников Александр Русланович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Medicine. E-mail: prudnikov92@yandex.ru – Alexander R. Prudnikov.

ПЕРИНЕОЛОГИЯ: АНАТОМО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ.

ЧАСТЬ 1. АНАТОМИЯ И ФУНКЦИИ МЫШЦ АНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

БУРАК Г.Г.¹ КИМ Т.И.¹, БУЯНОВ И.В.², МОРГАЕВА Ю.В.¹

¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

² Витебская городская центральная клиническая больница, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №5. – С. 43-51.

PERINEOLOGY: ANATOMICAL-FUNCTIONAL AND CLINICAL ASPECTS. PART 1. ANATOMY AND FUNCTIONS OF THE ANAL REGION MUSCLES

BURAK G.G.¹ KIM T.I.¹, BUYANOV I.V.², MORGAYEVA Y.V.¹

¹ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

² Vitebsk City Central Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(5):43-51.

Резюме.

Перинеология – комплексная отрасль науки, изучающая развитие, строение и функции промежности в норме и при различных патологических состояниях – врожденных и приобретенных.

Комплекс мягких тканей, закрывающих нижнюю апертуру таза, обозначается двумя терминами – «промежность» и «тазовое дно». Под каждым из них авторы описывают различные по строению и функции кожно-мышечно-фасциальные образования.

Выполненная нами работа дала основание называть «тазовым дном» комплекс мягких тканей, занимающих пространство выхода из малого таза, «промежностью» – кожно-мышечно – фасциальную пластинку между задней спайкой больших половых губ или основанием мошонки и верхушкой копчика. Результаты исследования представлены в четырех статьях, в которых подробным образом будет изложена анатомия анальной и мочеполовой областей тазового дна с учетом особенностей строения их мышечно-фасциальных структур и анатомо-функциональных связей с органами и клетчаточными пространствами малого таза.

В настоящей статье изложены данные о мышцах анальной области, полученные при целенаправленном препарировании соответствующей области на телах умерших людей, при изготовлении музейных препаратов мышц тазового дна, при анализе данных литературы соответствующего содержания.

Подробно описана индивидуальная анатомия мышц анальной части тазового дна. Приоритетно изложена анатомия мышцы, поднимающей задний проход, и особенности строения трех ее частей, передняя часть которой (лобково-прямокишечная мышца) анатомически сращена с наружным сфинктером заднего прохода, с мышечной оболочкой прямой кишки, что позволяет считать ее основной функциональной единицей, ответственной за все фазы дефекации. Описана анатомия сфинктеров заднего прохода и их участие вместе с лобково-прямокишечной мышцей в замыкательной системе прямой кишки.

Ключевые слова: тазовое дно, промежность, мышцы анальной области, лобково-прямокишечная мышца, сфинктеры заднего прохода.

Abstract.

Perineology is a complex branch of science that studies the development, structure and functions of the perineum in the norm and under various pathological conditions – congenital and acquired. In Russian and English literature, the complex of soft tissues covering the lower aperture of the pelvis is designated by two terms – «perineum» and «pelvic floor». Using these terms the authors describe the cutaneous-muscular-fascial formations, that are different in structure and function.

Our work gave grounds to call the complex of soft tissues occupying the space of exit from the small pelvis the «pelvic floor», and the cutaneous-muscular-fascial plate between the posterior wall of the labia major or the base of the scrotum and the tip of the coccyx – the «perineum». The results of the study will be presented in four articles, in which anatomy of the anal and urogenital areas of the pelvic floor will be described in detail.

In this article, we present the data on the muscles of the anal region obtained on the purposeful preparation of the corresponding area on the bodies of deceased people, on the preparation of museum specimens of the pelvic floor muscles, on analyzing literature data of the relevant content.

The description of individual anatomy of the anal part muscles of the pelvic floor has been provided in every particular. The priority is given to anatomy of the muscle that lifts the anus and the structural features of its three parts.

The anterior part of this muscle (the pubic-rectal muscle) is anatomically fused with the external sphincter of the anus, with the muscular covering of the rectum, which allows to consider it as the main functional unit responsible for all phases of defecation.

Anatomy of the anus sphincters and their participation together with the pubic-rectal muscle in the rectum closure system are also described.

Key words: pelvic floor, perineum, anal area muscles, pubic-rectal muscle, anus sphincters.

Современные представления о структурной организации, функциях и клинических аспектах тазового дна не являются противоречивыми, однако толкования ученых (анатомов, проктологов) об этой части тела человека во многом неоднозначны [1-6].

Учитывая: а) высокую хирургическую активность на образованиях промежности и проходящих через неё органах [3, 5, 7];

б) половые и конституциональные особенности промежности [1];

в) нарушения анатомической и функциональной состоятельности при заболеваниях тазового дна и органов малого таза, целесообразно оценить и осмыслить имеющиеся знания о деталях их строения, о структурных и функциональных связях между ними и о значении этих взаимоотношений с позиций потребностей клиники [8-12].

В современном понимании промежность – это небольшой участок мягких тканей (кожа, мышцы, фасции), расположенный между анусом и наружными половыми органами. По старой терминологии данная область называлась «сухожильный центр промежности» (*centrum tendineum perinei s. corpus perineale*). Слово «сухожильный» по современной терминологии [6] из альтернативного термина *centrum perinei* исключено, так как центр промежности имеет волокнисто-мышечный, а не сухожильный характер строения. И действительно, центр промежности является местом фиксации (прикрепления) многих мышц тазового дна: спереди – *m. bulbospongiosus*, по бокам – *m. transversus perinei superficialis*, сзади – передние пучки *m. sphincter ani externus*.

Часть промежности, соответствующая *centrum perinei*, в клинике называется акушерской промежностью, так как имеет значение в акушерской практике (разрывы промежности при родах).

Существенных расхождений, касающихся строения, функций и клинической оценки образований тазового дна, приводимых в литературных источниках [1, 2, 4, 9, 11], не прослеживается. Тем не менее, анатомо-клиническое толкование строения и функций мышечно-фасциальных образований, объединенных терминами «промежность» и «тазовое дно» (как и само отношение к терминам) до сих пор не является однозначным.

В последнем издании «*Terminologia Anatomica*» (Thieme Stuttgart, New York, 1998) [6] термин «тазовое дно» отсутствует, а в клинической литературе (отечественной и зарубежной) термин используется повсеместно.

На неравнозначность сравниваемых терминов были прямые указания в серьезных анатомических руководствах еще в середине прошлого века. Так, в классическом учебнике В.Н.Тонкова 1953 г. по анатомии человека [1] тазовое дно называлось собственной или прямокишечной диафрагмой таза (*diaphragma pelvis proprium s. rectale*), а дополняющая его спереди и снизу диафрагма называлась добавочной или мочеполовой (*diaphragma pelvis accessorium s. urogenitale*). Иностранные авторы (анатомы и хирурги) описывают тазовое дно как самостоятельное образование, основным компонентом которого являются парные мышечные пластины (*mm. levatores ani*). По их мнению, тазовое дно включает также промежность и постанальную пластину [3, 8].

Итак, с некоторыми оговорками можно считать, что «промежность» и «тазовое дно» – это два мышечно-фасциальных комплекса, которые имеют идентичную структурную организацию (хотя и индивидуальную), но топографически и функционально не являются аналогами. Вместе с тем, тазовое дно имеет собственный приоритет, так как, с одной стороны, своей мышечной частью тесно переплетается с поперечнополосатыми мышцами заднепроходного и мочеиспускательного каналов, а также влагалища у женщин, с другой стороны, оно замыкает полость малого таза (и вместе с тем брюшную полость в целом), следовательно, дает опору находящимся в полостях малого таза и живота внутренностям, что особенно важно для человека ввиду вертикального положения его тела.

Все изложенное предопределяет необходимость и возможность критической оценки макроанатомии тазового дна, описываемой на основании собственных и литературных данных, с определением морфологической и функциональной значимости составляющих дно образований.

Материал и методы

Объектами исследования явились тела умерших людей (11 трупов), музейные препараты тазового дна. Материал исследования – мышцы и фасции анальной области тазового дна. Методы исследования – макро- и микропрепари-

рование, визуализация мышц тазовой диафрагмы и их морфологических связей с мышцами мочеполовой диафрагмы, костной основой и органами малого таза, а также аналитико-оценочный и морфометрический методы, графическое изображение и макрофотографирование.

Результаты и обсуждение

Тазовое дно как самостоятельное образование в теле человека представляет собой комплекс мягких тканей (кожа, мышцы, фасции), закрывающих выход из полости таза (*apertura pelvis inferior*) вместе с путями притока и оттока крови, лимфатическими и нервными образованиями.

С позиций структурной организации и функционального назначения самой важной частью тазового дна являются его мышцы с покрывающими их фасциями. Соответственно при делении тазового дна на анальную и мочеполовую области в нем выделяют два комплекса мышечно-фасциальных образований, называемых «тазовая и мочеполовая диафрагмы». В анальной области мышечную основу диафрагмы образуют два слоя мышц – глубокий слой (мышца, поднимающая задний проход и копчиковая мышца) и поверхностный слой (наружный сфинктер заднего прохода) (рис. 1).

Следует отметить, что мышцы глубокого слоя тазовой диафрагмы в отличие от наружного сфинктера заднего прохода и мышц мочеполовой



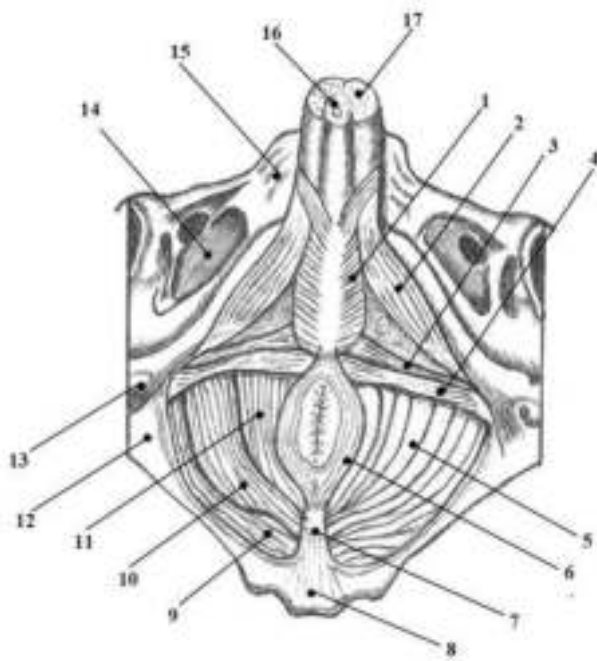
Рисунок 1 – Мышцы мужской промежности (натуральный препарат): 1 – *M. gluteus maximus*; 2 – *M. coccygis*; 3 – *M. levator ani*; 4 – *M. sphincter ani externus*; 5 – *M. ischiocavernosus*; 6 – *M. transversus perinei superficialis*; 7 – *M. bulbospongiosus*; 8 – *Lamina anorectalis*; 9 – *Os coccygis*; 10 – *Fossa ischioanal*; 11 – *Ligamentum sacrotuberale*; 12 – *Tuber ischiadicum*.

диафрагмы, развивающихся из мезенхимальных масс клоачного сфинктера, происходят из миотомов крестцовых сомитов, что определяет особенности формирования и анатомию их кровоснабжения и иннервации. Из всех мышц, образующих тазовое дно, наиболее важной с позиций как функций, так и клиники является мышца, поднимающая задний проход.

В зависимости от мест начала отдельных порций *m. levator ani* в ней выделяют три части, которые, начавшись раздельно, переплетаются между собой в её диаметральном противоположном крае и соединяются с поперечнополосатыми мышечными структурами заднепроходного канала, влагалища и мочеиспускательного канала. В направлении спереди назад в мышце, поднимающей задний проход, выделяют лобково-копчиковую, лобково-прямокишечную и подвздошно-

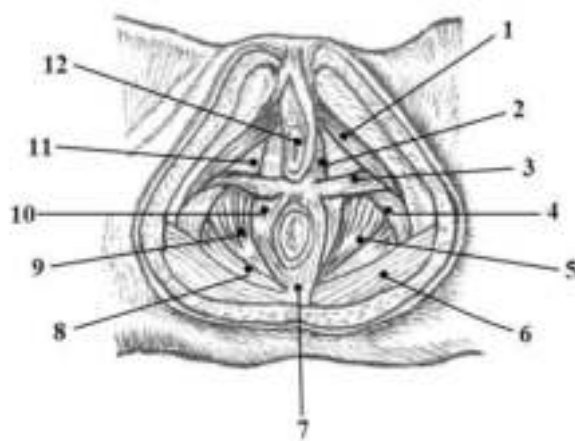
копчиковую мышцы (рис. 2а, б).

Лобково-копчиковая мышца (*m. pubococcygeus*) начинается от задней поверхности лобковых костей и передней части сухожильной дуги мышцы, поднимающей задний проход. Дуга представляет собой утолщение пристеночного листка тазовой фасции, покрывающей внутреннюю запирающую мышцу, и идет спереди назад от симфиза до седалищной ости. Основная часть волокон лобково-копчиковой мышцы прикрепляется позади прямой кишки к анально-копчиковой связке (*lig. apococcygeum*) и передней крестцово-копчиковой связке. Медиальную часть лобково-копчиковой мышцы часто разделяют на более мелкие части, чтобы различать те волокна, которые сливаются с мышцами предстательной железы и простатической части уретры у мужчин, а у женщин окружают часть мочеиспускательного канала выше *m. sphincter urethrae externus* и вплетаются в верхнебоковую часть стенки влагалища. Некоторые волокна лобково-копчиковой мышцы получили индивидуальные названия, как: а) лобково-простатическая мышца (*m. puboprostaticus* s. *levator prostatae*), б) лобково-уретральная мышца (*m. pubourethralis*), в) лобково-влагалищная мышца (*m. pubovaginalis*), г) лобково-промежностная мышца (*m. puboperinealis*). Часть воло-



а

Рисунок 2а – Схематическое изображение мышц промежности мужчины (удалены кожа, подкожная клетчатка, фасции мышц промежности, яички и мошонка): 1 – *m. bulbospongiosus*; 2 – *m. ischiocavernosus*; 3 – *m. transversus perinei profundus*; 4 – *m. transversus perinei superficialis*; 5 – *m. levator ani*; 6 – *m. sphincter ani externus*; 7 – *lamina anorectalis*; 8 – *os coccygis* (проекция); 9 – *m. iliococcygeus*; 10 – *m. pubococcygeus*; 11 – *m. puborectalis*; 12 – *lig. sacrotuberale*; 13 – *tuber ischiadicum*; 14 – *foramen obturatorium*; 15 – *ramus superior ossis pubis*; 16 – *corpus spongiosum penis*; 17 – *corpus cavernosum penis*.



б

Рисунок 2б – Схематическое изображение мышц промежности женщины (удалены кожа, подкожная клетчатка, фасции мышц промежности): 1 – *m. ischiocavernosus*; 2 – *m. bulbospongiosus*; 3 – *m. transversus perinei superficialis*; 4 – *m. obturatorius internus*; 5 – *m. levator ani*; 6 – *m. gluteus maximus*; 7 – *lamina anorectalis*; 8 – *m. iliococcygeus*; 9 – *m. Pubococcygeus*; 10 – *m. Puborectalis*; 11 – *m. transversus perinei profundus*; 12 – *rima pudendi*.

кон лобково-копчиковой мышцы, называемая *m. ruboanal*, вплетается в стенку заднепроходного канала медиально от лобково-прямокишечной мышцы, усиливая, таким образом, продольную гладкомышечную оболочку заднепроходного канала. Среди волокон мышц, вплетающихся в стенку канала, выделяют передний, боковой и задний пучки.

Передний пучок проходит по передней стенке прямой кишки и соединяется с глубокой частью наружного сфинктера заднего прохода в области анально-прямокишечного соединения (*junction anorectalis*).

Боковой пучок окружает стенку анального канала непосредственно над наружным сфинктером и соединяется с ним. Пучок проходит позади переднего пучка и делает петлю на уровне анально-прямокишечного соединения, выше и сзади лобково-прямокишечной мышцы, образуя пластинку мышцы, поднимающей задний проход. Волокна петли в большей или меньшей степени смешиваются или сливаются с наружным сфинктером заднего прохода.

Задний пучок состоит из мышечно-апоневротических пластинок, составляющих связки таза, и мышцы, поднимающей задний проход. Именно поэтому нарушение анатомической целостности или состоятельности этих образований может стать предпосылкой или причиной опущения и выпадения тазовых органов.

Лобково-прямокишечная мышца (*m. puborectalis*) составляет среднюю часть мышцы, поднимающей задний проход. Некоторые авторы рассматривают эту мышцу как часть лобково-копчиковой мышцы. Несмотря на расхождение мнений анатомов и клиницистов относительно принадлежности этой мышцы, её анатомию, связи и функции все понимают и оценивают одинаково.

Лобково-прямокишечная мышца начинается от внутренней поверхности лобковых костей, залегающая более поверхностно, чем лобково-копчиковая мышца, направляется назад и латерально к верхнему краю *m. sphincter ani externus*, соединяется с аналогичной мышцей другой стороны позади анально-прямокишечного изгиба (*flexura anorectalis s. perinealis*). Сзади от мышцы отходят: а) тонкая фасциальная полоска, которая участвует в образовании постанальной пластинки и б) фиброзно-мышечные волокна (как и от лобково-копчиковой мышцы) к предстательной железе, влагалищу и к глубокой части наружного сфин-

ктера заднего прохода.

Лобково-прямокишечная мышца справедливо считается основной функциональной единицей, формирующей аноректальный угол (рис. 3) и, таким образом, во многом ответственна за основные фазы дефекации. Вследствие тесного переплетения с глубокой частью наружного сфинктера и продольной мускулатурой прямой кишки лобково-прямокишечная мышца осуществляет фиксацию прямой кишки и заднепроходного канала. При сокращении лобково-прямокишечной мышцы сближаются передняя и задняя стенки анального канала, смещается кпереди дистальный отдел прямой кишки, делается более острым аноректальный угол, суживается и укорачивается тазовое отверстие, что существенно дополняет сложный механизм регуляции акта дефекации.

Подвздошно-копчиковая мышца (*m. iliocostus*) начинается рядом с лобково-копчиковой мышцей от сухожильной дуги фасции таза, а также от седалищной ости. Пучки мышцы идут книзу, кзади и медиально и, перемежаясь с апоневротическими пластинками, прикрепляются к внутренней поверхности двух последних крестцовых

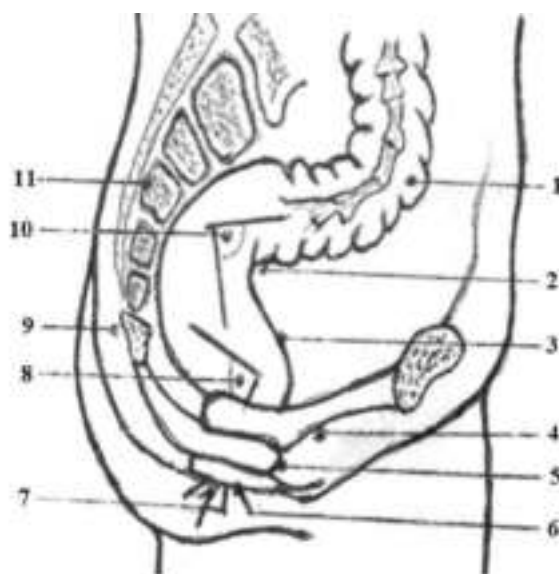


Рисунок 3 – Схема анатомических образований аноректальной области в сагиттальной плоскости (Детская колопроктология, 1990, 21, 1.3):
1 – сигмовидная кишка; 2 – ректосигмовидный изгиб; 3 – прямая кишка; 4 – наружный сфинктер заднего прохода (глубокая часть); 5 – наружный сфинктер заднего прохода (поверхностная часть); 6 – наружный сфинктер заднего прохода (подкожная часть); 7 – задний проход; 8 – аноректальный угол; 9 – копчиковые позвонки; 10 – ректосигмовидный угол; 11 – крестец.

позвонков, копчику и передней крестцово-копчиковой связке. У прямой кишки пучки этой мышцы переплетаются с пучками лобково-копчиковой мышцы и вместе образуют вокруг кишки петлеобразный охват. Сугубо индивидуальных функций мышца не имеет, она функционирует совместно с другими частями мышцы, поднимающей задний проход (*mm. pubococcygeus et puborectalis*), а также в комплексе с мышцами заднепроходной области (*mm. coccygeus et sphincter ani externus*).

Примечание. Сухожильная дуга фасции таза (прежнее название – *arcus tendineus m. levator ani*) представляет собой утолщение париетальной фасции таза, покрывающей внутреннюю запирательную мышцу (*fascia obturatoria*) и идущей спереди назад от симфиза до *spina ischiadica*.

Оценивая в целом анатомо-функциональные особенности *m. levator ani* с позиций их клинической значимости следует обратить внимание на важную деталь строения этой мышцы. Степень развития *m. levator ani* весьма варьирует; иногда пучки ее очень хорошо выражены и смежные части заходят друг на друга; в других случаях она слабо развита и между пучками образуются щели, где фасции, покрывающие ту и другую поверхности мышцы (*fasciae superior et inferior diaphragmatic pelvis*), соединяются между собой. В этих местах иногда образуется промежностная грыжа (*hernia perinealis*).

Итак, главное значение *m. levator ani* заключается в том, что:

а) мышца укрепляет и поднимает тазовое дно, фиксирует положение тазового дна, является опорой при повышении внутрибрюшного давления;

б) мышечно-фасциальный аппарат, образующий тазовое дно, в котором главное место занимает мышца, поднимающая задний проход, суживает просвет нижней половины полости малого таза (т.е. ниже уровня седалищных остей той и другой стороны), создает опору для тазовых органов, закрывает выход таза, сжимая при этом прямую кишку, мочеиспускательный канал и влагалище, образуя для них запирательный аппарат – сфинктеры;

в) как важные компоненты прямокишечно-заднепроходного мышечного кольца лобково-копчиковая и особенно лобково-прямокишечная части *m. levator ani* вместе с глубокой частью наружного сфинктера заднего прохода и продольной мускулатурой прямой кишки дополняют и усиливают сокращение и расслабление сфинкте-

ров заднего прохода. При сокращении лобково-прямокишечной мышцы приближается задняя стенка *rectum* к передней (просвет прямой кишки приобретает вид фронтальной щели), смещается кпереди дистальный отдел прямой кишки, делая более острым аноректальный угол, прямая кишка приближается к лобковому симфизу, укорачивается тазовая щель, что является существенным дополнительным фактором анального держания;

г) у женщин от *m. levator ani* отходят фиброзно-мышечные волокна к влагалищу и поэтому при сокращении мышцы задняя стенка влагалища притягивается к передней и вместе с *m. constrictor cunni* мышцы суживают вход во влагалище.

Вместе с мышцей, поднимающей задний проход, основу тазового дна в анальной области составляет копчиковая мышца (*m. coccygeus*) (рис. 1). Копчиковую мышцу часто называют седалищно-копчиковой (*m. ischiococcygeus*) и рассматривают ее как четвертую часть мышцы, поднимающей задний проход. Несмотря на различия в названиях анатомия мышцы одинаковая. Копчиковая мышца начинается от задней поверхности седалищной ости и, веерообразно расширяясь, идет к боковому краю 1-2 нижних крестцовых и 2-3 копчиковых позвонков. Мышца теснейшим образом связана с крестцово-остистой связкой (*lig. sacrospinale*), перемешиваясь с ее фиброзными пучками. У людей часто рудиментарна и представлена несколькими мышечными волокнами на поверхности крестцово-остистой связки. Некоторые авторы [5, 8] считают, что развитие копчиковой мышцы находится в обратной зависимости от развития этой связки.

В целом функции мышц – леваторов, поддерживающих аноректальный угол, расслабляющихся для опускания и сокращающихся для поднятия тазового дна во время акта дефекации, наиболее подробно описаны в работе Wilson (1973) [13].

Принципиально значимую роль в замыкающей системе прямой кишки, кроме мышцы, поднимающей задний проход, играют внутренний и наружный сфинктеры заднего прохода. Первый из них (*m. sphincter ani internus*) анатомически не имеет отношения к тазовому дну. Внутренний гладкомышечный сфинктер есть утолщение циркулярного мышечного слоя прямой кишки. Он находится постоянно в тонусе, т.е. все время сокращен и рефлекторно быстро расслабляется только в ответ на стимулы механорецепторов из проксимальных участков прямой

кишки, независимо от перистальтической волны.

Наружный сфинктер (*m. sphincter ani externus*) (рис 1, 2а) анатомически относится к мышцам тазового дна, топографически является одной из мышц, образующих мышечно-фасциальную основу (*diaphragma pelvis*) анальной области. Снаружи мышца покрыта кожей, имеющей клинически значимые особенности: она толстая, сростается со слизистой оболочкой заднепроходного канала и мышечными пучками наружного сфинктера заднего прохода, образуя здесь лучистые складки с большим количеством потовых и сальных желез. Гиподерма и поверхностная фасция данной области хорошо выражены. В них располагаются кожные ветви внутренней половой артерии, притоки одноименной вены, лимфатические сосуды, промежностные ветви полового и заднего кожного нерва бедра.

Наружный сфинктер заднего прохода (*m. sphincter ani externus*) – непарный, плоский, начинается от верхушки и боковых частей копчика, заднепроходно-копчиковой связки (*lig. apocossygeum*) и прилежащих участков кожи. Пучки сфинктера идут почти сагиттально, обходят справа и слева заднепроходный канал и соединяются впереди него. Они подкрепляются: а) мышечными пучками продольного слоя мышечной оболочки прямой кишки, б) прямокишечно-копчиковой мышцей (*m. rectococcygeus*). Глубина охвата анального канала сфинктером составляет 3-5 см, толщина сфинктера около 8 мм.

В 1899 году Н.В. Нолл предложил разделять наружный сфинктер заднего прохода на три части: подкожную (*pars subcutanea*), поверхностную (*pars superficialis*) и глубокую (*pars profunda*). Этими терминами пользуются до сих пор, т. к. выделенные части имеют свои анатомо-функциональные особенности (рис. 3).

Подкожная часть расположена наиболее поверхностно, под кожей, спереди и сзади от *anus* пучки этой части мышцы перекрещиваются с пучками противоположной стороны; толщина 0,5-1,5 см, а высота 0,3-1 см в зависимости от пола, возраста и физического развития. Спереди волокна этой части начинаются от кожи и фасции промежности, а сзади они переплетаются и покрывают сходящиеся ножки поверхностной части наружного сфинктера. У женщин эта часть сфинктера часто разрывается при родах и рассекается при эпизиотомии.

Поверхностная часть наружного сфинктера (самая большая, длинная и мощная, толщи-

ной и высотой 1,5 см) расположена выше и латеральнее подкожной части. Она начинается от *lig. apocossygeum*, в которую вплетаются левые и правые волокна поверхностной части, проходит по бокам от заднепроходного канала, переплетаются спереди в центре промежности, соединяясь с луковично-пещеристой мышцей (*m. bulbocavernosus*) у мужчин, а у женщин прикрепляются к центру промежности, разделяются и, проходя латерально, достигают нижних ветвей лобковых костей, сливаясь с волокнами мышцы, сжимающей влагалище (*m. constrictor cunni*). Мышечные пучки поверхностной части наружного сфинктера частью волокон вплетаются в фасциальную пластинку, окружающую седалищные бугры, и здесь же переплетаются с поверхностными поперечными мышцами промежности (*m. transversus perinei superficialis*). Анатомические отличия передней части подкожной и поверхностной порций наружного сфинктера у женщин следует учитывать при оперативных вмешательствах в этой области.

Глубокая часть наружного сфинктера заднего прохода располагается более центрально приблизительно на 3-4 см выше уровня *anus*. Высота этой части около 2,5 см, ширина до 1,5 см. Сзади глубокая часть сфинктера фасциальной пластинкой соединена с копчиком и лобково-прямокишечной мышцей, причем соединение с мышцей выражено по всему верхнему краю глубокой порции, что имеет большое функциональное значение. Часть волокон глубокой части наружного сфинктера сплетается с поперечными мышцами промежности (поверхностной и глубокой) и посредством них фиксируется к седалищным костям.

В анальной области тазового дна по средней линии между заднепроходным каналом и хвостовой частью позвоночного столба расположена слоистая мышечно-связочная структура, называемая постанальной пластинкой. Анатомически в постанальной пластинке выделяют четыре слоя (рис. 4):

а) первый слой (самый поверхностный), образован волокнами лобково-прямокишечной мышцы, которые переплетаются с пучками глубокой части наружного сфинктера заднего прохода;

б) второй слой (расположен глубже), образован сухожилием подвздошно-копчиковой мышцы в виде анально – копчиковой связки;

в) третий слой представлен пластинообразным сухожилием лобково-копчиковой мышцы, которое переплетается с передней крестцовой

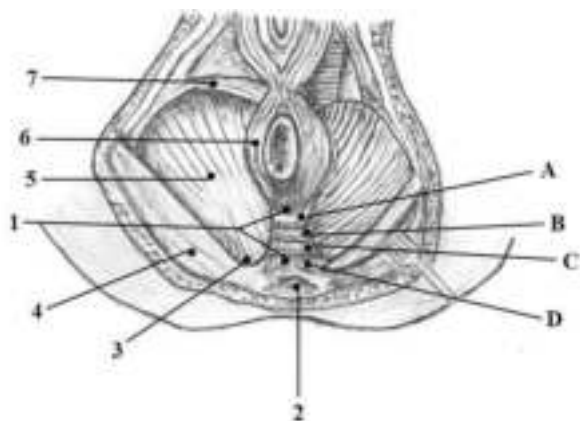


Рисунок 4 – Схематическое изображение анатомии постанальной пластинки (удалены кожа, подкожная клетчатка, фасции мышц промежности):

1 – Постанальная пластинка и ее слои:

A – предкрестцовая фасция, B – лобково-копчиковая мышца, C – подвздошно-копчиковая мышца,

D – лобково-прямокишечная мышца;

2 – Копчик; 3 – Копчиковая мышца; 4 – Большая ягодичная мышца; 5 – Мышца, поднимающая задний проход; 6 – Наружный сфинктер заднего прохода; 7 – Поверхностная поперечная мышца промежности.

копчиковой связкой;

г) четвертый слой (наиболее глубокий), образован предкрестцовой фасцией.

В англоязычной литературе постанальная пластинка рассматривается как срединная часть тазового дна, расположенная дорзально от анально-прямокишечного (промежностного) изгиба.

Заключение

1. На протяжении от *lig. anocossygeum* до места прикрепления *m. levator ani* к передней части копчика и *lig. sacrocossygeum ventrale* наружный сфинктер не фиксируется к копчику. Это пространство (ретросфинктральное пространство, или пространство Кортни) заполнено жировой тканью. При необходимости мобилизации задней стенки кишки через это пространство можно выполнить необходимые хирургические действия, не разрушая анально-копчиковой связки.

2. Глубокая часть наружного сфинктера и волокна лобково-прямокишечной мышцы тесно переплетаются и образуют наиболее мощную, главную часть запирающего аппарата – ано-

ректальное мышечное кольцо, которое является определяющим звеном прямокишечно-заднепроходного сфинктерного механизма [14, 15].

3. Наружный и внутренний сфинктеры заднего прохода чрезвычайно растяжимы. Сокращение наружного сфинктера зависит от воли человека, но он работает и автоматически, в то время как *m. sphincter ani internus* действует только рефлекторно. Оба сфинктера обычно находятся в сокращенном состоянии, расслабляются при опорожнении прямой кишки от содержимого.

Литература

1. Тонков, В. Н. Учебник нормальной анатомии человека : учеб. для мед. ин-тов. Т. 1 / В. Н. Тонков. – 5-е изд., перераб. и доп. – Л. : Медгиз, Ленингр. отд-ние, 1953. – 503 с.
2. Краев, А. В. Анатомия человека : учеб. пособие. В 2 т. Т. 1 / А. В. Краев ; ред. Р. Д. Синельников. – М. : Медицина, 1978. – 495 с.
3. Уилисс, К. Р. Атлас тазовой хирургии : пер. с англ. / К. Р. Уиллис. – М. : Мед. лит., 1999. – 540 с.
4. Салов, П. П. Тазовое дно и дисфункции тазовых органов / П. П. Салов. – Новосибирск, 1998. – 348 с.
5. Руководство по колопроктологии / В. Л. Ривкин [и др.]. – М. : Медпрактика-М, 2004. – 488 с.
6. Terminologia anatomica: international anatomical terminology / Federative Committee on Anatomical Terminology. – Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 1998. – 300 p.
7. Современная тактика лечения острого парапроктита / А. Л. Бородинец [и др.] // Проблемы реабилитации проктологических больных : материалы 3-й междунар. конф. – Минск, 1998. – С. 13–14.
8. Колопроктология и тазовое дно: патофизиология и лечение / Дж. Дж. Баннистер [и др.]. – М. : Медицина, 1988. – 464 с.
9. Перинеология. Опушение и выпадение половых органов : учеб. пособие / В. Е. Радзинский [и др.]. – М. : РУДН, 2008. – 256 с.
10. Аминев, А. М. Руководство по проктологии. Т. 3 / А. М. Аминев. – Куйбышев, 1973. – 536 с.
11. Большая медицинская энциклопедия. Т. 21 : Преднизон – Растворимость / гл. ред. Б. В. Петровский. – Изд. 3-е. – М. : Совет. энцикл., 1983. – 560 с.
12. Дульцев, Ю. В. Анальное недержание / Ю. В. Дульцев, К. Н. Саламов. – М. : Медицина, 1993. – 208 с.
13. Wilson, P. M. Understanding the pelvic floor / P. M. Wilson // S. Afr. Med. J. – 1973 Jul. – Vol. 47, N 26. – P. 1150–1167.
14. Lawson, J. O. Pelvic anatomy. I. Pelvic floor muscles / J. O. Lawson // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 1974 May. – Vol. 54, N 5. – P. 244–252.
15. Ленюшкин, А. И. Детская колопроктология : рук. для врачей / А. И. Ленюшкин. – М. : Медицина, 1990. – 352 с.

Поступила 21.06.2018 г.

Принята в печать 25.09.2018 г.

References

1. Tonkov VN. Textbook of normal human anatomy: ucheb dlia med in-tov. T 1. 5-e izd pererab i dop. Leningrad, RF: Medgiz Leningr otd-nie; 1953. 503 p. (In Russ.)
2. Kraev AV, Sinel'nikov RD, red. Human anatomy: ucheb posobie. V 2 t. T 1. Moscow, RF: Meditsina; 1978. 495 p. (In Russ.)
3. Uiliss KR. Atlas of pelvic surgery: per s angl. Moscow, RF: Med lit, 1999. 540 p. (In Russ.)
4. Salov PP. Pelvic floor and pelvic organ dysfunction. Novosibirsk, RF; 1998. 348 p. (In Russ.)
5. Ривкин ВЛ, Файн СН, Бронштейн АС, Ан ВК. Руководство по колопроктологии. Москва, РФ: Медпрактика-М Rivkin VL, Fayn SN, Bronshteyn AS, An VK. Guide to Coloproctology. Moscow, RF: Medpraktika-M; 2004. 488 p. (In Russ.)
6. Federative Committee on Anatomical Terminology. Terminologia anatomica: international anatomical terminology. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1998. 300 p.
7. Borodinets AL, Rychagov GP, Nazarenko PM, Rusinovich VM, Ageev VP, Zabello TG, i dr. Modern tactics of treatment of acute paraproctitis. V: Problemy reabilitatsii proktologicheskikh bol'nykh: materialy 3-i mezhdunar konf. Minsk, RB; 1998. P. 13-4. (In Russ.)
8. Bannister DzhDzh, Bartram KI, Berk M, Genri MM. Coloproctology and pelvic floor: pathophysiology and treatment. Moscow, RF: Meditsina; 1988. 464 p. (In Russ.)
9. Radzinskiy VE, Shalaev ON, Durandin YuM, Semyatov SM, Toktar LR, Salimova LYa. Perineology. Absolution and prolapse of genital organs: ucheb posobie. Moscow, RF: RUDN; 2008. 256 p. (In Russ.)
10. Aminev AM. Manual of proctology. T 3. Kuibyshev, RF; 1973. 536 p. (In Russ.)
11. Petrovskiy BV, gl red. Great medical encyclopedia. T 21: Prednisone-Solubility. Izd 3-e. Moscow, RF: Sovet entsikl; 1983. 560 p. (In Russ.)
12. Dul'tsev YuV, Salamov KN. Anal incontinence. Moscow, RF: Meditsina; 1993. 208 p. (In Russ.)
13. Wilson PM. Understanding the pelvic floor. S Afr Med J. 1973 Jul;47(26):1150-67.
14. Lawson JO. Pelvic anatomy. I. Pelvic floor muscles. Ann R Coll Surg Engl. 1974 May;54(5):244-52.
15. Lenyushkin AI. Children's Coloproctology: ruk dlia vrachei. Moscow, RF: Meditsina; 1990. 352 p.

Submitted 21.06.2018

Accepted 25.09.2018

Сведения об авторах:

Бурак Г.Г. – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Ким Т.И. – старший преподаватель кафедры анатомии человека, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Буянов И.В. – заведующий проктологическим отделением, Витебская городская центральная клиническая больница;

Моргаева Ю.В. – студентка 4-го курса лечебного факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Burak G.G. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Human Anatomy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Kim T.I. – senior lecturer of the Chair of Human Anatomy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Buyanov I.V. – head of the proctologic department, Vitebsk City Central Clinical Hospital;

Morgayeva Y.V. – the fourth-year medical student, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра анатомии человека. E-mail: kim.tamara.2017@yandex.ru – Ким Тамара Ивановна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Human Anatomy. E-mail: kim.tamara.2017@yandex.ru – Tamara I. Kim.

РАЗВИТИЕ ХИАЗМАЛЬНОГО СИНДРОМА ПРИ АДЕНОМЕ ГИПОФИЗА С СУПРАСЕЛЛЯРНЫМ РАСПРОСТРАНЕНИЕМ. ОСОБЕННОСТИ НАБЛЮДЕНИЯ

ЕГОРОВА Е.С.

Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Украина

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №5. – С. 52-57.

THE DEVELOPMENT OF CHIASMATIC SYNDROME IN PITUITARY ADENOMA WITH SUPRASELLAR SPREADING. OBSERVATION PECULIARITIES

EGOROVA E.S.

Institute of Neurosurgery Named after the Academician A.P. Romodanov of the Ukrainian NAMS, Kiev, Ukraine

Vestnik VGMU. 2018;17(5):52-57.

Резюме.

Цель работы – изучить особенности хиазмального синдрома при супраселлярном распространении аденомы гипофиза (АГ) в динамике наблюдения.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 96 пациентов с супраселлярным распространением АГ. Проведено клиничко-неврологическое, офтальмологическое и комплекс нейровизуализирующих исследований.

Результаты. При супраселлярном распространении АГ наблюдается развитие хиазмального синдрома у 50 (52%) пациентов. Установлено, что в основной группе преобладает длительность заболевания до 6 месяцев, возраст 45-59 лет, преимущественно гормонально-неактивные АГ. В клинической картине заболевания преобладает симметричный хиазмальный синдром (58%). В раннем послеоперационном периоде происходило восстановление и улучшение функции зрения: полное восстановление – 10 (20%) пациентов, улучшение на одном или обоих глазах – 38 (76%) пациентов, без динамики – 2 (2%) пациента, ухудшение не наблюдалось.

Заключение. АГ с супраселлярным распространением характеризуются развитием хиазмального синдрома у 52 % пациентов, в клинической картине которого преобладает битемпоральная гемианопсия, симметричное умеренное снижение остроты зрения и первичная компрессионная атрофия зрительных нервов. В результате нейрохирургического лечения АГ отмечено улучшение среднего показателя остроты зрения с $0,55 \pm 0,04$ до $0,75 \pm 0,03$ ($p < 0,05$) и улучшение показателя средней суммарной потери световой чувствительности с $12,13 \pm 0,56$ дБ до $6,49 \pm 0,56$ дБ ($p < 0,05$).

Ключевые слова: аденома гипофиза, хиазмальный синдром, атрофия зрительного нерва.

Abstract.

Objectives. To study the features of chiasmatic syndrome in patients with suprasellar pituitary adenomas (PA) in the observation dynamics.

Material and methods. We observed 96 patients with suprasellar PA. Clinico-neurological, ophthalmological and neurovisualization methods were used for examination.

Results. Chiasmatic syndrome was observed in 50 (52%) patients with suprasellar PA. It was found that up to 6 months duration of the disease predominated in the main group consisting of 45-59 aged patients with mainly hormonal-inactive PA. In the clinical course of the disease symmetrical chiasmatic syndrome prevailed (58%). In the early postoperative period, the recovery and improvement of vision function occurred: complete recovery – in 10 (20%) patients, improvement in one or both eyes – in 38 (76%) patients, there was no dynamics – in 2 (2%) patients, impairment was not observed.

Conclusions. Suprasellar PA was characterized by the development of chiasmatic syndrome in 52% of patients in whose clinical course bitemporal hemianopia, symmetrical moderate decrement in visual acuity and primary compression optic atrophy dominated. As a result of neurosurgical treatment of PA, the average visual acuity index improved from $0,55 \pm 0,04$

to $0,75 \pm 0,03$ ($p < 0,05$) and the index of the mean overall light sensitivity loss improved from $12,13 \pm 0,56$ dB to $6,49 \pm 0,56$ dB ($p < 0,05$).

Key words: pituitary adenoma, chiasmatic syndrome, optic atrophy.

Классический хиазмальный синдром характеризуется изменениями поля зрения по битемпоральному типу и первичной нисходящей атрофией зрительного нерва. Основным патогенетическим механизмом, вызывающим поражение хиазмы, является давление, оказываемое на нее растущими по соседству опухолями [1-3]. Первое место среди причин, вызывающих хиазмальный синдром, занимают опухоли гипофиза (частота выше 90%) [1, 3].

Аденома гипофиза (АГ) – доброкачественное новообразование хиазмально-селлярной области, которая развивается из клеток аденогипофиза. Обычно АГ встречаются у взрослых и составляют 20-25% всех вне мозговых внутричерепных опухолей [1, 2, 4, 5].

Выделяют гормонально-активные и гормонально-неактивные АГ (ГНАГ), последние составляют 35-45% случаев. При гормонально-активных АГ (пролактинома, соматотропинома, кортикотропинома) развиваются соответствующие тяжелые клинические синдромы (акромегалия, болезнь Кушинга, гиперпролактинемия), что позволяет установить диагноз на ранних стадиях заболевания, при малых размерах АГ. ГНАГ не проявляют признаков гиперсекреции гипофизарных гормонов, на ранних стадиях характеризуются бессимптомным течением заболевания, что ведет к трудностям диагностики и последующего нейрохирургического вмешательства, особенно при больших размерах опухоли [3, 6, 7].

По данным ретроспективного исследования, в Бельгии (2005) показатель общей заболеваемости АГ 94 на 100 тыс. населения, 80,5 в Швейцарии (2006-2007), 77,6 в Великобритании (2006), 115 в Исландии (1955-2012). Соответствующих расчетов частоты АГ в Украине не существует, ориентировочный уровень заболеваемости составляет 2,5-3 новых случая на 1 млн. населения в год [6].

Наиболее часто встречающееся направление роста макроаденом – супраселлярное (40%): вверх по направлению к зрительному пути на основании мозга, что вызывает развитие хиазмального синдрома и определяет клиническую картину заболевания. Нарушение зрительных функций

при АГ обусловлено компрессией переднего зрительного пути (зрительные нервы, хиазма, зрительные тракты) и наблюдается у 40-65% пациентов с АГ. По данным литературы, снижение остроты зрения наблюдается у 38-68,5% пациентов, дефекты поля зрения – 68-70%, дебют заболевания зрительными нарушениями 30-61,9% [4, 5, 8, 9].

ГНАГ и пролактиномы в старческом возрасте могут достигать значительных размеров, что обуславливает сложность хирургического лечения и может приводить к слепоте у 3,5 – 16% пациентов [1, 2, 8].

Несмотря на многообразие работ, посвященных опухолям хиазмально-селлярной области, недостаточно изучены частота, характер, степень выраженности зрительных расстройств у пациентов с супраселлярным распространением АГ.

Цель работы – изучить особенности хиазмального синдрома при супраселлярном распространении аденомы гипофиза (АГ) в динамике наблюдения.

Материал и методы

Исследование проведено 96 пациентам с супраселлярной АГ до и после лечения, госпитализированных в ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины» в период с 2016 по 2017 год. Основную группу составили 50 пациентов (100 глаз), у которых наблюдались зрительные нарушения. Женщин было 52 (54%), мужчин – 44 (46%). Возраст обследованных от 14 до 74 лет, средний – $51 \pm 0,8$ лет. Критериями включения в исследование были оперированные случаи АГ с супраселлярным распространением и наличие зрительных расстройств. Критериями исключения были: случаи продолженного роста АГ и сопутствующие офтальмологические заболевания. Всем пациентам проводилось клиничко-неврологическое, офтальмологическое, отоневрологическое обследование. Применяли инструментальные и лабораторные методы исследования. Выполнялся комплекс нейровизуализирующих обследований: прицель-

ная рентгенография турецкого седла, магниторезонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ).

Офтальмологическое обследование включало визометрию, биомикроскопию, периметрию (кинетическую и статическую), офтальмоскопию. Острота зрения определялась с оптимальной коррекцией: 1 – нормальная (1,0); 2 – начальное снижение (0,7-0,9); 3 – умеренное (0,4-0,6); 4 – тяжелое (0,1-0,3); 5 – крайне тяжелое (<0,1). Исследование поля зрения методом автоматической статической периметрии проводилось на анализаторе поля зрения «Centerfield 2» (Германия) по программе «Threshold test neuro – 30-2» и «Neuro screening». Учитывали локализацию дефектов и показатель средней суммарной потери светочувствительности (MD). Согласно модифицированной классификации M. Wall: 0 – нормальное поле зрения; 1 – начальная потеря светочувствительности (среднее отклонение от -2 дБ до -4 дБ); 2 – умеренная (среднее отклонение между -4 дБ и -12 дБ); 3 – тяжелая (от -12 дБ до -20 дБ); 4 – крайне тяжелая (MD больше -20 дБ). Хиазмальный синдром считали симметричным при колебании остроты зрения и показателя средней суммарной потери светочувствительности в пределах одной стадии на обоих глазах. Ассиметричным хиазмальный синдром считали при разнице в одну стадию, резко ассиметричным – в две стадии и больше. При невозможности определения поля зрения в связи с крайне низкими зрительными функциями (слепотой) пациент зачислялся в группу крайне тяжелой потери светочувствительности.

Результаты

Среди 96 (100%) пациентов с супрасellarной АГ зрительные расстройства (снижение остроты зрения и/или нарушение поля зрения) наблюдались у 50 (52%) пациентов. При анализе частоты встречаемости в разных возрастных группах было установлено, что АГ с супрасellarным распространением чаще (54%) встречается в возрасте от 45 до 59 лет.

Распределение АГ по гормональной активности такое: ГНАГ – 43 (86%) пациента, пролактиномы – 4 (8%), аденокортикотропиномы – 2 (4%), соматотропиномы – 1 (2%).

Манифестация заболевания зрительными расстройствами наблюдалась у 32 (64%) пациентов. Жалобы на ухудшение остроты зрения и/или

нарушение поля зрения наблюдались у 47 (94%) пациентов, двоение имели 3 (6%) пациента. Отсутствие зрительных жалоб наблюдалось у 3 (6%) пациентов, изменения у которых выявлены при обследовании. Нарушения зрения развивались постепенно от нескольких недель до 2 лет. Диагноз АГ установлен до 6 месяцев у 30 (60%) пациентов, до года – 9 (18%), больше года – 8 (16%).

Снижение остроты зрения наблюдалось у 44 (88%) пациентов: у 11 (22%) – на одном глазу острота зрения 1,0, на другом ниже 1,0, у 31 (62%) ниже 1,0 на обоих глазах; у 2 (4%) ниже 0,1 на обоих глазах. Показатели остроты зрения: нормальная (1,0) – 24 глаза; начальное снижение (0,7-0,9) – 17 глаз; умеренное (0,4-0,6) – 22 глаза; тяжелое (0,1-0,3) – 23 глаза; 5 – крайне тяжелое (<0,1) – 14 глаз. Слепота наблюдалась на 8 (16%) глазах, у 1 пациента имела двухсторонний характер.

Изменений поля зрения не было выявлено на 4 (4%) глазах. Дефекты в поле зрения были представлены темпоральным сужением – 2 (2%) глаза, темпоральной гемианопсией (полная, частичная) – 55 (55%) глаз, темпоральной гемианопсией с центральной скотомой – 19 (19%) глаз, темпоральной парацентральной скотомой – 9 (9%) глаз, остаточным полем зрения в верхне-назальном квадранте – 8 (8%) глаз. Поле зрения не определялось на 3 (3%) глазах. Начальная потеря средней суммарной светочувствительности наблюдалась на 7 (7%) глазах, умеренная – 38 (38%) глаз, тяжелая – 41 (41%) глаз, крайне тяжелая – 10 (10%) глаз. Потери светочувствительности не было на 4 (4%) глазах.

У большинства пациентов (58%) наблюдалось симметричное снижение остроты зрения и симметричные дефекты в поле зрения – симметричный хиазмальный синдром. Ассиметричный хиазмальный синдром наблюдался реже – 15 (30%) пациентов, резко ассиметричный – 6 (12%) пациентов.

У 26 (52%) пациентов (48 глаз) офтальмоскопировалась первичная атрофия зрительных нервов (АЗН): односторонний характер – 4 (8%) пациента (4 глаза), двухсторонний – 22 (44%) пациента (44 глаза). Ангиопатия сетчатки наблюдалась на 52 (52%) глазах.

Глазодвигательные нарушения наблюдались у 4 (4%) пациентов: у 3 (3%) парез глазодвигательного нерва, у 1 (1%) – отводящего.

Все исследуемые пациенты подверглись хи-

рургическому лечению. Оперативное вмешательство проведено трансназальным трансфеноидальным доступом. В результате проведенного лечения уменьшились жалобы на нарушение зрения, двоение. Пациенты отмечали улучшение остроты зрения и уменьшение дефектов поля зрения.

Острота зрения сохранилась 1,0 на 24 (24%) глазах, восстановилась до 1,0 на 22 (22%) глазах, улучшение наблюдалось на 43 (43%) глазах, без динамики – 11 (11%) глаз, ухудшения не было. Слепота сохранилась на 1 глазу из 8. Показатели остроты зрения до и после лечения представлены в таблице 1.

Поле зрения определенное методом статической периметрии, осталось нормальным на 4 (4%) глазах, восстановилось до нормы на 28 (28%) глазах, улучшение – 56 (56%) глаз, без динамики – 12 (12%) глаз, ухудшения не наблюдалось. Дефекты поля зрения выявлено на 68 (68%) глазах: темпоральное сужение – 1 (1%) глаз, темпоральная гемианопсия (полная, частичная) – 52 (52%) глаза, темпоральная гемианопсия с центральной скотомой – 7 (7%) глаз, темпоральная

парацентральная скотома – 7 (7%) глаз. Поле зрения не определялось на 1 (1%) глазу. Необходимо отметить, что темпоральная гемианопсия (52 глаза) была представлена относительной темпоральной на 31 глазу, верхне-квадрантной относительной темпоральной на 14 глазах, абсолютная полная темпоральная гемианопсия наблюдалась лишь на 7 глазах.

Динамика поля зрения на глазах после лечения также оценивалась с помощью показателя средней суммарной потери световой чувствительности (MD) (табл. 2).

При сравнении средних показателей остроты зрения до и после лечения получена статистически значимая разница ($p < 0,05$). Проведено сравнение показателей MD до и после лечения, получена статистически значимая разница ($p < 0,05$), что свидетельствует об эффективности нейрохирургического лечения.

Обсуждение

При супраселлярном распространении АГ наблюдается развитие хиазмального синдрома у

Таблица 1 – Острота зрения глаз у пациентов с АГ с супраселлярным распространением до и после хирургического лечения

Острота зрения, глаза, n=100	До лечения		После лечения	
	абс.	%	абс.	%
1,0	24	24	47	47
0,7-0,9	17	17	22	22
0,4-0,6	22	22	16	16
0,1-0,3	23	23	12	12
Менше 0,1	14	14	3	3
Всего	100	100	100	100
M±m	0,55 ± 0,04		0,75 ± 0,03	
p	<0,05			

Таблица 2 – Средняя суммарная потеря световой чувствительности (MD) на глазах у пациентов с АГ с супраселлярным распространением до и после хирургического лечения

MD, глаза, n=100	До лечения		После лечения	
	абс.	%	абс.	%
< -2 дБ	4	4	32	32
от -2 до -4 дБ	7	7	9	9
от -4 до -12 дБ	38	38	45	45
от -12 до -20 дБ	41	41	13	13
> -20 дБ	10	10	1	1
M±m	12,13±0,56		6,49±0,56	
p	<0,05			

50 (52%) пациентов, которые и составили основную группу. Установлено, что в основной группе преобладает длительность заболевания до 6 месяцев, возраст 45-59 лет, преимущественно ГНАГ. Зрительные нарушения оказались первыми проявлениями болезни у 64% пациентов.

В клинической картине заболевания преобладает симметричный хиазмальный синдром (58%), который обусловлен преимущественным поражением перекрещенных нервных волокон и характеризовался симметричным снижением остроты зрения и симметричными дефектами в темпоральных половинах поля зрения.

В раннем послеоперационном периоде происходило восстановление и улучшение зрительных функций: остроты зрения и поля зрения, что было вызвано декомпрессией хиазмы и улучшением кровоснабжения. Полное восстановление зрительных функций в раннем послеоперационном периоде наблюдалось у 10 (20%) пациентов, улучшение на одном или обоих глазах – 38 (76%) пациентов, без динамики – 2 (2%) пациента, ухудшение не наблюдалось.

Увеличилось количество глаз с нормальными и высокими зрительными функциями (с 41 до 69 глаз), уменьшилось количество глаз с тяжелым и крайне тяжелым нарушением зрения (с 37 до 15 глаз). Дефекты поля зрения преимущественно носили относительный характер, значительно уменьшилось количество глаз с остаточным полем зрения. На глазах с первичной АЗН восстановление зрительных функций до нормы не происходило, однако наблюдалось улучшение у 24 пациентов (44 глаза).

Заключение

Аденомы гипофиза с супраселлярным рас-

пространением характеризуются развитием хиазмального синдрома у 50 пациентов, что составило 52% среди всех пациентов с супраселлярной АГ. В клинической картине хиазмального синдрома преобладает битемпоральная гемианопсия, симметричное умеренное снижение остроты зрения и первичная компрессионная атрофия зрительных нервов.

В результате нейрохирургического лечения АГ отмечено улучшение среднего показателя остроты зрения с $0,55 \pm 0,04$ до $0,75 \pm 0,03$ ($p < 0,05$) и улучшение показателя средней суммарной потери световой чувствительности с $12,13 \pm 0,56$ дБ до $6,49 \pm 0,56$ дБ ($p < 0,05$).

Литература

1. Клиническая нейроофтальмология. Нейрохирургические аспекты / под ред. Н. К. Серовой. – Тверь : Триада, 2011. – 343 с.
2. Трон, Е. Ж. Заболевания зрительного пути / Е. Ж. Трон. – Л. : Медицина, Ленингр. отд-ние, 1955. – 388 с.
3. Foroozan, R. Chiasmal syndromes / R. Foroozan // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2003 Dec. – Vol. 14, N 6. – P. 325–331.
4. Visual acuity and pattern of visual field loss at presentation in pituitary adenoma / S. Ogra [et al.] // J. Clin. Neurosci. – 2014 May. – Vol. 21, N 5. – P. 735–740.
5. Kitthaweesin, K. Ocular manifestations of suprasellar tumors / K. Kitthaweesin, C. Ployprasith // J. Med. Assoc. Thai. – 2008 May. – Vol. 91, N 5. – P. 711–715.
6. Ntali, G. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas / G. Ntali, J. A. Wass // Pituitary. – 2018 Apr. – Vol. 21, N 2. – P. 111–118.
7. Visual field defects in 23 acromegalic patients / E. Kan [et al.] // Int. Ophthalmol. – 2013 Oct. – Vol. 33, N 5. – P. 521–525.
8. Abouaf, L. Neuro-ophthalmologic exploration in non-functioning pituitary adenoma / L. Abouaf, A. Vighetto, M. Lebas // Ann. Endocrinol. (Paris). – 2015 Jul. – Vol. 76, N 3. – P. 210–219.
9. Halle, A. A. Ocular manifestations of pituitary adenomas / A. A. Halle, R. D. Drewry, J. T. Robertson // South Med. J. – 1983 Jun. – Vol. 76, N 6. – P. 732–735.

Поступила 05.06.2018 г.

Принята в печать 25.09.2018 г.

References

1. Serova NK, red. Clinical neuroophthalmology. Neurosurgical aspects. Tver, RF: Triada; 2011. 343 p. (In Russ.)
2. Tron EZh. Diseases of the visual pathway. Leningrad, RF: Meditsina, Leningr otd-nie; 1955. 388 p. (In Russ.)
3. Foroozan R. Chiasmal syndromes. Curr Opin Ophthalmol. 2003 Dec;14(6):325-31.
4. Ogra S, Nichols AD, Stylli S, Kaye AH, Savino PJ, Danesh-Meyer HV. Visual acuity and pattern of visual field loss at presentation in pituitary adenoma. J Clin Neurosci. 2014 May;21(5):735-40. doi: 10.1016/j.jocn.2014.01.005
5. Kitthaweesin K, Ployprasith C. Ocular manifestations of suprasellar tumors. J Med Assoc Thai. 2008 May;91(5):711-5.
6. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. Pituitary. 2018 Apr;21(2):111-118. doi: 10.1007/s11102-018-0869-3
7. Kan E, Kan EK, Atmaca A, Atmaca H, Colak R. Visual field defects in 23 acromegalic patients. Int Ophthalmol. 2013 Oct;33(5):521-5. doi: 10.1007/s10792-013-9733-7

8. Abouaf L, Vighetto A, Lebas M. Neuro-ophthalmologic exploration in non-functioning pituitary adenoma. Ann Endocrinol (Paris). 2015 Jul;76(3):210-9. doi: 10.1016/j.ando.2015.04.006
9. Halle AA, Drewry RD, Robertson JT. Ocular manifestations of pituitary adenomas. South Med J. 1983 Jun;76(6):732-5.

Submitted 05.06.2018

Accepted 25.09.2018

Сведения об авторах:

Егорова Е.С. – к.м.н., врач-нейроофтальмолог, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины.

Information about authors:

Egorova E.S. – Candidate of Medical Sciences, neuroophthalmologist, Institute of Neurosurgery Named after the Academician A.P. Romodanov of the Ukrainian NAMS.

Адрес для корреспонденции: Украина, 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды (Мануильского), 32, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины. E-mail: iegorova_katya@ukr.net – Егорова Екатерина Сергеевна.

Correspondence address: *Ukraine, 04050, Kiev, 32 Platona Mayborody (Manuilskogo) str., Institute of Neurosurgery Named after the Academician A.P. Romodanov of the Ukrainian NAMS. E-mail: iegorova_katya@ukr.net – Ekaterina S. Egorova.*

ЭПИДЕРМАЛЬНЫЕ ЛИПИДЫ ПСОРИАТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ

ЗЫКОВА О.С., СОБОЛЕВСКАЯ И.С.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №5. – С. 58-65.

EPIDERMAL LIPIDS OF PSORIATIC PLAQUES: CLINICOMORPHOLOGIC CORRELATIONS

ZYKOVA O.S., SOBOLEVSKAYA I.S.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(5):58-65.

Резюме.

В статье приводятся результаты исследования липидной структуры эпидермиса в биоптатах псориатических бляшек от пациентов с неосложнённым и осложнённым (псориатическая ониходистрофия, артропатический псориаз) псориазом, выполненные гистохимическим методом. Выявление нейтральных и полярных липидов в эпидермисе выполнено гистохимическим методом с применением флуорохрома нильский красный (Nile Red) и использованием флуоресцентного и лазерного конфокального микроскопов. Установлены 4 варианта структурных нарушений состава и распределения нейтральных и полярных липидов как в эпидермисе в целом, так и в пределах эпидермальных слоёв. Выявленные типы нарушений сочетались с клиническими вариантами псориаза, соответствующими обыкновенной клинической форме без осложнений, и наличием псориатической ониходистрофии или артропатической клинической формы псориаза. Результаты исследования направлены на объективизацию обоснования целенаправленной диагностики и лечения артропатического псориаза на ранних стадиях развития, а также планирования мероприятий медицинской реабилитации в дерматовенерологической и общей медицинской практике.

Ключевые слова: псориаз, псориатическая ониходистрофия, артропатический псориаз, эпидермальные липиды полярные и неполярные.

Abstract.

The results of the investigation of the epidermis lipid structure in biopsy specimens of psoriatic plaques from patients with uncomplicated and complicated (psoriatic onychodystrophy, arthropathic psoriasis) psoriasis, performed by a histochemical method are presented in this article. The identification of neutral and polar lipids in the epidermis is made with the help of the histochemical method using the Nile Red fluorochrome and fluorescence and laser confocal microscopes. There were 4 variants of structural disturbances in the composition and distribution of neutral and polar lipids, both in the epidermis as a whole and within the epidermal layers. The revealed types of disorders were combined with clinical variants of psoriasis, corresponding to the ordinary clinical form without complications, and the presence of psoriatic onychodystrophy or arthropathic clinical form of psoriasis. The results of the research are aimed at objectivizing the rationale for the purposeful diagnosis and treatment of arthropathic psoriasis in the early stages of its development, as well as planning the measures of medical rehabilitation in dermatovenerologic and general medical practice.

Key words: psoriasis, psoriatic onychodystrophy, arthropathic psoriasis, epidermal lipids neutral and polar.

Псориаз является хроническим рецидивирующим воспалительным дерматозом, который имеет наследственную предрасположенность и

аутоиммунный компонент в механизме развития, неразрывно связанный с местными и общими нарушениями липидного обмена и потенцируемый

ими [1]. Частота регистрации заболевания в Республике Беларусь составляет около 4%. Наследственная предрасположенность является фактором, определяющим возможность сопутствующих заболеваний, имеющих общие механизмы развития – такие как эндотелиальная дисфункция, нарушения обмена холестерина, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов на фоне присутствия других преморбидных состояний (нарушения функций щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта, обмена витамина Д и других). Традиционными коморбидными заболеваниями при псориазе являются псориатический артрит, артериальная гипертензия и ее осложнения, метаболический синдром [2-6].

Наиболее частым осложнением псориаза является псориатический артрит, который диагностируется у 5-40% пациентов, характеризуется прогрессирующим течением с возможным исходом в инвалидность и требует терапевтической иммуносупрессивной коррекции, а иногда и хирургического лечения в виде эндопротезирования суставов. В связи с этим псориаз является мультидисциплинарной проблемой.

Научно-практический интерес к изучению прогностических критериев развития псориаза имеет важный причинно-проспективный вектор – персонализированный подход к диагностике, лечению и прогнозированию возникновения и течения заболевания у конкретного пациента. В этом отношении псориаз является актуальным объектом исследования в связи с высокой медицинской и социальной значимостью.

К настоящему времени выполнен ряд работ по прогнозированию развития псориаза и ответа на терапию на основе изучения генеалогических, биохимических, патоморфологических особенностей пациента, на основе которых предложены способы прогнозирования течения дерматоза. Например, таковыми являются: способ прогнозирования раннего рецидива псориаза на основе определения активности фермента фосфолипазы A2 в гемолизате эритроцитов и плазме крови (Филимонкова Н.Н. и соавт., 1994); способ прогнозирования течения псориаза и псориатического артрита на основе определения сывороточных уровней изоформ костных фракций щелочной и кислой фосфатаз и их соотношения (Никулин Н.К. и соавт., 1995); способ прогнозирования продолжительности ремиссии псориаза на основе исследования активности сывороточной каталазы (Филимонкова Н.Н. и соавт., 1998); способ

прогнозирования развития эритродермической формы псориаза на основе определения показателей спонтанной и индуцированной фитогемагглютинином продукции цитокина ИЛ-6 на 14 день лечения (Хисматуллина З.Р., 2012); способы прогнозирования ответа на лечение псориаза по содержанию молекул средней массы и карбонильных продуктов окислительной модификации белков (Химкина Л.Н. и соавт., 2012). Предложены также способы прогнозирования ответа на лечение: с помощью культивирования культур кератиноцитов без добавления эпителиального фактора роста в питательную среду, с добавлением лекарственных субстанций в липосомальной форме и/или их смеси и определением пролиферативной активности клеток полученных культур по сравнению с контрольными клетками культур, культивированных без соответствующих лекарственных субстанций и/или их смесей по частоте включения в их ядра 3Н-тимидина (Гришин Р.А. и соавт., 2009); оценки состояния апоптической системы в коже у пациентов с псориазом (Корсунская И.М., и соавт., 2007); способ прогнозирования ответа на лекарственную терапию псориаза методом определения показателей спонтанной и индуцированной фитогемагглютинином продукции цитокина ИЛ-6 в супернатантах культур мононуклеаров до и на 14 день лечения псориаза (Хисматуллина З.Р. и соавт., 2012), и другие.

Собственный многолетний клинический опыт и литературные данные [7] показывают, что около 85% пациентов, страдающих псориатическим артритом, впервые обращаются за помощью к специалистам первичного звена медицинской помощи (дерматовенерологам и врачам общей медицинской практики) в связи с наличием клиники поражения суставов. В собственных клинических исследованиях выделены кожный, ногтевой и суставной синдромы артропатического псориаза, показана их клиническая и хронологическая взаимосвязь, последовательность развития и важность в прогнозировании псориатической артропатии [8]. В исследованиях каталитической активности поликлональных иммуноглобулинов сыворотки крови было установлено, что максимальное повышение деполимеризующей ДНКазной активности сочетается со стадией псориатической ониходистрофии на фоне рецидивирующего псориатического поражения кожи [9, 10]. Показана структурно-морфологическая и рентгенологически подтвержденная связь между поражением ногтей и суставов при

псориазическом артрите (Gladdman D.D., 2009), а также наличие артрита дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп у пациентов с псориазической ониходистрофией [11].

Изучение обмена липидов при псориазе обусловлено определяющим вкладом этого вида обмена в развитие заболевания и его коморбидности. В этом отношении иммунолипидная концепция патогенеза дерматоза актуализирует роль местного повышения липидов как фактора стимуляции системы иммунитета, которая приводит к нарастающему иммунологическому дисбалансу [1, 12]. Важнейшую роль в обмене липидов в коже играют липиднакапливающие и липидсинтезирующие структуры, которые активно синтезируют, аккумулируют и выделяют жиры. За счет этой особенности липидсинтезирующие и липиднакапливающие структуры обеспечивают важнейшие функции нормальной кожи. Большое количество липидов содержится в эпидермисе, где они включаются в процессы кератинизации и образования межклеточного цементирующего вещества. Холестерол высвобождается из клеток при распаде оболочек корнеоцитов. Уменьшение количества холестерина в культуре кератиноцитов вызывает нарушение апоптоза, который является патогенетически значимым при псориазе [13-17].

Большой вклад в фундаментальную науку в области изучения иммунолипидного механизма развития псориаза вносит применение метода флуоресцентной микроскопии биоптатов поражённой кожи, которое повышает качество и информативность морфологической диагностики не только содержания, но и характера распределения эпидермальных липидов [18, 19]. Установлены особенности распределения свободного холестерина эпидермиса поражённой кожи в зависимости от длительности псориаза за счёт возможности выявления внутриклеточного и межклеточного холестерина. Установлены достоверные различия в структуре и характере распределения холестерина в эпидермисе у пациентов со стажем дерматоза до 5 лет (пациенты с изолированным псориазическим поражением кожи) и более 5 лет (пациенты с признаками псориазического поражения ногтей или суставов), которые проявлялись различиями в количестве, форме и величине гранул холестерина [20].

Цель – изучить клинико-морфологические корреляции между клиническими вариантами псориаза по признаку наличия или отсутствия его осложнений у пациентов и особенностями

распределения эпидермальных липидов в коже псориазических бляшек.

Материал и методы

Критериями отбора пациентов для патоморфологического исследования явились:

1. У пациента установлен диагноз «Псориаз».
2. Получено письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.
3. Получено согласие пациента на проведение биопсии кожи очага поражения, зафиксированное в медицинской документации согласно установленным нормам.
4. Наличие у пациента псориазических высыпаний (у пациента установлена фаза обострения дерматоза).
5. У пациента отсутствуют аллергические реакции к препарату для местной анестезии кожи.

Выполнено клиническое и патоморфологическое обследование 19 информированных стационарных пациентов-добровольцев, страдающих распространённым псориазом с артропатией или без таковой с распространённым псориазом в возрасте от 24 до 61 года. Стаж псориаза составил от 4 до 30 лет. У 18 из 19 пациентов установлено непрерывно рецидивирующее течение дерматоза. По признаку наличия осложнений псориаза пациенты разделены на три группы. Группу 1 (П) составили три пациента с неосложнённым псориазом. В группу 2 (ОД) вошли одиннадцать пациентов с псориазом, осложнённым псориазической ониходистрофией. Группа 3 (АП) была представлена пятью пациентами с артропатическим псориазом. У всех пациентов, за исключением одного, установлено непрерывно рецидивирующее течение псориаза (табл. 1).

За норму липидной структуры эпидермального пласта были приняты полученные нами ранее результаты исследования биоптатов кожи от 15 трупов людей обоего пола в возрасте от 35 до 60 лет, не имевших признаков кожных заболеваний. Вскрытие проводили в 1-2-е сутки после смерти в морге Управления по Витебской области Государственной службы медицинских судебных экспертиз. Все стандартные требования к получению биопсийного материала были соблюдены [17].

При нормальном распределении нейтральные липиды определяются как золотисто-желтые флуоресцирующие структуры. Полярные липиды окрашиваются флуорохромом в красно-корич-

Таблица 1 – Клиническая характеристика псориаза у пациентов

Клиническая группа (n=12)	N (количество пациентов)	Наличие непрерывно рецидивирующего течения псориаза
Пс	3	2
ОД	11	11
АП	5	5

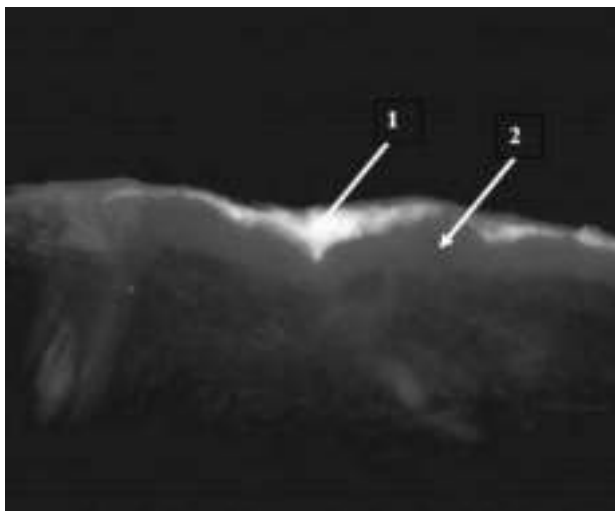


Рисунок 1 – Распределение нейтральных и полярных липидов в эпидермисе здоровой кожи человека: 1 – желто-золотистая флуоресценция неполярных липидов; 2 – красно-коричневая флуоресценция полярных липидов (флуоресцентная микроскопия, окраска нильским красным, длина волны 510-550 нм, x200).

невый цвет и являются основным компонентом надэпидермального липидного пласта, а также интенсивно флуоресцируют в базальном и шиповатом слоях. Неполярные (структурные) липиды составляют основу рогового и зернистого слоев эпидермиса (рис. 1) [17].

Биопсию кожи у стационарных пациентов с псориазом выполняли в центре очага поражения кожи на спине после дезинфекции поверхности настойкой йода. Под местной анестезией 2%-ным раствором лидокаина лезвием надрезали по окружности участок кожи, который затем оттягивали пинцетом и отсекали. На область иссечения накладывали стерильную повязку.

Для гистохимического исследования нейтральных (структурных) и полярных (транспортных) липидов эпидермиса кусочки кожи величиной 1 см² разрезали на две равные части. Одну часть фиксировали в 10% нейтральном формалине, другую – в кальций-формоле в целях сохранения липидов в тканях. Далее материал подвергали уплотнению путем заливки в парафин и

замораживанию. Изготавливали гистологические срезы толщиной 10 мкм на ротационном микротоме «Leica» и 25 мкм на замораживающем микротоме «Microm» модели HM 525 (Германия, CED – 236/0807) при 26°C.

Для флуоресцентной микроскопии гистологических препаратов использовали микроскоп «БИОМЕД-6» (Биомед, Россия) с блоком светофильтров. В исследовании использовали светофильтры «В» голубой (450-490 нм), «G» зеленый (510-550 нм) и «UV» ультрафиолетовый (330-385 нм). Для визуализации нейтральных и полярных липидов замороженные срезы окрашивали флуорохромом нильский красный в ацетоне. Нейтральные липиды выявлялись при использовании зеленого светофильтра (510-550 нм) в виде желто-золотистых, а полярные – красно-коричневых флуоресцирующих структур. Интенсивность свечения зависит от количественного содержания липидов. Наличие оранжевой окраски оценивалось как результат смешения нейтральных и полярных липидов, что может указывать на нарушение структуры эпидермального пласта.

Фотографические изображения препаратов получены с помощью цифровой камеры «Canon» и использования программы «Canon – Digital Photo Professional» (табл. 2).

При исследовании эпидермиса интенсивность окраски его слоев определяли полуколичественно и выражали в условных единицах по пятибалльной шкале: 0 баллов – отсутствие окраски, 1 балл – слабая, 2 балла – умеренная, 3 балла – высокая, 4 балла – очень высокая, 5 баллов – максимальная степень окраски.

Критериями оценки данных флуоресценции липидов являлись: локализация в эпидермисе; интенсивность свечения, цвет и характер отложения флуоресцирующей субстанции.

Результаты

Исследование эпидермальных липидов в биоптатах псориазных бляшек выявило 4 варианта отклонений от нормального типа их рас-

Таблица 2 – Используемые флуорохромы для визуализации липидов в коже

Флуорохром	Длина волны (нм)	Цвет флуоресценции	Выявляемые липиды
Нильский красный	510-550	Желто-золотистый	Нейтральные липиды
		Красно-коричневый	Полярные липиды

пределения в условно здоровом эпидермисе биоптатов контрольной группы.

Вариант 1

Нейтральные липиды распределялись во всех зонах рогового слоя эпидермиса, а также на поверхности кожи. В зернистом слое они определялись в виде неоднородных пластов со слабой желтой флуоресценцией и менее выраженной слоистостью. Слабо выраженное свечение диффузно расположенных неполярных липидов в виде отдельных капель наблюдалось также в шиповатом слое эпидермиса (рис. 2).

Вариант 2

Вариант 2 продемонстрировал практически полное отсутствие неполярных липидов, которые располагались в виде единичных диффузно расположенных капель и пластов между слоями корнеоцитов рогового слоя, а также в незначительном количестве в шиповатом и зернистом слоях (рис. 3). Это делало практически невозможным визуальную дифференцировку эпидермальных слоев.

Вариант 3

Неполярные липиды в препарате распределялись в виде неравномерно и слабо флуоресцирующих пластов желтого и оранжевого цвета в более глубоких слоях рогового слоя, а также в зернистом слое эпидермиса (рис. 4). Оранжевая окраска свидетельствует о смешивании нейтраль-

ных и полярных липидов. При этом в одном из препаратов выявлены отдельные капли липидов в зернистом слое (в соответствии с рисунком 4).

Вариант 4

Установлено неравномерное распределение нейтральных липидов во всех зонах рогового слоя эпидермиса в связи с выявлением оранжевой окраски в препарате. Незначительная флуоресценция была отмечена в зернистом слое эпидермиса, который на рисунке представлен в виде прослойки оранжевого цвета (в соответствии с рисунком 5).

Обсуждение

При анализе соответствия вариантов морфологической картины распределения нейтральных и полярных эпидермальных липидов и клинических групп оказалось, что вариант 1 демонстрировали пациенты с неосложнённым псориазом. Вариант 2 выявлен у четырёх из пяти пациентов с артропатическим псориазом. Вариант 3 (промежуточный) определён у двух пациентов из подгрупп ОД и АП и вариант 4 – у 10 пациентов, которые составляли подавляющее большинство в группе ОД. Исследование липидной структуры эпидермиса выявило связь между степенью её нарушения и степенью тяжести псориаза. Так,

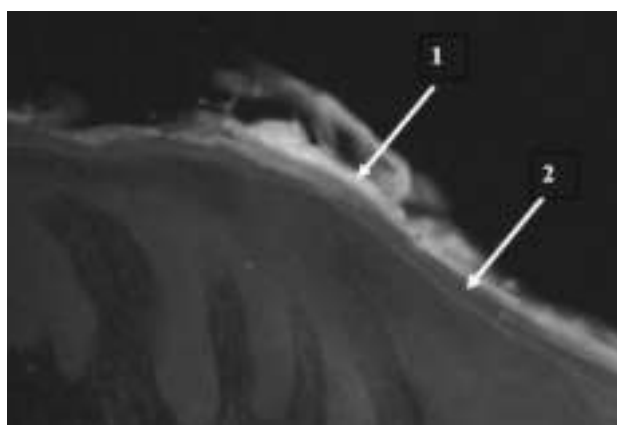


Рисунок 2 – Распределение нейтральных и полярных липидов в эпидермисе -вариант 1: 1 – желто-золотистая флуоресценция неполярных липидов; 2 – красно-коричневая флуоресценция полярных липидов (флуоресцентная микроскопия, окраска нильским красным, длина волны 510-550 нм, x200).

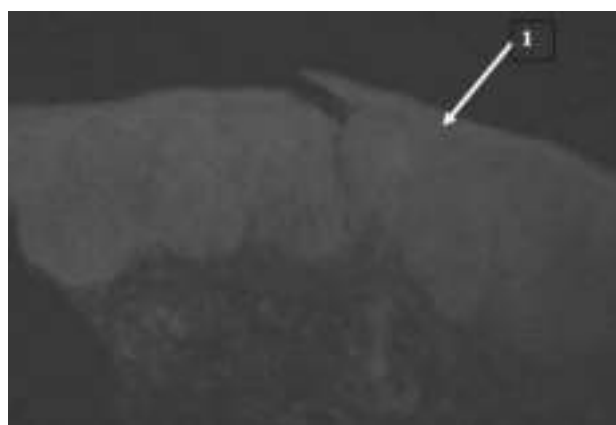


Рисунок 3 – Практически полное отсутствие неполярных липидов в эпидермисе – вариант 2: 1 – диффузная красно-коричневая флуоресценция.

Липидные слои в эпидермисе практически неразличимы (флуоресцентная микроскопия, окраска нильским красным, длина волны 510-550 нм, x200).

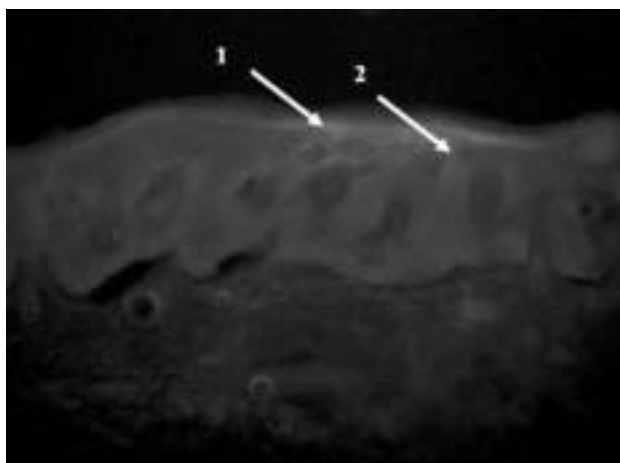


Рисунок 4 – Распределение нейтральных и полярных липидов в эпидермисе – вариант 3: 1 – желто-золотистое свечение неполярных липидов; 2 – оранжевая флуоресценция (флуоресцентная микроскопия, окраска нильским красным, длина волны 510-550 нм, x200).

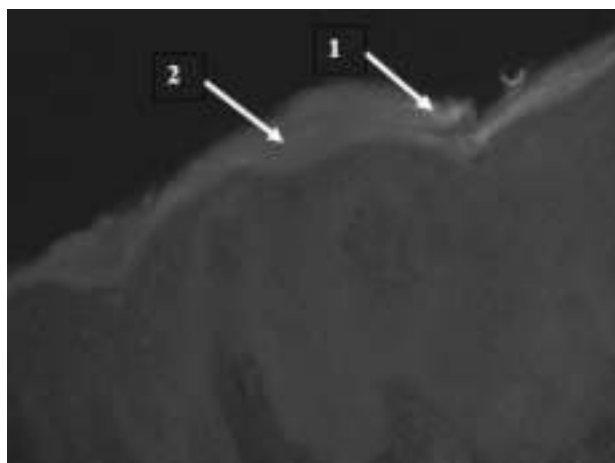


Рисунок 5 – Распределение нейтральных и полярных липидов в эпидермисе – вариант 4: 1 – желто-золотистое свечение неполярных липидов; 2 – оранжевая флуоресценция (флуоресцентная микроскопия, окраска нильским красным, длина волны 510-550 нм, x200).

наиболее и наименее выраженные нарушения липидной структуры установлены соответственно у 75% пациентов группы АП и у пациентов с неосложнённым течением заболевания. Средняя степень нарушения распределения и количества полярных и нейтральных липидов (дислипидоз эпидермиса) выявлена у 91% обследованных пациентов с псориазом, осложнённым ониходистрофией (табл. 3).

Таким образом, выявлены 4 варианта структурных нарушений состава и распределения нейтральных и полярных липидов как в эпидермисе в целом, так и в пределах эпидермальных слоёв. В соответствии с иммунолипидной теорией патогенеза псориаза диапазон выявленных нарушений свидетельствует о различиях структурно-функционального состояния кожи, что может быть связано с нарушением иммунной регуляции апоптоза кератиноцитов и различной интенсивностью иммунопатологических процессов.

Заключение

Таким образом, в результате сопоставления результатов гистохимического исследования распределения нейтральных и полярных липидов кожи псориазных папул и клинических вариантов псориаза по признаку отсутствия или наличия осложнений впервые выделены 4 клинико-патоморфологических варианта распределения нейтральных и полярных липидов в эпидермисе, соответствующих различным клиническим типам

псориаза в зависимости от наличия осложнений: обыкновенный псориаз; псориаз, осложнённый псориатической ониходистрофией; артропатический псориаз. При этом вариант 4, который продемонстрировал характерную оранжевую окраску слоев эпидермиса, что может указывать на нарушения синтеза и распределения эпидермальных липидов, выявлен только у пациентов с псориазом, осложненным ониходистрофией. Этот вариант флуоресценции занимает промежуточное положение между первым и вторым вариантами, которые выявлены соответственно при неосложненном и артропатическом псориазе. Это может свидетельствовать в пользу псориатической ониходистрофии как важной диагностической стадии трансформации неосложненного псориаза в артропатическую форму.

Полученные данные не противоречат как иммунолипидной теории патогенеза псориаза, согласно которой липидная дисфункция является фактором, инициирующим и потенцирующим прогрессирующий иммунологический дисбаланс, реализующийся в аутоиммунное воспаление, так и клинико-лабораторным данным, отражающим стадийность развития артропатического псориаза через этап псориатической ониходистрофии, которая, таким образом, может оцениваться как предвестник псориатического артрита. Полученный результат согласуется с представлением о псориазе как прогрессирующей мультифакторной патологии и может предоставлять доказательную базу для целенаправленной диа-

Таблица 3 – Варианты эпидермального дислипидоза у пациентов с различной степенью тяжести псориаза

Вариант	Клиническая группа	Количество/доля в группе пациентов
Вариант 1	Пс	3 / 100%
Вариант 2	АП	4 / 80%
Вариант 3	АП-ОД	1/20% - 1/9%
Вариант 4	ОД	10 / 91%

гностики ранних стадий развития псориазического артрита у дерматологических пациентов.

Результаты исследования нейтральных и полярных липидов, полученные при изучении методом флуоресценции, могут иметь перспективное значение как в изучении их специфической роли в патогенезе прогрессирующего воспаления при псориазе, так и в разработке, и совершенствовании новых научно обоснованных средств или методов лечения псориаза.

Практическая значимость полученных результатов направлена на объективизацию обоснования целенаправленной диагностики артропатического псориаза на ранних стадиях развития с целью оптимизации лечения, а также планирования мероприятий медицинской реабилитации в дерматовенерологической и общей медицинской практике.

Литература

1. Козин, В. М. Псориаз (вопросы патогенеза, клиники, терапии) / В. М. Козин. – Витебск : ВГМУ, 2007. – 227 с.
2. Исследование генетической гетерогенности и клинического полиморфизма псориаза / Л. В. Рощенюк [и др.] // Украин. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2015. – № 2. – С. 20–29.
3. Boehncke, W. H. Managing comorbid disease in patients with psoriasis / W. H. Boehncke [et al.] // BMJ. – 2010 Jan. – Vol. 340. – P. b5666.
4. Christofers, E. Comorbidities in psoriasis / E. Christofers // Clin. Dermatol. – 2007 Nov-Dec. – Vol. 25, N 6. – P. 529–534.
5. Cubillos, S. Low vitamin D-modulated calcium-regulating proteins in psoriasis vulgaris plaques: S100A7 overexpression depends on joint involvement // S. Cubillos, J. Norgauer // Int. J. Mol. Med. – 2016 Oct. – Vol. 38, N 4. – P. 1083–1092.
6. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis / P. Gisondi [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2007 Jul. – Vol. 157, N 1. – P. 68–73.
7. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis / K. Reich [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2009 May. – Vol. 160, N 5. – P. 1040–1047.
8. Зыкова, О. С. Клинические корреляции псориазической ониходистрофии, артропатии и их коррекция / О. С. Зыкова // ARS medica. Искусство медицины. – 2008. – № 5. – С. 93–97.
9. Каталитическая активность поликлональных иммуноглобулинов у пациентов с различными фенотипами псориаза // Е. В. Кундер [и др.] // Мед. панорама. – 2007. – № 12. – С. 33–35.
10. Абзимная активность поликлональных иммуноглобулинов при различных формах псориаза / О. С. Зыкова [и др.] // Рос. журн. кож. и венер. болезней. – 2008. – № 5. – С. 49–52.
11. Зыкова, О. С. Поражение суставов у пациентов с псориазической ониходистрофией / О. С. Зыкова // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 70-й науч. сес. сотр. ун-та, 28-29 янв. 2015 г. – Витебск : ВГМУ, 2015. – С. 33–34.
12. Количественный анализ холестерина мембран кератиноцитов эпидермиса при псориазе / Т. М. Повалий [и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1997. – № 1. – С. 4–6.
13. Актуальная дерматология / под ред. В. П. Адашкевича. – М. : Мед. кн. ; Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2000. – 303 с.
14. Мяделец, О. Д. Функциональная морфология и общая патология кожи / О. Д. Мяделец, В. П. Адашкевич. – Витебск : Изд-во Витеб. мед. ин-та, 1997. – 271 с.
15. Мяделец, О. Д. Морфологическая характеристика липидсодержащих и липидпродуцирующих структур кожного покрова человека в норме и при холодовой смерти / О. Д. Мяделец, Е. В. Стефаненко, О. А. Кухновец // Морфология. – 2009. – Т. 135, № 2. – С. 62–65.
16. Мяделец, О. Д. Морфофункциональная дерматология / О. Д. Мяделец, В. П. Адашкевич. – М. : Медлит, 2006. – 734 с.
17. Морфология липидсодержащих и липидсинтезирующих структур кожи человека в зависимости от топографии / И. С. Соболевская [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 41–46.
18. Кириакиди, Л. М. Некоторые вопросы гистохимии кожи в возрастном аспекте : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Л. М. Кириакиди ; Волгогр. гос. мед. ун-т. – Волгоград, 1969. – 23 с.
19. Fowler, S. D. Application of Nile red, a fluorescent hydrophobic probe, for the detection of neutral lipid deposits in tissue sections: comparison with oil Red O / S. D. Fowler, P. Greenspan // J. Histochem. Cytochem. – 1985 Aug. – Vol. 33, N 8. – P. 833–836.
20. Морфологические особенности распределения свободного холестерина в эпидермисе при псориазе // О. С. Зыкова [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 42–47.

Поступила 10.09.2018 г.

Принята в печать 25.09.2018 г.

References

1. Kozin VM. Psoriasis (questions of pathogenesis, clinic, therapy). Vitebsk, RB: VGMU; 2007. 227 p. (In Russ.)
2. Roshchenyuk LV, Fedota AM, Vorontsov VM, Admakina AV, Solodyankin AS. Study of genetic heterogeneity and clinical polymorphism of psoriasis. *Ukrain Zhurn Dermatologii Venerologii Kosmetologii*. 2015;(2):20-9. (In Russ.)
3. Boehncke WH, Boehncke S, Schön MP. Managing comorbid disease in patients with psoriasis. *BMJ*. 2010 Jan;340:b5666. doi: 10.1136/bmj.b5666
4. Christofers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007 Nov-Dec;25(6):529-34. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.08.006
5. Cubillos S, Norgauer J. Low vitamin D-modulated calcium-regulating proteins in psoriasis vulgaris plaques: S100A7 overexpression depends on joint involvement. *Int J Mol Med*. 2016 Oct;38(4):1083-92. doi: 10.3892/ijmm.2016.2718
6. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2007 Jul;157(1):68-73. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07986.x
7. Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009 May;160(5):1040-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.09023.x
8. Zykova OS. Clinical correlation onychodystrophy psoriatic, arthropathy and their correction. *ARS medica Iskusstvo Meditsiny*. 2008;(5):93-7. (In Russ.)
9. Kunder EV, Zykova OS, Generalov II, Adaskevich VP. Catalytic activity of polyclonal immunoglobulins in patients with different phenotypes of psoriasis. *Med Panorama*. 2007;(12):33-5. (In Russ.)
10. Zykova OS, Kunder EV, Generalov II, Adaskevich VP. Abzymatic activity of polyclonal immunoglobulins in various forms of psoriasis. *Ros Zhurn Kozh Vener Boleznei*. 2008;(5):49-52. (In Russ.)
11. Zykova OS. Joint damage in patients with psoriatic onychodystrofiya. V: *Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 70-i nauch se. sotr un-ta*, 28-29 ianv 2015 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2015. P. 33-4. (In Russ.)
12. Povaliy TM, Loginova TK, Sharapova GYa, Gusev SA. Quantitative analysis of cholesterol in membranes of keratinocytes in psoriatic epidermis. *Vestn Dermatologii Venerologii*. 1997;(1):4-6. (In Russ.)
13. Adaskevich VP, red. *Actual dermatology*. Moscow, RF: Med kn; N Novgorod: Izd-vo NGMA; 2000. 303 p. (In Russ.)
14. Myadelets OD, Adaskevich VP. Functional morphology and General pathology of the skin. Vitebsk, RB: Izd-vo Viteb med in-ta; 1997. 271 p. (In Russ.)
15. Myadelets OD, Stefanenko EV, Kukhnovets OA. Morphological characteristics of lipid-containing and lipid-producing structures of human skin in normal and cold death. *Morfologiya*. 2009;135(2):62-5. (In Russ.)
16. Myadelets OD, Adaskevich VP. *Morphological dermatology*. Moscow, RF: Medlit; 2006. 734 p. (In Russ.)
17. Sobolevskaya IS, Grushin VN, Myadelets OD, Kichigina TN. Morphology of lipid-containing and lipid-synthesizing structures of human skin depending on topography. *Vestn VGMU*. 2011;10(1):41-6. (In Russ.)
18. Kiriakidi LM; Volgogr Gos Med Un-t. Some aspects of histochemistry of the skin in the age aspect: avtoref dis. ... kand biol nauk. Volgograd, RF; 1969. 23 p. (In Russ.)
19. Fowler SD, Greenspan P. Application of Nile red, a fluorescent hydrophobic probe, for the detection of neutral lipid deposits in tissue sections: comparison with oil Red O. *J Histochem Cytochem*. 1985 Aug;33(8):833-6.
20. Zykova OS, Sobolevskaya IS, Myadelets OD, Grushin VN. Morphological features of free cholesterol distribution in the epidermis in psoriasis. *Vestn VGMU*. 2012;11(1):42-7. (In Russ.)

Submitted 10.09.2018

Accepted 25.09.2018

Сведения об авторах:

Зыкова О.С. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Соболевская И.С. – к.б.н., доцент, докторант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Zykova O.S. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Sobolevskaya I.S. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, doctoral candidate of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии. E-mail: irinabelikovavgmu@yandex.ru – Соболевская Ирина Сергеевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Histology, Cytology & Embryology. E-mail: irinabelikovavgmu@yandex.ru – Irina S. Sobolevskaya.

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

ГРЕБЕНЬ Н.И., ЕРЕМЕНКО Ю.Е., КОРНЕЛЮК О.А., КОТОВИЧ А.Н.

РНПЦ оториноларингологии, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №5. – С. 66-73.

MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE NASAL CAVITY AFTER SURGICAL TREATMENT

HREBEN M.I., YAROMENKA Y.E., KARNIALIUK V.A., KATOVICH H.N.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(5):66-73.

Резюме.

В представленном исследовании изучено морфо-функциональное состояние слизистой оболочки полости носа после хирургического лечения. Дыхательная функция полости носа и риноскопическая картина восстанавливаются значительно быстрее, чем функциональное состояние слизистой оболочки полости носа: амплитуда носового цикла и мукоцилиарный транспорт.

Эндоскопическая картина и дыхательная функция полости носа значительно улучшились у большинства пациентов уже через 1 месяц после хирургического лечения с полным восстановлением у всех пациентов через 3 месяца после операции.

В раннем послеоперационном периоде (через 7 дней) выявлено выраженное увеличение сахаринового времени (среднее значение $32,5 \pm 1,7$ минуты), что обусловлено операционной травмой и вызванными ею воспалительными и восстановительными процессами. Через 1 месяц после операции среднее значение составило $22,2 \pm 1,2$ минуты, восстановление продолжалось в течение 3-х месяцев после операции и достигло $15,9 \pm 3,4$ минуты. Таким образом, у 87,5% пациентов (87,5%) мукоцилиарный транспорт слизистой оболочки полости носа восстанавливается только через 3 месяца после операции.

Выявлено отсутствие носового цикла в раннем послеоперационном периоде (до 7 дней) и через 1 месяц после операции. У большинства пациентов (91,7%) через 3 месяца после хирургического лечения амплитуда назального цикла восстановилась ($p < 0,05$). Видовая принадлежность носового цикла и его длительность после операции не изменились, преобладает неклассический двухсторонний флюктуирующий назальный цикл, что подтверждает ведущее значение вегетативной нервной системы в генерации циклических изменений.

Ключевые слова: морфо-функциональное состояние, слизистая оболочка полости носа, носовой цикл, послеоперационный период.

Abstract.

In the presented research, the morpho-functional state of the mucous membrane of the nasal cavity after surgical treatment was studied. The respiratory function of the nasal cavity and rhinoscopic picture after surgical treatment are restored much faster than the functional state of the nasal mucosa: the nasal cycle amplitude and mucociliary transport. The endoscopic picture and the respiratory function of the nasal cavity significantly improved in 77,5% of the patients in 1 month after surgery, with the complete recovery in all the patients in 3 months after surgery.

In the early postoperative period (after 7 days) the pronounced increase in the saccharin time (mean value $32,5 \pm 1,7$ minutes) was revealed, which was caused by the operative injury and the inflammatory and reparative processes caused by it. In 1 month after the operation, the average value made up $22,2 \pm 1,2$ minutes, the recovery continued during 3 months after the operation and this value reached $15,9 \pm 3,4$ minutes. Thus, the function of the mucociliary transport was restored in 87,5% of the patients only in 3 months after the surgical intervention.

The absence of the nasal cycle in the early postoperative period (up to 7 days) and in 1 month after the operation was revealed. In 3 months after the surgical treatment the amplitude of the nasal cycle was restored in the majority of patients (91,7%) ($p < 0,05$). The species of the nasal cycle and its duration after the operation did not change, the non classical two-sided fluctuating nasal cycle predominated, which confirms the leading significance of the vegetative nervous system in the generation of the cyclic changes.

Key words: morpho-functional state, mucous membrane of the nasal cavity, nasal cycle, postoperative period.

Функционирование слизистой оболочки полости носа определяется различными составляющими: носовым дыханием, мукоцилиарным транспортом и носовым циклом [1-3]. Согласно литературным данным, избыточное удаление слизистой оболочки полости носа вместе с расположенными в ней структурами в процессе хирургических операций может быть причиной нарушения ее функций, поэтому основной задачей лечения является достижение максимальной эффективности при соблюдении щадящего подхода [4-6]. Однако после восстановления носового дыхания у пациентов порой сохраняются разнообразные жалобы, такие как дискомфорт и сухость в полости носа, слизистые выделения [7]. Исследование особенностей функционального состояния слизистой оболочки полости носа (мукоцилиарного транспорта и носового цикла) дает возможность выбрать правильную тактику хирургического лечения, основанную на принципах минимальной инвазивности. В то же время вопрос о характере и длительности нарушений морфо-функционального состояния слизистой оболочки полости носа после хирургического лечения изучен не достаточно.

Цель данного исследования – изучение морфо-функционального состояния слизистой оболочки полости носа до хирургического лечения и в послеоперационном периоде.

Материал и методы

В исследование включено 40 пациентов с вазомоторным ринитом (ВР) без отягощенного аллергического анамнеза после курса безуспешного консервативного лечения, которые проходили обследование и лечение в РНПЦ оториноларингологии. Средний возраст пациентов составил $24,5 \pm 5,1$ лет ($M \pm m$), из них 18 женщин и 22 мужчины.

Всем пациентам выполнено хирургическое лечение – двусторонняя подслизистая вазотомия нижних носовых раковин. Динамическое наблю-

дение осуществляли: до хирургического лечения, на 7-е сутки, через 1 и 3 мес. после операции. Проводили:

1. Анализ жалоб пациентов и анамнеза заболевания.

2. Видеоэндоскопическое исследование полости носа эндоскопом с оптикой 0 и 30 градусов, диаметром 2,7 мм (K. Storz, Германия) с оценкой отека, выделений, цвета слизистой оболочки полости носа.

3. Переднюю активную риноманометрию (ПАРМ) (Heinemann medizintechnik, Германия) согласно рекомендациям Международного комитета по стандартизации риноманометрии [8]. За нормальные значения назального потока приняли $620 \text{ см}^3/\text{с}$.

4. Регистрацию носового цикла (НЦ) методом передней активной риноманометрии (ПАРМ) (Heinemann medizintechnik, Германия). В качестве параметра исследования выбран суммарный объемный поток (СОП) правой и левой половин носа. Обследуемых тестировали каждые 30 минут в течение 8 часов, исключая физические нагрузки и использование сосудосуживающих препаратов.

5. Сахариновый тест (норма до 15 минут). Крупинку сахара диаметром 0,6 мм помещали на поверхность нижней носовой раковины, отступая 1 см от ее переднего конца. Пациенту выдавали секундомер и предлагали выполнять одно глотательное движение в минуту. В момент исследования не разрешали форсировать дыхание и чихать. При появлении вкусового ощущения сладкого в полости рта секундомер останавливали. Время от нанесения крупинки на слизистую оболочку нижней носовой раковины до момента появления ощущения сладкого в полости рта принимали за время мукоцилиарного транспорта [9].

6. Исследование вегетативной регуляции методом кардиоинтервалографии с определением вариабельности сердечного ритма с помощью разработанного в РНПЦ кардиологии и кардиохирургии программно-технического комплекса

«Интекард» (12-канальный цифровой электрокардиограф с программным обеспечением «Бриз-ХР») [10].

Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Statistica 10,0. В качестве границ статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

1. До хирургического лечения

Основные жалобы пациентов с ВР отражены в таблице 1.

Все пациенты предъявляли жалобы на затруднение носового дыхания: периодического характера – 9 пациентов (22,5%), постоянного – 31 пациент (77,5%). Выделения из носа различного характера (от слизистых до водянистых) беспокоили 31 пациента (что составляет 77,5%), головные боли и заложенность носа 28 и 13 пациентов соответственно. У 35 пациентов (87,5%) выявлена взаимосвязь между нарушением носового дыхания и изменением метеоусловий, положения тела. Снижение обоняния отмечали 3 пациента, следовательно, гипосмия не характерна для пациентов с ВР. Кроме жалоб со стороны ЛОР-органов, пациенты отмечали утомляемость и общую слабость, головокружение, тошноту, нарушение сна, повышенное потоотделение и резкие смены настроения, периодические приступы сердцебиения. Указанные симптомы могут свидетельствовать о дисфункции вегетативной нервной системы.

При эндоскопическом обследовании выявлены следующие изменения: отёчность слизистой

оболочки полости носа различной степени выраженности (от умеренной до резко выраженной) – у 40 пациентов (100%); изменение цвета слизистой оболочки полости носа: бледно-белесая – у 26 пациентов (65%), застойная с синюшным оттенком – у 8 пациентов (20%), пятнистость (на бледно-фиолетовом фоне видны бледные участки – симптом Воячека) – у 4 пациентов (10%).

По данным передней активной риноманометрии назальный поток снижен у всех пациентов ($321 \pm 13,4$ см³/с до вазоконстрикции (ВК) и $442 \pm 12,5$ см³/с после ВК), что подтверждает жалобы пациентов на затруднение носового дыхания. Таким образом, у всех пациентов выявлена умеренная степень назальной обструкции.

По результатам передней активной риноманометрии у 4-х пациентов (10%) выявлен классический носовой цикл, у 28 пациентов (70%) – неклассический двусторонний флюктуирующий носовой цикл, у 8 (20%) – неклассический нерегулярный частично совпадающий частично флюктуирующий (по классификации Державиной Л.Л. [1]) (рис. 1).

Продолжительность НЦ в среднем составила $175 \pm 20,5$ минут. Амплитуда флюктуаций НЦ у пациентов с ВР – $150 \pm 10,5$ см³/с (по показателям СОП). Таким образом, при вазомоторном рините преобладал неклассический двусторонний флюктуирующий носовой цикл с большой амплитудой флюктуаций СОП, что проявляется выраженной заложенностью носа.

При выполнении сахаринового теста установлено умеренное нарушение транспортной функции слизистой оболочки полости носа (среднее сахаринное время составило $25,9 \pm 3,8$ мин.).

Таблица 1 – Распределение пациентов в зависимости от жалоб

Жалобы	Число пациентов	
	n	%
Затруднение носового дыхания:		
- постоянного характера;	31	77,5
- периодического характера.	9	22,5
Заложенность носа	28	70,0
Головная боль	13	32,5
Выделения из носа	31	77,5
Снижение обоняния	3	7,5
Связь носового дыхания с изменением положения тела и метеоусловиями	35	87,5
Утомляемость и общая слабость	27	67,5
Головокружение и тошнота	13	32,5
Повышенное потоотделение	21	52,5
Нарушения сна	17	42,5

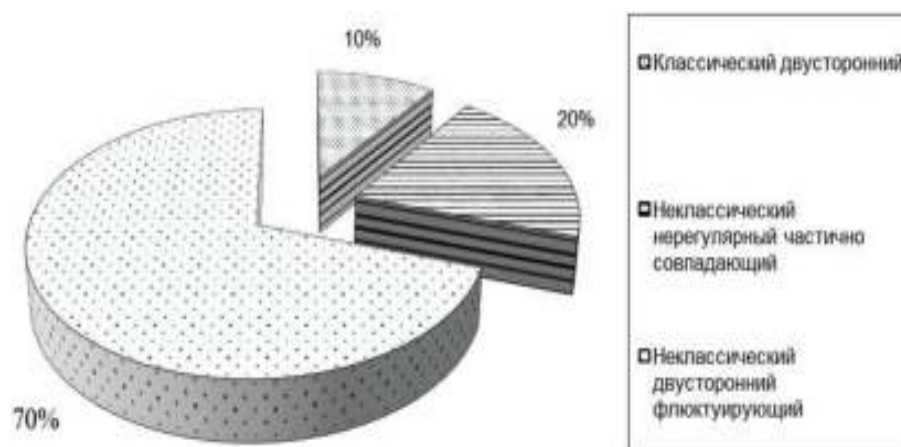


Рисунок 1 – Виды носового цикла при вазомоторном рините.

Таблица 2 – Распределение пациентов в зависимости от жалоб после хирургического лечения (двусторонней подслизистой вазотомии нижних носовых раковин)

Жалобы	Через 7 дней после операции		Через 1 месяц после операции		Через 3 месяца после операции	
	n	%	n	%	n	%
Нарушение носового дыхания	30	75,0	2	5,0	0	0
Выделения из носа	20	50,0	10	15,0	3	7,5
Головные боли	4	10,0	2	5,0	0	0
Геморрагические корки в носу	36	90,0	4	10,0	0	0
Утомляемость и общая слабость	27	67,5	23	57,5	24	60
Головокружение и тошнота	13	32,5	11	27,5	12	30
Повышенное потоотделение	21	52,5	23	57,5	24	60
Нарушения сна	17	42,5	18	45	14	35

Вегетативная дисрегуляция со смещением баланса в сторону парасимпатикотонии по данным кардиоинтервалографии выявлена у 32 пациентов (80%), у 8 пациентов (20%) – симпатовегусный баланс сохранен.

2. После хирургического лечения

Распределение пациентов в зависимости от жалоб представлено в таблице 2.

При оценке жалоб в раннем послеоперационном периоде (на 7 сутки) пациенты отмечали: геморрагические корки в носу (90,0%), нарушение носового дыхания (75,0%), выделения из носа (50,0%). Через 1 месяц после операции на затруднение носового дыхания жаловались 2%

пациентов, выделения из носа – 15%. Через 3 месяца после операции у всех пациентов восстановилось носовое дыхание, жалобы на выделения из носа выявлены лишь у 3-х пациентов (7,5%). Таким образом, уже через 1 месяц после операции большинство пациентов не предъявляли жалоб на нарушение носового дыхания. Однако у пациентов сохранились жалобы на утомляемость и общую слабость, головокружение, тошноту, нарушение сна, повышенное потоотделение.

При эндоскопии полости носа через 7 дней после операции у 87,5% пациентов наблюдался выраженный отек и гиперемия слизистой оболочки полости носа, у всех обследованных – геморрагические корки в носовых ходах. При

эндоскопическом осмотре полости носа через 1 месяц после хирургического лечения у пациентов выявлено: слизистая оболочка полости носа бледно-розовая (100%), отечная – 10 пациентов (25%), геморрагические корки – у 4 пациентов (10%), носовые раковины не увеличены в размерах – у 30 (75%). Через 3 месяца после операции у всех пациентов слизистая оболочка полости носа бледно-розовая, влажная, носовые раковины не увеличены в размерах. Таким образом, по данным эндоскопического исследования полости носа через 1 месяц после операции у большинства пациентов восстанавливается цвет слизистой оболочки, отсутствует отек нижних носовых раковин, однако полностью риноскопическая картина восстанавливается только через 3 месяца после операции.

Всем пациентам проведена объективная оценка респираторной функции носа методом ПАРМ. Динамика показателей СОП представлена в таблице 3.

Через 1 месяц после операции СОП статистически значимо вырос: до $480 \pm 11,0$ см³/с (до ВК) и $558 \pm 10,0$ см³/с (после ВК) ($p < 0,05$), через 3 месяца продолжалось увеличение СОП до $620 \pm 17,0$ см³/с (до ВК) и $645 \pm 16,0$ см³/с (после ВК) ($p < 0,05$). Таким образом, через 3 месяца у 40 пациентов (100%) признаков назальной обструкции по данным СОП не выявлено. Динамика показателей суммарного сопротивления представлена в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, в послеоперационном периоде через 7 дней после операции СС незначительно уменьшилось до $0,385 \pm 0,012$ Па/см³/с (до ВК) и $0,31 \pm 0,002$ Па/см³/с (после ВК). При исследовании через 1 месяц после операции СС статистически значимо уменьшилось:

до $0,32 \pm 0,01$ Па/см³/с (до ВК) и $0,27 \pm 0,0011$ Па/см³/с (после ВК) ($p < 0,05$), через 3 месяца – до $0,26 \pm 0,01$ Па/см³/с (до ВК) и $0,24 \pm 0,013$ Па/см³/с (после ВК).

Таким образом, через 3 месяца по данным ПАРМ у пациентов (100%) не обнаружено признаков назальной обструкции, восстановилась дыхательная функция полости носа.

В раннем послеоперационном периоде (через 7 дней – 1 месяц после операции) изменений носовой резистентности не зарегистрировано. Распределение пациентов через 3 месяца после хирургического лечения в зависимости от вида носового цикла (по классификации Державиной Л.Л. [3]) отражено в таблице 5.

Исходя из таблицы 5 видно, что у 6 пациентов (15%) зарегистрирован неклассический двусторонний частично флюктуирующий частично совпадающий носовой цикл, у 31 пациента (77,5%) – неклассический двусторонний флюктуирующий НЦ, у 3 пациентов (7,5%) зарегистрирован классический носовой цикл. Неклассический нерегулярный односторонний флюктуирующий НЦ не выявлен. Распределение пациентов в зависимости от вида носового цикла после операции статистически значимо не изменилось, преобладает неклассический двусторонний флюктуирующий НЦ.

Продолжительность носового цикла в среднем составила $170 \pm 11,1$ минут (против $175 \pm 20,5$ минут до операции). Следовательно, после хирургического лечения длительность НЦ не изменяется, что подтверждает ведущее значение нервной системы в генерации циклических изменений.

Через 3 месяца после операции амплитуда носового цикла снизилась, достигла $125 \pm 3,1$ см³/с

Таблица 3 – Показатели суммарного объемного потока (СОП) до и после хирургического лечения (см³/с, М $\pm\sigma$)

До операции		После операции					
		через 7 дней		через 1 месяц		через 3 месяца	
до ВК	после ВК	до ВК	после ВК	до ВК	после ВК	до ВК	после ВК
321 \pm 13,4	442 \pm 12,5	407 \pm 17,0	543 \pm 11,0	480 \pm 11,0	558 \pm 10,0	620 \pm 17,0	645 \pm 16,0

Таблица 4 – Показатели суммарного сопротивления (СС) у пациентов до и после двусторонней подслизистой вазотомии нижних носовых раковин (Па/см³/с, М $\pm\sigma$)

До операции		После операции					
		через 7 дней		через 1 месяц		через 3 месяца	
до ВК	после ВК	до ВК	после ВК	до ВК	после ВК	до ВК	после ВК
0,38 \pm 0,0115	0,39 \pm 0,0168	0,385 \pm 0,012	0,31 \pm 0,002	0,32 \pm 0,01	0,27 \pm 0,0011	0,26 \pm 0,01	0,24 \pm 0,013

Таблица 5 – Носовой цикл до хирургического лечения и через 3 месяца после двусторонней подслизистой вазотомии нижних носовых раковин

Виды носового цикла	n		%	
	До операции (n=20)	После операции (n=40)	До операции (n=20)	После операции (n=40)
Неклассический нерегулярный односторонний флюктуирующий	0	0	0	0
Неклассический двусторонний флюктуирующий	28	27	70	67,5
Двусторонний частично совпадающий частично флюктуирующий	8	10	20	25
Классический	4	3	10	7,5

Примечание: * – различие показателей достоверно при $p < 0,05$.

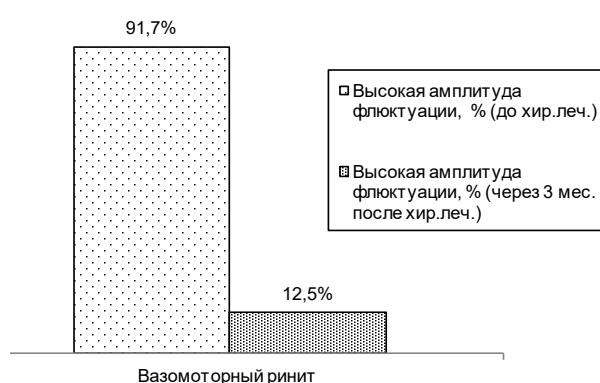


Рисунок 2 – Носовой цикл высокой амплитуды флюктуаций СОП у пациентов с вазомоторным ринитом в дооперационном периоде и через 3 месяца после хирургического лечения.

(против $150 \pm 10,5 \text{ см}^3/\text{с}$ до операции) ($p < 0,05$), что отражено на рисунке 2.

Только у 5 пациентов (12,5%) сохранилась высокая амплитуда флюктуаций носового цикла (рис. 2), что обуславливает необходимость динамического наблюдения пациентам данной группы, консультации невролога с назначением медикаментозного лечения, динамического наблюдения пациентам данной группы

Изменение мукоцилиарной транспортной функции слизистой оболочки полости носа отражено в таблице 6.

В раннем послеоперационном периоде

Таблица 6 – Время сахаринного теста до хирургического лечения и в послеоперационном периоде ($M \pm m$, минут)

До операции	После операции		
	Через 7 дней	Через 1 месяц	Через 3 месяца
$25,9 \pm 3,8$	$32,5 \pm 1,7$	$22,2 \pm 1,20$	$15,9 \pm 3,4$

(через 7 дней) выявлено выраженное увеличение сахаринного времени (среднее значение $32,5 \pm 1,7$ минуты), что обусловлено операционной травмой и вызванными ею воспалительными и восстановительными процессами. Через 1 месяц после операции среднее значение составило $22,2 \pm 1,2$ минуты, восстановление продолжалось в течение 3-х месяцев после операции и достигло $15,9 \pm 3,4$ минуты. Таким образом, у 87,5% пациентов (87,5%) мукоцилиарный транспорт слизистой оболочки полости носа восстанавливается только через 3 месяца после операции.

В раннем послеоперационном периоде (через 7 дней после операции) у 20 пациентов (50%) симпатовагусный баланс сохранен, у 20 пациентов (50%) наблюдалась симпатикотония, что может свидетельствовать о стрессовой реакции организма на хирургическое вмешательство, мобилизации всех систем организма, направленных на восстановление адаптационного ресурса. Через 3 месяца после операции, как и в дооперационном периоде, у 31 пациента (77,5%) выявлено смещение симпатовагусного баланса в сторону парасимпатической составляющей, что требует дальнейшего наблюдения и лечения у невролога.

Заключение

По результатам исследования можно сделать вывод, что дыхательная функция полости

носа и риноскопическая картина восстанавливаются значительно быстрее, чем функциональное состояние слизистой оболочки полости носа: амплитуда носового цикла и мукоцилиарный транспорт.

Эндоскопическая картина и дыхательная функция полости носа значительно улучшились у большинства пациентов уже через 1 месяц после хирургического лечения с полным восстановлением у всех пациентов через 3 месяца после операции. В то же время функция мукоцилиарного транспорта восстановилась у 87,5% пациентов только через 3 месяца после операции.

Выявлено отсутствие носового цикла в раннем послеоперационном периоде (до 7 дней) и через 1 месяц после операции. У большинства пациентов (91,7%) через 3 месяца после хирургического лечения амплитуда назального цикла восстановилась ($p < 0,05$). Видовая принадлежность носового цикла и его длительность после операции не изменились, преобладает неклассический двусторонний флюктуирующий назальный цикл, что подтверждает ведущее значение вегетативной нервной системы в генерации циклических изменений.

После хирургического лечения у 77,5% пациентов сохраняется смещение симпатовагусного баланса в сторону парасимпатической составляющей. По нашему мнению, это может вызвать рецидив заболевания с ухудшением носового дыхания, привести к необходимости выполнения повторного хирургического вмешательства.

Выявленные нарушения диктуют необходимость дальнейшего наблюдения и лечения у невролога.

Литература

1. Державина, Л. Л. Акустическая ринометрия и передняя активная риноманометрия в исследовании носового цикла / Л. Л. Державина, В. С. Козлов, В. В. Шиленкова // Рос. ринология. – 2002. – № 1. – С. 4–10.
2. Исследование мерцательного эпителия полости носа in vitro / В. С. Козлов [и др.] // Рос. ринология. – 2005. – № 4. – С. 22–25.
3. Красножен, В. Н. Клиническое изучение активности мукоцилиарного транспорта слизистой околоносовых пазух / В. Н. Красножен // Рос. ринология. – 2001. – № 2. – С. 107.
4. Лопатин, А. С. Ринит : рук. для врачей / А. С. Лопатин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 417 с.
5. Заболевания носа и околоносовых пазух. Эндомикрохирургия / Г. З. Пискунов [и др.]. – М. : Совершенно секретно, 2003. – 208 с.
6. Пискунов, Г. З. Клиническая ринология : рук. для врачей / Г. З. Пискунов, С. З. Пискунов. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : МИА, 2006. – 560 с.
7. Пухлик, С. М. Вмешательства на нижних носовых раковинах при хроническом рините / С. М. Пухлик, А. Д. Александров // Ринология. – 2008. – № 3. – С. 61–68.
8. Clement, P. A. Committee report on standardization of rhinomanometry / P. A. Clement // Rhinology. – 1984 Sep. – Vol. 22, N 3. – P. 151–155.
9. Рихельман, Г. Мукоцилиарный транспорт: экспериментальная и клиническая оценка / Г. Рихельман, А. Г. Лопатин // Рос. ринология. – 1994. – № 4. – С. 33–47.
10. Фролов, А. В. Контроль механизмов адаптации сердечной деятельности в клинике и спорте / А. В. Фролов. – Минск : Полипринт, 2011. – 216 с.

Поступила 05.07.2018 г.

Принята в печать 25.09.2018 г.

References

1. Derzhavina LL, Kozlov VS, Shilenkova VV. Acoustic rhinometry and anterior active rhinomanometry in the study of the nasal cycle. Ros Rinologiya. 2002;(1):4-10. (In Russ.)
2. Kozlov BC, Kramnoy AI, Derzhavina LL, Averin AA, Lukashevich YuA. Issledovanie mertsatel'nogo epiteliia polosti nosa in vitro. Ros Rinologiya. 2005;(4):22-5. (In Russ.)
3. Krasnozhen VN. Clinical study of mucociliary transport activity in the mucous membranes of the paranasal sinuses. Ros Rinologiya. 2001;(2):107. (In Russ.)
4. Lopatin AS. Rhinitis: ruk dlia vrachei. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2010. 417 p. (In Russ.)
5. Piskunov GZ, Piskunov SZ, Kozlov VS, Lopatin AS.

Diseases of the nose and paranasal sinuses. Endomicrosurgery. Moscow, RF: Sovershenno sekretno; 2003. 208 p. (In Russ.)

6. Piskunov GZ. Clinical rhinology: ruk dlia vrachei. 2-e izd ispr i dop. Moscow, RF: MIA; 2006. 560 p. (In Russ.)
7. Pukhlik SM, Aleksandrov AD. Interventions on the lower nasal conchae in chronic rhinitis. Rinologiya. 2008;(3):61-8. (In Russ.)
8. Clement PA. Committee report on standardization of rhinomanometry. Rhinology. 1984 Sep;22(3):151-5.
9. Rikhel'man G, Lopatin AG. Mucociliary transport: experimental and clinical evaluation. Ros Rinologiya. 1994;(4):33-47. (In Russ.)
10. Frolov AV. Control of mechanisms of adaptation of cardiac activity in clinic and sports. Minsk, RF: Poliprint; 2011. 216 p. (In Russ.)

Submitted 05.07.2018

Accepted 25.09.2018

Сведения об авторах:

Гребень Н.И. – к.м.н., директор Республиканского научно-практического центра оториноларингологии;
Еременко Ю.Е. – д.м.н., доцент, начальник научно-исследовательского отдела, Республиканский научно-практический центр оториноларингологии;
Корнелюк О.А. – аспирант очной формы обучения, Республиканский научно-практический центр оториноларингологии;
Котович А.Н. – научный сотрудник, Республиканский научно-практический центр оториноларингологии.

Information about authors:

Hreben M.I. – Candidate of Medical Sciences, director of the Republican Scientific and Practical Centre of Otorhinolaryngology;
Yaromenka Y.E. – Doctor of Medical Sciences, associate professor, head of the scientific-research department, Republican Scientific and Practical Centre of Otorhinolaryngology;
Karnialiuk V.A. – postgraduate, Republican Scientific and Practical Centre of Otorhinolaryngology;
Katovich H.N. – research officer, Republican Scientific and Practical Centre of Otorhinolaryngology.

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

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

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЗОЛЫ УГЛЕЙ И МАЗУТА

СОКОЛОВ С.М., ФЕДОРОВИЧ С.В., ГРИЦЕНКО Т.Д., ГАНЬКИН А.Н., ПОЗНЯК И.С.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №5. – С. 74-79.

HYGIENIC CHARACTERISTICS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF VARIOUS KINDS OF COAL AND BLACK OIL ASHES

SOKOLOV S.M., FEDOROVICH S.V., GRITSENKO T.D., GANKIN A.N., POZNYAK I.S.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(5):74-79.

Резюме.

Цель исследования – разработать классификацию золы мазута и углей различных месторождений с учетом качественного и количественного состава, характера биологического действия и обосновать предельно допустимую концентрацию (ПДК) для различных ее видов.

Материал и методы. Количественное и качественное содержание металлов изучено в золе пяти видов углей и мазута. Классификация золы мазута и углей различных месторождений проведена с учетом разработанного комплексного интегрального показателя ΣK_i . Изучение характера биологического действия и обоснование ПДК проведено для золы экибастузских углей и мазута по принципу 4-месячного хронического эксперимента. Биологическое действие золы изучено по поведению животных и динамике их массы, суммационно-пороговому показателю (СПП), активности ряда ферментов.

Результаты. Изучен компонентный состав различных видов золы и ее биологическое действие в условиях хронического эксперимента. Определены уровни пороговых и подпороговых концентраций для золы мазута и экибастузских углей. С учетом содержания пятиоксида ванадия (V_2O_5) в мазутной золе обоснована ее среднесуточная ПДК. Дана общая гигиеническая характеристика теплоэлектростанции (ТЭС) как источника загрязнения атмосферы.

Заключение. Установлено, что зола мазута и экибастузских углей при непрерывном ингаляционном поступлении в организм (4 месяца) обладает политропным действием. С учетом содержания V_2O_5 в мазутной золе обоснована ее среднесуточная ПДК на уровне 0,002 мг/м³.

Ключевые слова: теплоэлектростанция, атмосферный воздух, классификация различных видов золы, биологическое действие золы.

Abstract.

Objectives. To develop the classification of coal and black oil ashes of various deposits, taking into account the qualitative and quantitative composition, the nature of the biological action and to substantiate the maximum permissible concentration (MPC) for its various kinds.

Material and methods. The quantitative and qualitative content of metals was studied in the ashes of five types of coal and black oil. The classification of black oil and coal ashes from various deposits was carried out taking into account the developed complex integral index ΣK_i . The study of the nature of the biological effect and the substantiation of the MPC was carried out for the ashes of Ekibastuz coal and black oil according to the principle of a 4-month chronic experiment. The biological effect of the ashes was studied observing the behavior of animals and the dynamics of their mass, the summation-threshold index (STI), the activity of a number of enzymes.

Results. The component composition of various kinds of ashes and ashy biological effect under the chronic experiment conditions were studied. The levels of threshold and subthreshold concentrations for black oil and Ekibastuz coal ashes were determined. Taking into account the content of vanadium pentoxide (V_2O_5) in the black oil ashes, the daily maximum permissible concentration (MPC) was substantiated. The general hygienic characteristics of the thermoelectric power

station (TPS) as a source of atmospheric pollution was given.

Conclusions. It has been determined that the ashes of black oil and Ekibastuz coals on continuous inhalation body intake (4 months) possess polytropic effect. Taking into account the V_2O_5 content in black oil, the average daily MPC was substantiated, it made up 0,002 mg/m³.

Key words: thermoelectric power station, atmospheric air, classification of different kinds of ashes, biological effect of ashes.

Предотвратить угрозу здоровью людей со стороны многообразных физических, химических и биологических факторов среды обитания, становится возможным путем разработки научно-обоснованных эколого-гигиенических стандартов качества окружающей среды, гигиенических требований и рекомендации, высокоэффективных технологий профилактической направленности.

Среди приоритетных направлений исследований в указанной области получила развитие и разработка теории и практики комплексной оценки различных производств как источников загрязнения атмосферы.

Энергетика, являющаяся основным движущим фактором развития всех отраслей промышленности, транспорта, коммунального и сельского хозяйства, имеет наиболее высокие темпы развития и масштабы производства [1]. Поэтому доля участия энергетических предприятий в загрязнении окружающей среды продуктами сгорания различных видов топлива (SO_2 , NO_2 , NO, CO, бенз(а)пирен и др.) весьма велика.

Помимо основных газовых компонентов в выбросах теплоэлектростанций (ТЭС) содержится зола, имеющая чрезвычайно сложный состав. В последние годы было отмечено, что в золе, поступающей в атмосферу, содержится ряд высокотоксичных компонентов: ванадий, никель, свинец, хром и другие [3]. Поэтому в основе влияния на организм золы может лежать не фиброгенный эффект, а токсическое действие различных примесей [2, 4].

Нельзя не отметить, что состав золы может существенно различаться в зависимости от месторождений углей и мазутов и способа их сжигания. Указанное обстоятельство требует разработки соответствующих гигиенических регламентов и методов контроля.

Цель исследования – разработать классификацию золы мазута и углей различных месторождений с учетом качественного и количественного состава, характера биологического действия и обосновать ПДК для различных ее видов.

Материал и методы

Количественное и качественное содержание металлов Si, Al, Ni, Fe, Mg, V, Cr, Cu, Zn, Pb, As, Mn изучено в золе экибастузских, донецких, кузнецких, подмосковных, назаровских углей и новополюцкого мазута.

Для установления содержания металлов, поступающих в атмосферный воздух от энергетических установок, определяли V_2O_5 , Al_2O_3 , Fe_2O_3 , Ni_2O_3 , Cr_2O_3 , MnO_2 в отходящих дымовых газах Минской ТЭЦ-3. В качестве топлива на данной ТЭЦ используется мазут марки М-100 (зольность мазута – 0,1%; содержание V_2O_5 – 0,012%).

Классификация золы мазута и углей различных месторождений проведена с учетом разработанного нами комплексного интегрального показателя ($\sum K_i$), в основу которого положено определение частных показателей K_i [5]:

$$K_i = \frac{0,35 \Gamma_i F (100 - \xi) M_r}{Q_{гн} ПДК_i M_i}$$

где:

Γ_i – масса примеси (металла) в золе, %;

ξ – КПД золоуловителя, %;

F – безразмерный коэффициент, для твердых частиц – 2;

$Q_{гн}$ – низшая теплота сгорания топлива, ккал/кг;

M_r , M_i – относительные молекулярные массы примесей (металла) в топливе и продуктах сгорания;

$ПДК_i$ – предельно допустимая концентрация металла, мг/м³.

Чрезвычайное многообразие компонентного состава различных видов золы требует как разработки наиболее рациональных методов контроля этих аэрозольных загрязнений в районах размещения ТЭС, так и обоснования их гигиенических регламентов. В целях сокращения объема исследований и упрощения контроля целесообразно классифицировать различные виды золы с учетом их количественного и качественного состава и на основе этой классификации осуществ-

влять дальнейшую гигиеническую оценку.

Изучение характера биологического действия и обоснование ПДК проведено для золы экибастузских углей и мазута по принципу 4-месячного хронического эксперимента.

При этом для обоснования ПДК мазута применялись концентрации $103,1 \pm 3,15$; $51,7 \pm 1,31$; $19,8 \pm 0,32$; $9,6 \pm 0,1$; $1,3 \pm 0,014$; $0,12 \pm 0,02$; $40,009 \pm 0,0017$ мг/м³; а для золы экибастузских углей – $5,7 \pm 0,072$; $0,51 \pm 0,012$; $0,052 \pm 0,0017$ мг/м³. Животные были разделены на 10 опытных и 5 контрольных групп по 10 особей в каждой. Ингаляционную затравку осуществляли в 100-литровых затравочных камерах. Объем поступающего воздуха составлял 50 л/мин.

Для оценки биологического действия золы изучали поведение животных и динамику их массы, суммационно-пороговый показатель (СПП), активность холинэстеразы, Na+K+-АТФ-азы, содержание N-ацетилнейраминовой кислоты, общего, сульф-, мет-, оксигемоглобина, аденозинтрифосфата (АТФ) и 2,3-дифосфолипидерата (ДФЦ), количество лейкоцитов и эритроцитов. Определение показателей у экспериментальных животных проводилось в динамике на 1, 3, 5 и 7 сутки затравки, а затем 1 раз в неделю.

Результаты

Как следует из таблицы 1, интегральный показатель $\sum K_i$ изменяется в широких пределах:

от 5,769 для золы мазута до 0,368 для экибастузских углей. При этом для золы углей наиболее высокие частные показатели K_i приходятся на Al и Fe, для мазута на V и Ni-вещества, обладающие выраженным резорбтивным действием и высокой степенью токсичности. И если биологическое действие указанных выше компонентов при ингаляционном поступлении в организм достаточно хорошо изучено, то характер их комбинированного действия в составе золы в условиях хронического эксперимента требует проведения специальных исследований.

Проведенные исследования показали, что чем выше K_i , тем более токсичнее зола (табл. 1). Следовательно, ответная реакция организма связана с качественным и количественным составом золы, что согласуется с данными литературы.

Все указанное свидетельствует о необходимости разработки гигиенических регламентов для различных видов золы с учетом их качественного и количественного состава. Вместе с тем, весьма низкая зольность мазута 0,1% не позволяет применять для проведения лабораторного контроля традиционный гравиметрический метод в связи с его низкой чувствительностью, что обуславливает необходимость экспериментального обоснования индикаторного показателя для осуществления лабораторного контроля.

Уровень концентраций металлов в отходящих дымовых газах ТЭС представлен в таблице 2. Как следует из таблицы, концентрации указан-

Таблица 1 – Соотношение LD_{50} и $\sum K_i$ для различных видов золы

Вид золы	K_i	LD_{50} мг/кг
Мазут	5,769	820
Подмосковный	1,107	2000
Назаровский	0,651	2200
Донецкий	0,621	2100
Кузнецкий	0,394	3900
Экибастузский	0,388	4300

Таблица 2 – Концентрации аэрозолей металлов (мг/м³) в дымовых газах при различных режимах работы ТЭС, сжигающей мазут

Тип котлоэнергоагрегата	Концентрации окислов металлов (мг/м ³)					
	V_2O_5	Al_2O_3	Ni_2O_3	Fe_2O_3	MnO_2	Cr_2O_3
ТП-250	$8,8 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,6$	$1,0 \pm 0,11$	$0,25 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,001$
ТП-87	$8,5 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,009$	$2,2 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,1$	$0,26 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,01$
ТП-80	$8,7 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,07$	$2,2 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,14$	$0,27 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,04$
Средние концентрации	8,6	2,6	2,3	1,7	0,26	0,22
Соотношение	1	0,3	0,27	0,2	0,03	0,025

Таблица 3 – Суммарный выброс аэрозолей металлов (кг/сутки) при различных нагрузках на ТЭС

Режим работы ТЭС, %	Кол-во отходящих дымовых газов (нм ³ /сек)	Суммарный выброс веществ (кг/сутки)					
		V ₂ O ₅	Al ₂ O ₃	Ni ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	MnO ₂	Cr ₂ O ₃
100	761	565,3	171,0	151,2	111,7	17,1	16,4
50	380,5	282,65	85,5	75,6	55,9	8,55	7,23
30	230,6	169,34	51,8	45,8	33,9	5,18	4,38

ных веществ в отходящих газах не зависят от режима работы, типа энергетической установки и в среднем соотносятся как 1 : 0,3 : 0,27 : 0,2 : 0,03 : 0,025 соответственно. В этой связи при расчетах суммарного выброса металлов через устья труб в атмосферу мы исходили из величин, представленных в таблице 3.

Зная объем дымовых газов, образующихся при сжигании различных количеств мазута в единицу времени, определяли суммарный выброс аэрозолей металлов через устье труб при 100,50 и 30%-ной нагрузке на ТЭЦ (табл. 3).

Из представленной таблицы следует, что при максимальной нагрузке (190 тонн мазута в час – 100%) в атмосферу поступает свыше 1032 кг высокотоксичных аэрозолей металлов. Расчет зонального загрязнения приземного слоя воздуха показал, что при максимальном сжигании топлива на данной ТЭС максимальная приземная концентрация V₂O₅, Al₂O₃, Fe₂O₃, Ni₂O₃, Cr₂O₃, MnO₂ составляет 3,5; 1,1; 0,9; 0,7; 0,11; и 0,06 мкг/м³ соответственно на расстоянии 2000 м от ТЭС.

При сопоставлении данных о содержании металлов в мазуте и отходящих дымовых газах установлено, что не более 10% окислов металлов сорбируется на стенках котла и в золоборнике, а остальные 90% выносятся через дымовую трубу в атмосферу.

Таким образом, установленное нами содержание металлов в дымовых газах ТЭС позволяет рассчитывать суммарный выброс веществ в атмосферу, определять расчетным путем степень загрязнения приземного слоя воздуха данными соединениями и регламентировать их норматив допустимого выброса (НДВ) в воздушный бассейн населенных мест с учетом конкретных особенностей для каждой энергетической установки (количества сжигаемого топлива, высоты трубы, температурной стратификации атмосферы и т.д.).

Экспериментальные животные, подвергавшиеся воздействию мазутной золы (10-0,01 мг/м³) и экибастузских углей (5-0,05 мг/м³), на протяжении всего эксперимента были здоровы,

активны, их внешний вид и поведение не отличались от контрольных.

Однако все вещества в изученных концентрациях вызывали функциональные изменения у подопытных животных. Так, при концентрации мазутной золы 10 мг/м³ у животных наблюдалось достоверное увеличение СПП, изменение активности ферментов – Na+K+ АТФ-азы и холинэстеразы, снижение содержания АТФ, БФГ, N-ацетилнейраминовой кислоты (p<0,05-0,001). При концентрациях 1 и 0,1 мг/м³ наступало увеличение содержания лейкоцитов, эритроцитов на 26 % (p<0,01) и 23% (P<0,05) соответственно. Концентрация 0,01 мг/м³ оказалась недействующей.

Учитывая, что низкая зольность мазута (0,1%) не позволяет применять для лабораторного контроля гравиметрический метод в связи с его малой чувствительностью, контроль за содержанием этой сложной композиции целесообразно осуществлять по V₂O₅ – ведущему компоненту мазутной золы.

Ингаляция золы экибастузских углей в концентрации 5 мг/м³ приводила к достоверному снижению Na+K+ АТФ-азы, увеличению содержания N- ацетилнейраминовой кислоты, СПП, эритроцитозу, лейкоцитозу (p<0,05-0,001), концентрация 0,5 мг/м³ также вызывала ряд изменений функционального состояния подопытных животных. При этом, начиная с 9-й недели ингаляции, наблюдалось снижение числа эритроцитов на 34% (p<0,01). Количество лейкоцитов опытных животных к 3-ей недели превышали уровень контроля в 2,5 раза (p<0,01). На 5 неделе ингаляции резко снизилась активность Na+K+ АТФ-азы и составила 63% (p<0,01) от уровня контроля.

Обсуждение

Результаты, полученные при изучении содержания 2,3 ДФГ в крови, показали достоверно (p<0,01) высокие уровни этого соединения у по-

допытных животных. Указанное обусловлено тем фактом, что в процессе гликолиза в эритроцитах происходит переключение метаболизма глюкозы с основного пути – образование макроэргических связей для синтеза АТФ, на побочный синтез 2,3 ДФГ. Содержание АТФ, начиная с 3 недели ингаляции, было в 2-3 раза ниже ($p < 0,01$), чем у контрольных. Концентрация золы экибастузских углей на уровне $0,05 \text{ мг/м}^3$ оказалась недействующей по всем изученным показателям и рекомендована нами в качестве среднесуточной ПДК в атмосферном воздухе по общетоксическому действию.

Результаты эксперимента показали, что зола мазута и экибастузских углей при поступлении в организм оказывает политропное действие и вызывает функциональные изменения со стороны ЦНС, крови, ферментных систем, нарушения проницаемости мембран, снижение энергетического потенциала клетки. При этом величины пороговых и подпороговых концентраций обусловлены качественным и количественным компонентным составом золы. В частности, для золы, мазута ($\sum K_i = 5,769$) пороговой оказалась концентрация $0,1 \text{ мг/м}^3$, а подпороговой – $0,01 \text{ мг/м}^3$, для золы экибастузских углей ($\sum K_i = 0,388$) – $0,5$ и $0,05 \text{ мг/м}^3$, соответственно.

Заключение

Установленная зависимость между уровнями подпороговых концентраций и величиной $\sum K_i$ позволяет осуществлять предварительную гигиеническую оценку различных видов золы в процессе проведения исследований по нормированию этих сложных композиций в атмосфере. Загрязнение атмосферного воздуха в районах размещения ТЭС многокомпонентно и представляет собой сложный газоаэрозольный состав, включающий помимо основных компонентов (SO_2 , NO_2 , NO), различные в качественном и количественном отношении металлы, ведущим из которых является V_2O_5 . Установлено, что уровни загрязнения воздуха обусловлены как величиной выброса, так и характером рассеивания.

Разработана классификация золы мазута и углей с учетом комплексного интегрального показателя $\sum K_i$, в основу которого положено

определение качественного и количественного содержания металлов в золе, теплотворной способности и зольности топлива, КПД золоуловителей, относительной молекулярной массы металлов в топливе и продуктах сгорания, предельно допустимой концентрации металлов. Согласно разработанной классификации наиболее высокая $\sum K_i = 5,769$ у золы мазута, наименьшая – $0,388$ у золы экибастузских углей. Разработанная классификация может быть использована для предварительной гигиенической оценки золы с целью сокращения объема исследований по обоснованию ПДК для различных ее видов на основе определения интегрального показателя.

Зола мазута и экибастузских углей при непрерывном ингаляционном поступлении в организм (4 месяца) обладает политропным действием. Установленные уровни пороговых и подпороговых концентраций зависят от величины суммарного интегрального показателя $\sum K_i$. Для золы мазута ($\sum K_i = 5,769$) пороговой концентрацией является $0,1 \text{ мг/м}^3$, для золы экибастузских углей ($\sum K_i = 0,388$) – $0,5$ и $0,05$ соответственно. С учетом содержания V_2O_5 в мазутной золе обоснована ее среднесуточная ПДК на уровне $0,002 \text{ мг/м}^3$.

Литература

1. Внуков, А. К. Кинетика окисления NO в NO₂ молекулярным кислородом / А. К. Внуков // Изв. вузов. Энергетика. – 1978. – № 1. – С. 62–65.
2. Рахманин, Ю. А. Актуализация проблем экологии человека и гигиены окружающей среды и пути их решения / Ю. А. Рахманин // Гигиена и санитария. – 2012. – № 5. – С. 4–8.
3. Задачи гигиены атмосферного воздуха и пути их решения на современном этапе / С. М. Соколов [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. : в 2 т. – Минск, 2014. – Т. 1, вып. 24. – С. 29–32.
4. Гуревич, И. Г. Расчетное определение равновесного давления насыщенных паров при нормировании выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух / И. Г. Гуревич // Охрана атмосфер. воздуха. Атмосфера. – 2011. – № 3. – С. 41–42.
5. Соколов, С. М. К вопросу о классификации золы углей различных месторождений в зависимости от химического состава / С. М. Соколов, И. С. Позняк, Т. Д. Гриценко // Актуальные проблемы гигиены : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 26-й науч. сес. Гомел. гос. мед. ун-та (Гомель, 3-4 нояб. 2016 г.). – Гомель : ГомГМУ, 2016. – С. 719–721.

Поступила 21.06.2018 г.

Принята в печать 25.09.2018 г.

References

1. Vnukov AK. Kinetics of oxidation of NO to NO₂ by molecular oxygen. *Izv Vuzov Energetika*. 1978;(1):62-5. (In Russ.)
2. Rakhmanin YuA. Actualization of problems of human ecology and environmental hygiene and ways to solve them. *Gigiena Sanitariia*. 2012;(5):4-8. (In Russ.)
3. Sokolov SM, Suvorova IV, Gritsenko TD, Pshegroda AE, Gan'kin AN. Problems of atmospheric air hygiene and ways to solve them at the present stage. V: *Zdorov'e i okruzhaiushchaia sreda: sb nauch tr: v 2 t*. Minsk, RB; 2014. T 1, vyp 24. P. 29-32. (In Russ.)
4. Gurevich IG. Calculation of the equilibrium pressure of saturated vapors in the regulation of emissions of pollutants into the air. *Okhrana Atmosfer Vozdukha Atmosfera*. 2011;(3):41-2. (In Russ.)
5. Sokolov SM, Poznyak IS, Gritsenko TD. On the classification of coal ash from different fields depending on the chemical composition. V: *Aktual'nye problemy gigieny: sb nauch st Resp nauch-prakt konf i 26-i nauch ses Gomel gos med un-ta (Gomel', 3-4 noiab 2016 g.)*. Gomel, RB: GomGMU; 2016. P. 719-21. (In Russ.)

Submitted 21.06.2018

Accepted 25.09.2018

Сведения об авторах:

Соколов С.М. – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории факторов среды обитания и технологий анализа рисков здоровью, Научно-практический центр гигиены;

Федорович С.В. – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории комплексных проблем гигиены пищевых продуктов, Научно-практический центр гигиены;

Гриценко Т.Д. – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории факторов среды обитания и технологий анализа рисков здоровью, Научно-практический центр гигиены;

Ганькин А.Н. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории факторов среды обитания и технологий анализа рисков здоровью, Научно-практический центр гигиены;

Позняк И.С. – к.м.н., старший научный сотрудник научно-методического испытательного отдела, Научно-практический центр гигиены.

Information about authors:

Sokolov S.M. – Doctor of Medical Sciences, professor, principal research officer of the Laboratory of Environmental Factors and Health Risk Analysis Technologies, Scientific-Practical Centre of Hygiene;

Fedorovich S.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, principal research officer of the Laboratory of Complex Problems of Food Products Hygiene, Scientific-Practical Centre of Hygiene;

Gritsenko T.D. – Candidate of Biological Sciences, leading research officer of the Laboratory of Environmental Factors and Health Risk Analysis Technologies, Scientific-Practical Centre of Hygiene;

Gankin A.N. – Candidate of Medical Sciences, research officer of the Laboratory of Environmental Factors and Health Risk Analysis Technologies, Scientific-Practical Centre of Hygiene;

Poznyak I.S. – Candidate of Medical Sciences, senior research officer of the Research-and-Methodology Trial Department, Scientific-Practical Centre of Hygiene.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8, Научно-практический центр гигиены, лаборатория факторов среды обитания и технологий анализа рисков здоровью. E-mail: risk.factors@rspch.by – Соколов Сергей Михайлович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220012, Minsk, 8 Akademicheskaya str., Scientific-Practical Centre of Hygiene, Laboratory of Environmental Factors and Health Risk Analysis Technologies. E-mail: risk.factors@rspch.by – Sergey M. Sokolov.

ЛЕЧЕНИЕ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

СУКОНКО О.Г., ПОЛЯКОВ С.Л., РОЛЕВИЧ А.И., ЖЕГАЛИК А.Г.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №5. – С. 80-93.

TREATMENT OF MUSCULO-INVASIVE BLADDER CANCER WITH POOR PROGNOSIS: URGENCY OF THE PROBLEM

SUKONKO O.G., POLYAKOV S.L., ROLEVICH A.I., ZHEGALIK A.G.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(5):80-93.

Резюме.

Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП) с неблагоприятным прогнозом (категории pT3-4N0 либо pN+) характеризуется высокой агрессивностью течения опухолевого процесса и смертностью. В настоящее время в рамках комплексного лечения данной патологии наряду с радикальной цистэктомией (ЦЭ) используется неoadъювантная (НХТ) либо адъювантная химиотерапия (АХТ), главным образом, на основе цисплатина, характеризующаяся высокой токсичностью и умеренной эффективностью. У пациентов с МИРМП с неблагоприятным прогнозом, которым не проводилась НХТ, после радикальной ЦЭ предлагается применять режимы M-VAC (цисплатин, адриамицин, метотрексат и винбластин), GC (гемцитабин, цисплатин) или CMV (цисплатин, метотрексат и винбластин). Данные исследований, в том числе и проспективного рандомизированного исследования, проведенного в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, показали, что наибольшая эффективность АХТ отмечается в подгруппе пациентов без метастатического поражения регионарных лимфоузлов.

Ключевые слова: мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, цистэктомия, адъювантная химиотерапия, неoadъювантная химиотерапия, выживаемость.

Abstract.

Musculo-invasive bladder cancer with poor prognosis (pT3-4N0 or pN+ category) is a very aggressive disease with high mortality rate. Nowadays complex treatment of this disease together with radical cystectomy includes neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, mainly cisplatin-based one which is characterized by high toxicity and moderate efficacy. Proposed adjuvant chemotherapy regimens for musculo-invasive bladder cancer patients with no preoperative chemotherapy are ddM-VAC, GC or CMV. Recent researches data including also those of the prospective randomized study conducted by N.N. Alexandrov National Cancer Centre showed that adjuvant chemotherapy was the most effective in the subgroup of patients with no regional lymph nodes metastatic spreading.

Key words: musculo-invasive bladder cancer, cystectomy, adjuvant chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy, survival.

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 9 место в мире среди всех злокачественных новообразований и является второй по частоте опухолью в онкоурологической практике. Ежегодно в мире регистрируется более 430 тыс. новых случаев,

данное заболевание становится причиной смерти более 150 тыс. человек ежегодно [1].

В Республике Беларусь каждый год выявляется более 1200 новых случаев РМП. За последнее 10-летие заболеваемость увеличилась на

20,4%: если в 2005 году она составляла 10,8 случая на 100 000, то в 2016 г. – 13,1 случая на 100 000 населения [2]. Приблизительно у 45% пациентов с впервые диагностированным РМП отмечается инвазия опухоли в мышечный слой стенки мочевого пузыря [3, 4], что, несмотря на проведение радикального лечения, сопровождается высокой частотой рецидивов и плохим общим прогнозом.

К мышечно-инвазивным опухолям относят опухоли со степенью местного распространения T2-T4: инвазирующие в мышечный слой стенки мочевого пузыря (T2), распространяющиеся на околопузырные ткани (T3) либо распространяющиеся на окружающие органы: строму предстательной железы, семенные пузырьки, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку (T4) [5]. Опухоли категории pT3-4N0 либо pN+ относятся к так называемому мышечно-инвазивному РМП (МИРМП) с неблагоприятным прогнозом, который характеризуется высокой агрессивностью течения опухолевого процесса, ранним появлением отдаленных метастазов, более частым нарушением почечной функции и, как следствие, высокими показателями смертности.

Основным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП) является радикальная цистэктомия (ЦЭ) с тазовой лимфодиссекцией. Но даже после радикальной операции в течение первых 5 лет умирает, по данным разных авторов, до 50-70% оперированных пациентов [3, 6]. Смертность данной группы пациентов, как правило, обусловлена прогрессированием субклинических метастазов опухоли, которые не были выявлены до ЦЭ.

Анализ результатов лечения большого числа пациентов, участвовавших в рандомизированных контролируемых исследованиях, показал, что при некоторых солидных опухолях проведение периоперационной химиотерапии (ХТ) приводит к улучшению выживаемости. ХТ может назначаться до или после ЦЭ пациентам с высоким риском прогрессирования, однако большинство авторов отмечают выраженную токсичность и спорную эффективность применяющихся до настоящего времени схем ХТ. Вместе с тем, эффекта при использовании стандартной ХТ при МИРМП обычно удается добиться лишь после проведения 3-4 циклов лечения, а это далеко не всегда возможно из-за выраженной токсичности [7, 8]. Сегодня достаточно остро встает вопрос поиска новых методов химиотерапевтического лечения МИРМП с менее токсичными схемами и

меньшим количеством курсов. Настоящий обзор посвящен эволюции периоперационной ХТ мышечно-инвазивного РМП.

Неoadъювантная химиотерапия

До 2003 г. изолированное выполнение радикальной ЦЭ с тазовой лимфодиссекцией считалось золотым стандартом в лечении клинически локализованного МИРМП. Несмотря на улучшение хирургических методов и периоперационной помощи, выживаемость пациентов по-прежнему значительно зависит от патологической стадии опухолевого процесса и колеблется от 36% до 48% [3]. У пациентов высокого риска (pT3-T4 или pN+) показатели 5-летней выживаемости еще хуже – от 25% до 35%. [9-12]. В связи с этим, для улучшения отдаленных результатов проведен ряд исследований неоадъювантной ХТ (НХТ), которую назначают пациентам с резектабельным переходно-клеточным РМП до выполнения запланированного хирургического лечения (табл. 1).

Такой режим введения химиопрепаратов имеет ряд преимуществ. Во-первых, ХТ назначается на ранних этапах лечения, когда, как предполагается, низка вероятность распространения микрометастазов. Во-вторых, многие пациенты переносят ХТ лучше, когда она проводится до радикальной ЦЭ, что позволяет провести лечение большему количеству пациентов. Так, в рандомизированном исследовании Millikan R. et al. [13], сравнившем до- и послеоперационную ХТ (2 курса до и 3 после операции) с 5 курсами адъювантной ХТ (АХТ), как минимум 2 курса лечения получили 97% пациентов из группы НХТ по сравнению с 77% из группы АХТ. Кроме того, у пациентов с первично местнораспространенным нерезектабельным РМП после проведения НХТ операция может оказаться технически осуществима вследствие уменьшения объема опухоли. Результаты рандомизированных исследований III фазы неоадъювантной ХТ представлены в таблице 1.

Более ранние рандомизированные исследования, использовавшие в основном монохимиотерапию цисплатином, не показали улучшения показателей выживаемости по сравнению с проведением только хирургического лечения. Сочетанное применение цисплатина и других химиопрепаратов в различных схемах ХТ (например, режимы M-VA(E)C, CMV, CM, цисплатин/адриамицин, цисплатин/5-фторурацил, Carbo-MV) сопровождалось более значимым эффектом [14-19].

Таблица 1 – Рандомизированные исследования неoadъювантной химиотерапии

Исследование	Год	n	Схема НХТ*	Характер радикального лечения*	Результаты
Martinez-Pineiro J.A. et al., [14]	1995	121	DDP	ЦЭ	Нет преимуществ
Orsatti M. et al., [15]	1995	104	DDP/5FU	ЦЭ	Нет преимуществ
Coppin C.M. et al., [16]	1996	99	DDP	ЛТ или предопер. ЛТ + ЦЭ	Нет преимуществ
Bassi P. et al., [17]	1996	206	M-VAC	ЦЭ	Нет преимуществ
GISTV, [18]	1996	171	M-VEC	ЦЭ	Нет преимуществ
Malmstrom P.U. et al., [19]	1996	311	ADM/DDP	ЛТ/ЦЭ	Различий нет, преимущество выживаемости на 15% у пациентов с T3-T4a в группе НХТ
EORTC/MRC, [20]	1999	976	CMV	ЛТ/ ЦЭ	Преимущество выживаемости на 5,5% в группе ХТ
Sherif A. et al., [21]	2002	317	MTX/DDP	ЦЭ	Нет преимуществ
Natale R.B. et al., [22]	2003	307	M-VAC	ЦЭ	Улучшение выживаемости в группе НХТ (p=0,06)
Kitamura H. et al., [23]	2013	130	M-VAC	ЦЭ	Увеличение частоты полной регрессии опухоли в группе НХТ (p<0,001)

Примечание: * – 5FU=5-фторурацил; ADM=доксорубин (адриамицин); CarboMV=карбоплатин, метотрексат и винбластин; CMV=цисплатин, метотрексат и винбластин; ЦЭ=ЦЭ; DDP=цисплатин; MTX=метотрексат; M-VAC=метотрексат, винбластин, доксорубин (адриамицин) и цисплатин; M-VEC=метотрексат, винбластин, эпирубин и цисплатин; ЛТ=лучевая терапия.

По данным проспективного рандомизированного исследования Европейской Организации Исследования и Лечение Рака (EORTC), в котором участвовали 106 центров из 20 стран Европы, Канады, США, Австралии, ЮАР, проведение НХТ по схеме CMV продемонстрировало удовлетворительные долгосрочные результаты: в исследуемой группе частота полной регрессии опухоли составила 32,5%, в то время как в группе пациентов, не получавших НХТ, этот показатель составил 12,3%. Данное исследование продемонстрировало улучшение 5-летней выживаемости только на 5,5% и вначале было интерпретировано как отрицательное [20]. Спустя 7 лет после начала исследования преимущество выживаемости в группе, получавшей НХТ, стало статистически значимым с сокращением на 16% риска возникновения смерти (отношение рисков (ОР) 0,84, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72-0,99; p=0,037), что транслировалось в увеличение показателей 10-летней общей выживаемости на 6% [21].

В 2003 г. Юго-Западная Онкологическая Группа (SWOG) представила результаты исследования НХТ у 307 пациентов с местно распространенным МИРМП (pT2-pT4a) [22]. Половина

пациентов получила НХТ по традиционной схеме M-VAC с последующей ЦЭ. Показатели 5-летней общей выживаемости в исследуемой группе составили 57% по сравнению с 42% в группе только ЦЭ (p=0,04). При медиане наблюдения 7,1 года медиана выживаемости в группах НХТ и контроля составила 77 и 46 месяцев соответственно (p=0,05), а риск смерти в группе контроля был на 33% выше, чем в исследуемой группе (ОР 1,33; 95%ДИ 1,0-1,76). Констатируется также статистически значимое увеличение доли пациентов с полной регрессией опухоли по данным постоперационного морфологического исследования (38% в группе НХТ против 9% в группе только ЦЭ, p<0,001) [23].

Наряду с положительным влиянием проведение НХТ имеет ряд недостатков. При стадировании, которое проводят с помощью методов КТ, МРТ и на основании клинических факторов (таких как степень дифференцировки опухоли и стадия после ТУР мочевого пузыря), трудно оценить истинную патологическую стадию заболевания. Часто отмечается гипер- или гиподиагностика, при этом только у 70% пациентов выставляется правильная стадия [24, 25]. Вследствие этого

возможно избыточное лечение некоторых групп пациентов из-за несоответствия клинической стадии заболевания патогистологической распространенности процесса. Другая потенциальная проблема индукционной ХТ – отсрочка ЦЭ у пациентов с прогрессированием заболевания. Учитывая тот факт, что от 40% до 60% опухолей абсолютно или относительно химиорезистентные, некоторые пациенты могут подвергаться излишнему токсическому действию химиопрепаратов при отсутствии эффекта, и есть риск того, что эффективное местное лечение будет отложено, пока используется неэффективное системное воздействие [26, 27]. Следует также принимать во внимание, что побочные эффекты НХТ могут в последующем способствовать возникновению послеоперационных осложнений. В рандомизированном исследовании, проведенном Galsky M. et al., в группах с НХТ и без нее была отмечена одинаковая частота развития послеоперационных осложнений III-IV степени [28]. Тем не менее, в группе ХТ чаще наблюдались дооперационная анемия и невропатия. По результатам объединенных исследований Nordic Cancer Study (NCS1 и NCS2), проведенных Nordic Collaborative Group, установлено, что применение НХТ не способствовало снижению числа проводимых ЦЭ [21]. Анализ, выполненный в соответствии с исходно назначенным лечением, показал, что ЦЭ проводилась 86% пациентам экспериментальной группы и 87% – контрольной. В целом, из 306 пациентов экспериментальной группы, которые подверглись ЦЭ, 218 (71%) пациентов получили все 3 курса ХТ. Еще 23 пациента прошли 1 или 2 курса, а 3 пациента получили <75% дозы цисплатина. В итоге, неоадьювантное лечение в том или ином виде было проведено только у 78% пациентов [7].

Учитывая эти противоречия, было выполнено 3 метаанализа, посвященных решению важного вопроса: влияет ли НХТ на увеличение продолжительности жизни?

В первом метаанализе, опубликованном в 2003 г., проанализированы результаты лечения 2688 пациентов из 10 клинических исследований и обнаружено, что проведение цисплатинсодержащей НХТ был связан со снижением риска смерти на 13%, что эквивалентно абсолютному преимуществу общей 5-летней выживаемости в 5% (ОР 0,87; $p=0,016$), хотя ОР для исследований с использованием монокимиотерапии цисплатином не было статистически значимым (ОР 0,91; $p=0,084$) [24].

Второй метаанализ, проведенный Winquist E. et al. и опубликованный в 2004 г., включил данные по общей выживаемости 2605 пациентов из 11 рандомизированных исследований [29]. Было обнаружено статистически значимое снижение риска смерти на 10% (ОР 0,90; $p=0,02$), что соответствует абсолютному улучшению общей 5-летней выживаемости на 5% (с 50% до 55%).

Метаанализ, опубликованный в 2005 г., рассмотрел результаты лечения 3005 пациентов, получивших платиносодержащую комбинированную ХТ в неоадьювантном режиме [30]. Констатировано статистически значимое увеличение общей выживаемости у пациентов, получавших НХТ. Результаты этого анализа подтвердили ранее опубликованные данные – абсолютное увеличение общей 5-летней выживаемости на 5% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77-0,95, $p=0,003$) и улучшение на 9% 5-летней безрецидивной выживаемости (ОР 0,78; 95% ДИ 0,71-0,86, $p<0,0001$).

Некоторые исследователи считают, что разница в выживаемости между теми, кто получает НХТ, и теми, кому она не проводится, слишком мала, и необходимо улучшение выживаемости хотя бы на 10%, чтобы оправдать применение цисплатинсодержащей НХТ в рутинной практике. Совокупные результаты 3 метаанализов продемонстрировали улучшение выживаемости не более чем на 9% [30]. Тем не менее, эти данные схожи с показателями выживаемости для рака молочной железы и рака толстой кишки. Метаанализ исследований с включением 17723 женщин, страдающих раком молочной железы, показал увеличение 10-летней выживаемости на 7% и снижение риска смерти на 15%, что привело к принятию НХТ в качестве стандарта лечения рака молочной железы [31]. Анализ 3302 пациентов, страдающих раком толстой кишки, показал увеличение 5-летней выживаемости на 7% [32] у пациентов после проведения НХТ, что также явилось основанием для принятия НХТ в качестве стандарта лечения.

Для решения некоторых из проблем токсичности проведен ряд исследований режима высокой интенсивности дозы (т.н. ускоренного или ddM-VAC), в котором каждый из четырех препаратов вводится каждые две недели вместе с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Исследование III фазы с применением схемы ddM-VAC у пациентов с МИРМП с неблагоприятным прогнозом показало повышение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при улучшении переносимости

по сравнению со стандартной M-VAC [33]. Также схема ddM-VAC исследована в неоадьювантном режиме в двух моноцентровых исследованиях II фазы, опубликованных в 2014 году Plimack E. et al. [34] и Choueiri T. et al. [35]. В исследовании Plimack E. et al. 44 пациентам с МИРМП клинической стадии T2-T4a проведено три курса ddM-VAC, а затем выполнена ЦЭ [34]. Констатируется, что проведенная в течение 6 недель НХТ приводит к увеличению на 38% количества полных регрессий (95% ДИ 23-53%) с дополнительным снижением стадии опухоли на 14%. Авторы отметили идентичные со стандартной схемой M-VAC осложнения и хорошую переносимость лечения (у 82% пациентов отмечены проявления токсичности только 1-2 степени).

Choueiri T. et al. [35] сообщили, что из 39 пациентов с МИРМП стадии cT2-T4, получивших 4 курса ddM-VAC с последующей ЦЭ, у 49% пациентов при морфологическом исследовании констатируется отсутствие мышечной инвазии опухоли и удовлетворительная переносимость предложенной схемы ХТ (только у 10% пациентов отмечены токсические проявления 3 или более высокой степени). Таким образом, проведенные исследования показали, что НХТ у пациентов с МИРМП позволяет улучшить отдаленные результаты лечения и способна приводить к так называемому «снижению стадии опухоли» [36]. При этом объективный эффект ХТ наблюдается у 60-70% пациентов (полная регрессия около 30%). Такой эффект лечения позволяет сохранить мочевой пузырь у значительной части пациентов [37].

Характерной особенностью РМП является увеличение заболеваемости с возрастом. Пик заболеваемости в РБ наблюдается в возрасте 75-79 лет. Большинство пожилых пациентов с уротелиальным раком имеют легочные или сердечно-сосудистые заболевания. Увеличение числа пожилых пациентов подчеркивает необходимость разработки новых протоколов лечения с учетом возраста. Схема M-VAC оказалась первой схемой химиотерапии, к которой оказался высокочувствительным переходно-клеточный рак, однако ее применение вызывает значительное количество осложнений (миелосупрессия, фебрильная нейтропения, мукозиты). В течение последнего десятилетия проведен ряд исследований с использованием схемы GC. Хороший профиль безопасности гемцитабина, его доказанный синергизм с другими противоопухолевыми препаратами *in vitro* и отсутствие перекрытия токсичности с цисплатином сделали

схему GC более привлекательной по сравнению с эталонными схемами.

В настоящее время не проведено ни одного проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности схем GC и M-VAC в неоадьювантном режиме. В научной литературе представлены противоречивые результаты только нескольких ретроспективных сравнительных анализов эффективности GC и M-VAC у пациентов с МИРМП. Fairey A. et al. оценили результаты лечения 116 пациентов, которые получили НХТ по схеме GC (n=58) или M-VAC (n=58). Авторы выявили, что полная регрессия опухоли в группе GC наблюдалась в 27,3% случаев, а в группе M-VAC – в 17,1% случаев (p=0,42) [38]. В противоположность этому, в ретроспективном анализе Yeshchina O. et al., рассматривавшим результаты лечения 114 пациентов, получивших лечение по схеме GC (32% пациентов) или M-VAC (68% пациентов), показано, что у пациентов, получавших M-VAC, частота полных регрессий была выше, чем у пациентов, получивших НХТ по схеме GC (31% и 25% соответственно, p=0,65), и не было никакой разницы в показателях общей выживаемости между этими двумя режимами НХТ (ОР 1,3; p=0,33) [39]. Вопреки противоречивости данных различных исследований существующие протоколы лечения рекомендуют схемы ddM-VAC и GC как оптимальный выбор для НХТ как распространенного уротелиального рака [39], так и для лечения МИРМП [40].

Несмотря на высокие показатели излеченности и увеличение выживаемости пациентов после комбинированной цисплатинсодержащей НХТ, некоторые пациенты не подходят для такого лечения. Противопоказаниями к применению цисплатина являются нарушение либо потеря слуха, выраженная сердечная недостаточность, грубые общесоматические изменения и почечная недостаточность. Почечная недостаточность вызывает особую озабоченность, так как большая часть пациентов с МИРМП имеет нарушения функции почек из-за целого ряда факторов: сопутствующих заболеваний, связанных с возрастом, снижения скорости клубочковой фильтрации и обструкции мочеточников [41].

До настоящего времени не было никаких крупных рандомизированных исследований нецисплатинсодержащей НХТ. В нерандомизированном исследовании Hussain M. et al. общий эффект комбинации паклитаксел, карбоплатин и гемцита-

бин (PCaG) составил 69% (полная регрессия около 32%) [42]. Однако проведение данной схемы НХТ явилось причиной смерти 7 пациентов до ЦЭ и исключения многих пациентов из исследования из-за высокой токсичности, что явилось причиной обоснованных сомнений в осуществимости такого режима НХТ [43]. Кроме того, исследование II фазы SWOG (S0219) по оценке полного ответа (pT0) после трех циклов PCaG с последующей немедленной ЦЭ или цистоскопическим наблюдением привели к неприемлемо высоким показателям рестадирования опухоли: у 60% пациентов, которые предположительно имели статус pT0 после НХТ, при гистологическом исследовании после ЦЭ выявлена опухолевая ткань [44].

Адьювантная химиотерапия

Несмотря на то, что НХТ является стандартной практикой и рекомендована большинством авторитетных международных организаций [39], многим пациентам выполняется радикальная ЦЭ без предшествующей ХТ. Существует мнение, что выполнение радикальной ЦЭ является предпочтительным первым шагом в лечении МИРМП с последующим принятием решения в отношении ХТ, основанном на оценке патогистологической стадии опухоли. Преимуществом выполнения хирургического вмешательства является возможность тщательного гистологического исследования как стенки мочевого пузыря и паравезикальной клетчатки, так и регионарных ЛУ, что позволяет адекватно выделить группы риска прогрессирования и назначить адьювантное лечение при наибольшей вероятности неблагоприятного исхода заболевания [45]. Определенное число пациентов после радикальной ЦЭ с МИРМП с неблагоприятным прогнозом становятся кандидатами для АХТ, которая до недавнего времени нечасто применялась из-за недостаточности доказательств ее эффективности [45, 46].

К недостаткам АХТ относятся:

- задержка в назначении системной терапии у пациентов с доказанными метастазами;
- сложность оценки ответа опухоли на терапию при отсутствии рентгенологически очевидных очагов остаточной болезни;
- послеоперационные осложнения, препятствующие завершению протокола АХТ;
- неготовность пациента подвергаться адьювантной терапии после выполнения серьезной операции.

Ряд рандомизированных исследований по оценке эффективности комбинированной ХТ после радикальной ЦЭ у пациентов с МИРМП с неблагоприятным прогнозом показал улучшение выживаемости (табл. 2).

Одно из первых исследований было проведено Logothetis C. et al. [47]. Авторы ретроспективно проанализировали результаты лечения 71 пациента высокого риска, получившего циклофосфамид, доксорубин и цисплатин в адьювантном режиме. Отмечено значительное улучшение выживаемости по сравнению с контрольной группой пациентов, которым была выполнена только ЦЭ. В работе Skinner D. et al. [48] выявлено улучшение результатов хирургического лечения МИРМП в группе высокого риска рецидива при проведении АХТ. Было установлено, что состояние ЛУ является наиболее важным фактором прогноза у пациентов с МИРМП. Медиана выживаемости в группе пациентов с АХТ составила 4,3 года по сравнению с 2,4 годами в группе наблюдения ($p=0,006$). Также констатирована значительная разница для выживаемости без прогрессирования ($p=0,001$) в пользу пациентов, которым проводилась АХТ [48].

Stöckle M. et al. предприняли попытку оценить комбинации M-VAC или M-VEC (в которой используется эпирубин, а не адриамицин). В период с мая 1987 г. по декабрь 1990 г. пациенты после ЦЭ с патоморфологическими характеристиками pT3b-T4 или pN1-N2 были рандомизированы в группу, где проводилось 3 курса ХТ по схеме M-VAC либо M-VEC и группу наблюдения. Планировалось включение в исследование 100 пациентов, но исследование было прекращено досрочно, промежуточный анализ проведен на данных первых 49 пациентов: 26 – в группе АХТ и 23 – в группе контроля. Результаты, опубликованные в 1992 г., продемонстрировали существенную разницу для выживаемости без прогрессирования ($p=0,0015$) в пользу АХТ. В 1991 г. группа из 49 рандомизированных пациентов была дополнена еще одной группой из 34 нерандомизированных пациентов. Таким образом, были проанализированы результаты лечения в общей сложности 83 пациентов: 38 с АХТ и 45 – в группе динамического наблюдения. Несмотря на то, что результаты лечения продолжали демонстрировать разницу в выживаемости без прогрессирования заболевания в пользу адьювантной терапии ($p=0,0005$), интерпретировать их следует с осторожностью, учитывая досрочное закрытие

Таблица 2 – Рандомизированные исследования адъювантной химиотерапии

Исследование	Год	Схема ХТ*	Исследуемая группа, n	Группа контроля, n	Результат
Logothetis et al.** [47]	1988	CISCA	71 (ЦЭ +ХТ)	62 (ЦЭ)	Преимущество в группе ХТ
Skinner et al. [48]	1991	CAP	44 (ЦЭ +ХТ)	47 (ЦЭ)	Преимущество в группе ХТ (но нет значительной разницы ОВ в подгруппах)
Stockle et al. [50]	1992	M-VAC/M-VEC	26 (ЦЭ + ХТ)	23 (ЦЭ)	Преждевременное завершение из-за значительного увеличения ВБП для адъювантной терапии
Freiha et al. [49]	1996	CMV	25 (CMV, непосредственно после ЦЭ)	25 (CMV, отсроченная)	Преимущество в ВБП, (прекращено досрочно из-за значительного увеличения ВБП для АХТ; несущественные различия в ОВ)
Cognetti et al. [52]	2008	GC	89 (ЦЭ + GC)	97 (ЦЭ)	Нет преимущества в группе ХТ
Paz-Ares et al. [53]	2010	PG)	71 (ЦЭ + PGC)	71 (ЦЭ)	Улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости в группе ХТ
Sternberg et al. [54]	2015	GC, ddM - VAC, M - VAC	128 - немедленная ХТ: 108 GC, 19 ddM-VAC, 1 M-VAC, 13 умерли без лечения)	67 - отсроченная ХТ: 57 GC; 9 ddM - VAC; 1 M- VAC, 76 умерли без лечения	Улучшение показателей 5-летней ВБП в группе немедленной АХТ (47,6% против 31,8%)

Примечание: * – CAP=циклофосфамид, доксорубин (адриамицин), цисплатин; CISCA=цисплатин, циклофосфамид, доксорубин (адриамицин); CM=цисплатин и метотрексат; CMV=цисплатин, метотрексат и винбластин; DDP=цисплатин; GC=гемцитабин и цисплатин; MVAC=метотрексат, винбластин, доксорубин (адриамицин) и цисплатин; PGC=паклитаксел, гемцитабин и цисплатин; ** – исследование ретроспективное.

исследования и тот факт, что только 62% пациентов, рандомизированных в группу ХТ, завершили запланированные три цикла лечения. Кроме того, пациенты в группе наблюдения не получали ХТ при прогрессировании [50].

Freiha F. et al. [49] исследовали результат проведения адъювантной терапии цисплатином, метотрексатом и винбластином (CMV). Медиана выживаемости в группе АХТ составила 63 месяца по сравнению с 36 месяцами в группе наблюдения. Разница во времени до прогрессирования была статистически значимой ($p=0,01$) в пользу АХТ (в среднем 37 месяцев против 12 месяцев в группе наблюдения), но статистической разницы в общей выживаемости не наблюдалось ($p=0,32$). Авторы сделали вывод, что применение схемы терапии CMV после радикальной ЦЭ является приемлемым подходом у пациентов с прогности-

чески неблагоприятными (pT3b-T4, pN+) патоморфологическими характеристиками переходного-клеточного РМП [49].

Кроме рандомизированных исследований, проведен ряд нерандомизированных исследований АХТ. Vamias A. et al. сообщили о 92 пациентах с экстравезикальным распространением опухоли (pT3b и более) или поражением лимфатических узлов (N+), получившим 4 цикла ХТ с включением паклитаксела и карбоплатина с интервалом 3 недели. Пятилетняя общая, скорректированная выживаемость и выживаемость без прогрессирования составили 28,9% (95% ДИ 14,8-43,0%), 36,6% (95% ДИ 24,4-49,7%) и 29% (95% ДИ 16,3-42,4%) соответственно. Пятилетняя общая выживаемость пациентов с метастатическим поражением ЛУ составила 22,2 % (95% ДИ 2,8-41,6%), в то время как 5-летняя БРВ составила 32,6% (95%

ДИ 12,3-53%). Авторы сделали вывод, что АХТ паклитакселом и карбоплатином может быть использована в качестве терапии РМП с высоким риском прогрессирования [51].

Более современные рандомизированные исследования АХТ, оценивавшие результаты применения схем гемцитабина с цисплатином и паклитакселом по сравнению с наблюдением или гемцитабина с цисплатином в сравнении с наблюдением, показали противоречивые результаты. В итальянском многоцентровом исследовании Cognetti F. et al. 194 пациента с МИРМП (pT2G3, pT3-T4, pN0-N2) после радикальной ЦЭ были рандомизированы в группы АХТ (гемцитабин с цисплатином) или наблюдения и ХТ при рецидиве [52]. Исследование было закрыто преждевременно из-за малого набора пациентов, окончательный анализ проведен в 2009 г. Только 62% пациентов получили полный курс запланированной ХТ: из 97 пациентов, рандомизированных в группу ХТ, 8 пациентов отказались от начала ХТ и не были включены в анализ токсичности. Всего умерло 84 пациента (медиана наблюдения – 35 месяцев): у 34 пациентов контрольной группы и у 39 пациентов в группе ХТ причиной смерти явилось прогрессирование опухолевого процесса. Одиннадцать пациентов из обеих групп умерли от неонкологических причин. Общая 5-летняя выживаемость пациентов в соответствии с «намерением лечить» составила 53,7% в контрольной группе и 43,4% в группе ХТ ($p=0,24$). Пятилетняя выживаемость без прогрессирования всей когорты пациентов составила $39,5\% \pm 3,9\%$: в группе контроля она составила 42,3%, а в группе ХТ – 37,2% (ОР 1,08; 95% ДИ 0,73-1,59, $p=0,70$). Авторы пришли к выводу, что исследование обладало недостаточной статистической мощностью, чтобы продемонстрировать, что АХТ по схеме GC улучшает общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с МИРМП.

В исследовании SOGUG (результаты опубликованы в 2010 г.) проведено сравнение онкологических результатов в группе пациентов, которым планировалось проведение 4 циклов PGC (паклитаксел, гемцитабин, цисплатин) с группой наблюдения [53]. В исследование включены 142 пациента в период с июля 2000 г. по июль 2007 г., после чего оно было преждевременно закрыто из-за недостаточного набора пациентов. Токсичность комбинации из 3 химиопрепаратов была приемлемой, отмечен лишь один летальный ис-

ход из-за развития сепсиса. При среднем сроке наблюдения 30 месяцев 5-летняя общая выживаемость в группе АХТ составила 60% и оказалась значительно выше аналогичного показателя в группе наблюдения – 31% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,59-0,99; $p=0,049$). Показатели безрецидивной выживаемости были также выше в группе АХТ (ОР 0,66; 95% ДИ 0,45-0,91; $p=0,014$).

Sternberg C. et al. оценили различия результатов между ранней АХТ и отсроченной ХТ (в момент диагностики рецидива). В исследовании III фазы EORTC 30994 пациенты с категорией pT3-T4 или pN1-N3 были рандомизированы в группу немедленной ХТ после радикальной ЦЭ и группу отсроченной ХТ (с использованием схем GC, M-VAC или ddM-VAC) [54]. Анализ результатов с медианой наблюдения 7 лет не установил никакого существенного улучшения в показателях общей выживаемости в группах немедленной АХТ по сравнению с группой отсроченной терапии (ОР 0,78, 95% ДИ 0,56-1,08; $p=0,13$). Тем не менее, показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования были значительно выше в группе немедленной АХТ (47,6% против 31,8%). Как и его предшественники, это исследование обладало недостаточной статистической мощностью.

Метаанализ результатов девяти рандомизированных исследований, включавших 945 пациентов с МИРМП, продемонстрировал снижение риска смерти от любых причин на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ 0,59-0,99; $p=0,049$), снижение риска рецидива – на 34% (ОР 0,66, 95% ДИ 0,45-0,91; $p=0,014$), причем преимущество в безрецидивной выживаемости было более выражено среди пациентов без метастазов в лимфатических узлах ($p=0,010$) [55].

В настоящее время у пациентов с МИРМП с неблагоприятным прогнозом после радикальной ЦЭ предлагается использовать режимы ddM-VAC, GC или CMV (цисплатин, метотрексат и винбластин) в адьювантном режиме [25]. Важным моментом для назначения лечения цисплатином является учет таких факторов, как общесоматическое состояние, клиренс креатинина и наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний [56]. Пожилой возраст не должен быть сдерживающим фактором для назначения АХТ. В ретроспективном исследовании показано, что в то время как у пациентов пожилого возраста (70 лет и старше) были выше показатели токсичности ХТ на основе цисплатина, медиана выживаемости не уступает таковой у пациентов молодого возраста [51].

Собственный опыт

С целью выработки оптимальной методики АХТ нами проведено проспективное исследование по оценке эффективности АХТ у 100 пациентов с МИРМП с неблагоприятным прогнозом. Пациенты рандомизировались в течение 8 недель после радикальной ЦЭ на проведение двух курсов GC (гемцитабин, цисплатин) или наблюдения. В исследуемой группе в первый день внутривенно вводился гемцитабин в дозе 1000 мг/м² и цисплатин в дозе 75 мг/м². На 8 и 15 сутки вводился только гемцитабин в дозе 1000 мг/м². В исследуемую группу включено 53 пациента, в группу контроля – 47 пациентов. Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы STATISTICA 8.0. Для оценки отдаленных результатов лечения рассчитаны показатели общей, скорректированной выживаемости и выживаемости без прогрессирования по методу Каплана-Мейера. Для сравнения данных по выживаемости в двух группах использовался критерий log-rank. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними.

Результаты

Длительность наблюдения за пациентами в исследовании колебалась от 17 до 82 мес. Медиана наблюдения составила 57,8 месяца, в том числе в группе наблюдения – 54,1 месяца, в исследуемой группе – 59,2 месяца. Всего за время наблюдения умерло 60 (60,0%) пациентов из 100 включенных в исследование, в том числе от РМП – 37 (37,0%) пациентов. Число пациентов с диагностированным прогрессированием составило 39 (39,0%).

Единственным фактором, статистически значимо влияющим на общую выживаемость в популяции пациентов, включенных в исследование, было опухолевое поражение регионарных ЛУ. Так, относительный риск смерти от любых причин при наличии поражения ЛУ составил 2,34 (95%ДИ 1,36-4,01; $p = 0,002$) по сравнению с отсутствием их поражения.

Анализ в подгруппах пациентов показал выраженные различия в эффективности АХТ в зависимости от состояния регионарных ЛУ. В подгруппе пациентов с местно распространенным РМП без регионарных метастазов отмечено существенное улучшение показателей выживаемости: проведение АХТ позволяет статистически

значимо снизить риск смерти от любых причин (0,42; 95%ДИ 0,18-0,99; $p = 0,046$) при выраженном тренде к снижению риска прогрессирования (0,41; 95%ДИ 0,14-1,23; $p = 0,111$) и смерти от РМП (0,35; 95%ДИ 0,11-1,14; $p = 0,08$). Анализ по принципу «в соответствии с протоколом» подтверждает эффективность АХТ: показатели относительного риска составили соответственно ОР=0,39 (95% ДИ 0,15-1,00; $p = 0,051$), ОР=0,30 (95% ДИ 0,08-1,12; $p = 0,074$) и ОР=0,22 (95% ДИ 0,05-1,00; $p = 0,051$). В то же время, в подгруппе пациентов с местно распространенным РМП с наличием регионарных метастазов существенного улучшения показателей выживаемости при проведении АХТ не было отмечено: риск прогрессирования, смерти от любых причин и смерти от РМП составил соответственно 0,67 (95%ДИ 0,31-1,47 $p = 0,32$); 0,98 (95%ДИ 0,51-1,88 $p = 0,94$); и 0,93 (95%ДИ 0,41-2,08 $p = 0,85$).

Заключение

Высокие показатели заболеваемости РМП в Республике Беларусь, а также неудовлетворительные результаты хирургического лечения обуславливают актуальность проблемы лечения МИРМП. Проведенные исследования показали, что НХТ у пациентов с МИРМП позволяет улучшить отдаленные результаты лечения и способна приводить к так называемому «рестадированию опухоли». При этом общий эффект ХТ составляет 60-70% (полная регрессия около 30%). Такой эффект лечения позволяет у значительной части пациентов сохранить мочевой пузырь.

Несмотря на большое количество проведенных исследований до сих пор остается много нерешенных вопросов, касающихся адъювантного лечения РМП. Совокупный опыт исследований по оценке эффективности АХТ показывает улучшение выживаемости. Однако существуют значительные трудности в интерпретации результатов отдельных опубликованных и неопубликованных исследований, не позволяющие объективно оценить эффект при проведении АХТ. Малые размеры выборки, последующие трудности подгруппового анализа, отсутствие единообразной терминологии, прекращение исследований до полного набора пациентов – это лишь некоторые из основных препятствий, не позволяющие сделать однозначных выводов и дать рекомендации к внедрению АХТ в широкую клиническую практику. В то же время в литературе имеются

данные, что у специально отобранных пациентов с МИРМП проведение АХТ может обеспечить преимущество выживания, что также подтверждается и данными нашего исследования: проведение АХТ в подгруппе пациентов без метастатического поражения регионарных лимфоузлов позволяет существенно улучшить показатели выживаемости данной когорты пациентов.

Литература

1. Ploeg, M. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world / M. Ploeg, K. K. Aben, L. A. Kiemeny // *World J. Urol.* – 2009 Jun. – Vol. 27, N 3. – P. 289–293.
2. Статистика онкологических заболеваний (2006-2015) / А. Е. Океанов [и др.] ; под ред. О. Г. Суконко. – Минск : РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2016. – 279 с.
3. Илеоцистопластика после радикальной цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря / С. А. Красный [и др.] // *Здравоохранение.* – 2004. – № 5. – С. 37–42.
4. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients / J. P. Stein [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001 Feb. – Vol. 19, N 3. – P. 666–675.
5. Campbell's Urology / P. C. Walsh [et al.]. – 8th ed. – Philadelphia : Saunders Elsevier, 2002. – Vol. 3. – 192 p.
6. Клиническая онкоурология / под ред. Б. П. Матвеева. – М., 2011. – 934 с.
7. Raghavan, D. Progress in the chemotherapy of metastatic cancer of the urinary tract / D. Raghavan // *Cancer.* – 2003 Apr. – Vol. 97, N 8. – P. 2050–2055.
8. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer / H. B. Grossman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003 Aug. – Vol. 349, N 9. – P. 859–866.
9. World Cancer Report 2014 / eds. B. W. Stewart, C. P. Wild. – Lyon, France : IARC Press, 2014. – 630 p.
10. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer / A. Stenzl [et al.] // *Eur. Urol.* – 2009 Apr. – Vol. 55, N 4. – P. 815–825.
11. Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer / M. P. Porter [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2011 May-Jun. – Vol. 29, N 3. – P. 252–258.
12. Referral and treatment rates of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer before and after publication of a clinical practice guideline / B. J. Miles [et al.] // *Can. Urol. Assoc. J.* – 2010 Aug. – Vol. 4, N 4. – P. 263–267.
13. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC / R. Millikan [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001 Oct. – Vol. 19, N 20. – P. 4005–4013.
14. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: prospective randomized phase III study / J. A. Martinez-Pineiro [et al.] // *J. Urol.* – 1995 Mar. – Vol. 153, N 3, pt. 2. – P. 964–973.
15. Alternating chemoradiotherapy in bladder cancer: a conservative approach / M. Orsatti [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995 Aug. – Vol. 33, N 1. – P. 173–178.
16. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group / C. M. Coppins [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1996 Nov. – Vol. 14, N 11. – P. 2901–2907.
17. Neo-adjuvant M-VAC chemotherapy of invasive bladder cancer: The GUONE multicenter phase III trial / P. Bassi [et al.] // *Eur. Urol.* – 1998. – Vol. 33, suppl. 1. – P. 142.
18. Neoadjuvant treatment for locally advanced bladder cancer: a randomized prospective clinical trial / GISTV (Italian Bladder Cancer Study Group) // *J. Chemother.* – 1993. – Vol. 29, suppl. 6. – P. S229.
19. Five-year follow-up of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy / P. U. Malmstrom [et al.] // *J. Urol.* – 1996 Jun. – Vol. 155, N 6. – P. 1903–1906.
20. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. International collaboration of trialists // *Lancet.* – 1999 Aug. – Vol. 354, N 9178. – P. 533–540.
21. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer – Nordic cystectomy trial 2 / A. Sherif [et al.] // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 2002. – Vol. 36, N 6. – P. 419–425.
22. Natale, R. B. SWOG 8710 (INT-0080): randomized phase III trial of neoadjuvant M-VAC and cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer / R. B. Natale // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 20, abstract 3.
23. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin (MVAC) followed by radical cystectomy (RC) compared with RC alone for muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Japan Clinical Oncology Group study, JCOG0209 / H. Kitamura [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2014 Jul. – Vol. 25, N 6. – P. 1192–1198.
24. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis / Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration // *Lancet.* – 2003 Jun. – Vol. 361, N 9373. – P. 1927–1934.
25. Contemporary use of perioperative cisplatin-based chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer / G. V. Raj [et al.] // *Cancer.* – 2011 Jan. – Vol. 117, N 2. – P. 276–282.
26. A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer / J. J. Meeks [et al.] // *Eur. Urol.* – 2012 Sep. – Vol. 62, N 3. – P. 523–533.
27. Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer / H. Zargar [et al.] // *Eur. Urol.* – 2015 Feb. – Vol. 67, N 2. – P. 241–249.
28. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer / M. D. Galsky [et al.] // *Cancer.* – 2015 Aug. – Vol. 121, N 15. – P. 2586–2593.
29. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis / E. Winquist [et al.] // *J. Urol.* – 2004 Feb. – Vol. 171, N 2, pt. 1. – P. 561–569.
30. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual

- patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration / Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration // *Eur. Urol.* – 2005 Aug. – Vol. 48, N 2. – P. 202–205.
31. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group // *Lancet.* – 1998 Sep. – Vol. 352, N 9132. – P. 930–942.
 32. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? / S. Gill [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004 May. – Vol. 22, N 10. – P. 1797–1806.
 33. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours / C. N. Sternberg [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2006 Jan. – Vol. 42, N 1. – P. 50–54.
 34. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity / E. R. Plimack [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2014 Jun. – Vol. 32, N 18. – P. 1895–1901.
 35. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates / T. K. Choueiri [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2014 Jun. – Vol. 32, N 18. – P. 1889–1894.
 36. Downstaging and pathoanatomical outcome following neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma: An analysis of selected patients from two combined randomised prospective Nordic trials / A. Sherif [et al.] // *Urology.* – 2006. – Vol. 68, suppl. 5A. – P. 137.
 37. McLaren, D. B. Neoadjuvant chemotherapy in transitional-cell carcinoma of the bladder / D. B. McLaren // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.).* – 2005 Oct. – Vol. 17, N 7. – P. 503–507.
 38. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine/cisplatin vs. methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective analysis from the University of Southern California / A. S. Fairey [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2013 Nov. – Vol. 31, N 8. – P. 1737–1743.
 39. Relative efficacy of perioperative gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin in the management of locally advanced urothelial carcinoma of the bladder / O. Yeshchina [et al.] // *Urology.* – 2012 Feb. – Vol. 79, N 2. – P. 384–390.
 40. Bladder cancer / P. Clark [et al.] // *J. Nat. Compr. Canc. Netw.* – 2013. – Vol. 11. – P. 446–475.
 41. Practical use of perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: summary of session at the Society of Urologic Oncology annual meeting / A. B. Apolo [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2012 Nov-Dec. – Vol. 30, N 6. – P. 772–780.
 42. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer / M. Hussain [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001 May. – Vol. 19, N 9. – P. 2527–2533.
 43. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin and gemcitabine in patients with locally advanced carcinoma of the bladder / D. C. Smith [et al.] // *J. Urol.* – 2008 Dec. – Vol. 180, N 6. – P. 2384–2388.
 44. A sequential treatment approach to myoinvasive urothelial cancer: a phase II Southwest Oncology Group trial (S0219) / R. W. de Vere White [et al.] // *J. Urol.* – 2009 Jun. – Vol. 181, N 6. – P. 2476–2480.
 45. Cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: patterns and outcomes of care in the Medicare population / D. Schrag [et al.] // *Urology.* – 2005 Jun. – Vol. 65, N 6. – P. 1118–1125.
 46. Pectasides, D. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in muscle invasive bladder cancer: literature review / D. Pectasides, M. Pectasides, M. Nikolaou // *Eur. Urol.* – 2005 Jul. – Vol. 48, N 1. – P. 60–67.
 47. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update / C. J. Logothetis [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1988 Oct. – Vol. 6, N 10. – P. 1590–1596.
 48. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial / D. G. Skinner [et al.] // *J. Urol.* – 1991 Mar. – Vol. 145, N 3. – P. 464–467.
 49. Freiha, F. A randomized trial of radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer / F. Freiha, J. Reese, F. M. Torti // *J. Urol.* – 1996 Feb. – Vol. 155, N 2. – P. 495–499.
 50. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study / M. Stockle [et al.] // *J. Urol.* – 1992 Aug. – Vol. 148, N 2, pt. 1. – P. 302–306.
 51. Adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced bladder cancer: a study by the hellenic cooperative oncology group / A. Bamias [et al.] // *J. Urol.* – 2004 Apr. – Vol. 171, N 4. – P. 1467–1470.
 52. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial / F. Cognetti [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2012 Mar. – Vol. 23, N 3. – P. 695–700.
 53. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study / L. G. Paz-Ares [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 18.
 54. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial / C. N. Sternberg [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2015 Jan. – Vol. 16, N 1. – P. 76–86.
 55. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials / J. J. Leow [et al.] // *Eur. Urol.* – 2014 Jul. – Vol. 66, N 1. – P. 42–54.
 56. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy / M. D. Galsky [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2011 Mar. – Vol. 12, N 3. – P. 211–214.

Поступила 12.09.2018 г.
Принята в печать 25.09.2018 г.

References

- Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol.* 2009 Jun;27(3):289-93. doi: 10.1007/s00345-009-0383-3.
- Okeanov AE, Moiseev PI, Levin LF, Polyakov SM, Yakimovich GV, Rubtsov SI, i dr; Sukonko OG, red. Statistics of cancer (2006-2015). Minsk, RB: RNPTs OMR im NN Aleksandrova; 2016. 279 p. (In Russ.)
- Sukonko OG, Polyakov SL, Volkov AN, Rolevich AI, Mokhort AA. Ileocystoplasty after radical cystectomy for bladder cancer. *Zdravookhranenie.* 2004;(5):37-42. (In Russ.)
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001 Feb;19(3):666-75. doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.666
- Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2002. Vol 3. 192 p.
- Matveev BP, red. Clinical Oncourology. Moscow, RF; 2011. 934 p. (In Russ.)
- Raghavan D. Progress in the chemotherapy of metastatic cancer of the urinary tract / D. Raghavan. 2003 Apr;97(8):2050-5. doi: 10.1002/cncr.11280
- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003 Aug;349(9):859-66. doi: 10.1056/NEJMoa022148
- Stewart BW, Wild CP, eds. World Cancer Report 2014. Lyon, France: IARC Press; 2014. 630 p.
- Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol.* 2009 Apr;55(4):815-25. doi: 10.1016/j.eururo.2009.01.002
- Porter MP, Kerrigan MC, Donato BM, Ramsey SD. Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer. *Urol Oncol.* 2011 May-Jun;29(3):252-8. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.03.021
- Miles BJ, Fairey AS, Eliasziw M, Estey EP, Venner P, Finch D, et al. Referral and treatment rates of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer before and after publication of a clinical practice guideline. *Can Urol Assoc J.* 2010 Aug;4(4):263-7.
- Millikan R, Dinney C, Swanson D, Sweeney P, Ro JY, Smith TL, et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol.* 2001 Oct;19(20):4005-13.
- Martinez-Piñero JA, Gonzalez Martin M, Arocena F, Flores N, Roncero CR, Portillo JA, et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: prospective randomized phase III study. *J Urol.* 1995 Mar;153(3 Pt 2):964-73.
- Orsatti M, Curotto A, Canobbio L, Guarnieri D, Scarpati D, Venturini M, et al. Alternating chemoradiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Aug;33(1):173-8. doi: 10.1016/0360-3016(95)00136-M
- Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, Tannock IF, Zee B, Carson J, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 1996 Nov;14(11):2901-7. doi: 10.1200/JCO.1996.14.11.2901
- Bassi P, Pagano F, Pappagallo G, et al. Neo-adjuvant M-VAC chemotherapy of invasive bladder cancer: The GUONE multicenter phase III trial. *Eur. Urol.* 1998;33(Suppl 1):142.
- GISTV (Italian Bladder Cancer Study Group). Neoadjuvant treatment for locally advanced bladder cancer: a randomized prospective clinical trial. *J Chemother.* 1993;29(Suppl 6):S229. doi: 10.1016/0959-8049(93)91908-4
- Malmström PU, Rintala E, Wahlqvist R, Hellström P, Hellsten S, Hannisdal E. Five-year follow-up of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy. *J Urol.* 1996 Jun;155(6):1903-6.
- Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet.* 1999 Aug;354(9178):533-40.
- Sherif A, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Holmberg L, Nilsson S, et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer – Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol.* 2002;36(6):419-25.
- Natale RB. SWOG 8710 (INT-0080): randomized phase III trial of neoadjuvant M-VAC and cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;20, abstract 3.
- Kitamura H, Tsukamoto T, Shibata T, Masumori N, Fujimoto H, Hirao Y, et al. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin (MVAC) followed by radical cystectomy (RC) compared with RC alone for muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Japan Clinical Oncology Group study, JCOG0209. *Ann Oncol.* 2014 Jun;25(6):1192-8. doi: 10.1093/annonc/mdu126
- Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2003 Jun;361(9373):1927-34.
- Raj GV, Karavadia S, Schlomer B, Arriaga Y, Lotan Y, Sagalowsky A, et al. Contemporary use of perioperative cisplatin-based chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Cancer.* 2011 Jan;117(2):276-82. doi: 10.1002/cncr.25429
- Meeks JJ, Bellmunt J, Bochner BH, Clarke NW, Daneshmand S, Galsky MD, et al. A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2012 Sep;62(3):523-33. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.048
- Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, Mertens LS, Dinney CP, Mir MC, et al. Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2015 Feb;67(2):241-9. doi: 10.1016/j.eururo.2014.09.007
- Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S, Harshman LC, Crabb SJ, Wong YN, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer.* 2015 Aug;121(15):2586-93. doi: 10.1002/cncr.29387
- Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2004 Feb;171(2 Pt 1):561-9. doi: 10.1097/01.

- ju.0000090967.08622.33
30. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol*. 2005 Aug;48(2):202-5.
31. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998 Sep;352(9132):930-42.
32. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*. 2004 May;22(10):1797-806. doi: 10.1200/JCO.2004.09.059
33. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer*. 2006 Jan;42(1):50-4.
34. Plimack ER, Hoffinan-Censits JH, Viterbo R, Trabulsi EJ, Ross EA, Greenberg RE, et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. *J Clin Oncol*. 2014 Jun;32(18):1895-901. doi: 10.1200/JCO.2013.53.2465
35. Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, Qu A, Appleman LJ, Tretter C, et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol*. 2014 Jun;32(18):1889-94. doi: 10.1200/JCO.2013.52.4785
36. Sherif A, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Holmberg L, Nilsson S, et al. Downstaging and pathoanatomical outcome following neoadjuvant cisplatin-based combination chemotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma: An analysis of selected patients from two combined randomised prospective Nordic trials. *Urology*. 2006;68(Suppl 5A):137. doi: 10.1016/j.urology.2006.08.433
37. McLaren DB. Neoadjuvant chemotherapy in transitional-cell carcinoma of the bladder. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005 Oct;17(7):503-7.
38. Fairey AS, Daneshmand S, Quinn D, Dorff T, Dorin R, Lieskovsky G, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine/cisplatin vs. methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective analysis from the University of Southern California. *Urol Oncol*. 2013 Nov;31(8):1737-43. doi: 10.1016/j.urolonc.2012.07.005
39. Yeshchina O, Badalato GM, Wosnitzer MS, Hruby G, RoyChoudhury A, Benson MC, et al. Relative efficacy of perioperative gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin in the management of locally advanced urothelial carcinoma of the bladder. *Urology*. 2012 Feb;79(2):384-90. doi: 10.1016/j.urology.2011.10.050
40. Clark PE, Agarwal N, Biagioli MC, Eisenberger MA, Greenberg RE, Herr HW, et al. Bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11:446-75. doi:10.6004/jnccn.2013.0059
41. Apolo AB, Grossman HB, Bajorin D, Steinberg G, Kamat AM. Practical use of perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: summary of session at the Society of Urologic Oncology annual meeting. *Urol Oncol*. 2012 Nov-Dec;30(6):772-80. doi: 10.1016/j.urolonc.2012.01.012
42. Hussain M, Vaishampayan U, Du W, Redman B, Smith DC. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2001 May;19(9):2527-33.
43. Smith DC, Mackler NJ, Dunn RL, Hussain M, Wood D, Lee CT, et al. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin and gemcitabine in patients with locally advanced carcinoma of the bladder. *J Urol*. 2008 Dec;180(6):2384-8; discussion 2388. doi: 10.1016/j.juro.2008.08.075
44. de Vere White RW, Lara PN Jr, Goldman B, Tangen CM, Smith DC, Wood DP Jr, et al. A sequential treatment approach to muscle-invasive urothelial cancer: a phase II Southwest Oncology Group trial (S0219). *J Urol*. 2009 Jun;181(6):2476-80; discussion 2480-1. doi: 10.1016/j.juro.2009.01.115
45. Schrag D, Mitra N, Xu F, Rabbani F, Bach PB, Herr H, et al. Cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: patterns and outcomes of care in the Medicare population. *Urology*. 2005 Jun;65(6):1118-25. doi: 10.1016/j.urology.2004.12.029
46. Pectasides D, Pectasides M, Nikolaou M. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in muscle invasive bladder cancer: literature review. *Eur Urol*. 2005 Jul;48(1):60-7. doi: 10.1016/j.eururo.2005.03.025
47. Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C, Dexeus FH, Sella A, Ogden S, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update. *J Clin Oncol*. 1988 Oct;6(10):1590-6. doi: 10.1200/JCO.1988.6.10.1590
48. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol*. 1991 Mar;145(3):459-64.
49. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 1996 Feb;155(2):495-9.
50. Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges G, Gertenbach U, Thüroff JW, et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. *J Urol*. 1992 Aug;148(2 Pt 1):302-6.
51. Bamias A, Deliveliotis Ch, Aravantinos G, Kalofonos Ch, Karayiannis A, Dimopoulos MA. Adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced bladder cancer: a study by the hellenic cooperative oncology group. *J Urol*. 2004 Apr;171(4):1467-70.
52. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2012 Mar;23(3):695-700. doi: 10.1093/annonc/mdr354
53. Paz-Ares LG, Solsona E, Esteban E, Saez A, Gonzalez-Larriba J, Anton A, et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. *J Clin Oncol*. 2010;28:18. doi: 10.1200/jco.2010.28.18_suppl.lba4518
54. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy

- after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):76-86. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71160-X
55. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol.* 2014 Jul;66(1):42-54. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.033
56. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2011 Mar;12(3):211-4. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70275-8

Submitted 12.09.2018

Accepted 25.09.2018

Сведения об авторах:

Суконко О.Г. – д.м.н., профессор, директор Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова;
Поляков С.Л. – д.м.н., заведующий лабораторией онкоурологической патологии, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова;
Ролевич А.И. – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории онкоурологической патологии, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова;
Жегалик А.Г. – врач-онколог-уролог онкологического урологического отделения, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

Information about authors:

Sukonko O.G. – Doctor of Medical Sciences, professor, director of N.N.Alexandrov National Cancer Centre of Belarus;
Polyakov S.L. – Doctor of Medical Sciences, head of the Oncourologic Pathology Laboratory, N.N.Alexandrov National Cancer Centre of Belarus;
Rolevich A.I. – Doctor of Medical Sciences, leading research officer of the Oncourologic Pathology Laboratory, N.N.Alexandrov National Cancer Centre of Belarus;
Zhegalik A.G. – oncologist-urologist of the oncourologic department, N.N.Alexandrov National Cancer Centre of Belarus.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 223040, агрогородок Лесной, Минский район, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, отдел абдоминальной онкопатологии, онкологическое отделение гепатопанкреатобилиарной патологии. E-mail: alexander.zhegalik@gmail.com – Жегалик Александр Георгиевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 223040, Minsk district, agrogorodok Lesnoy, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, abdominal oncopathology division, oncology department of hepatopancreatobiliary pathology. E-mail: alexander.zhegalik@gmail.com – Alexander G. Zhegalik.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА ГЕНОВ IDH1 и TERT В ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

ПАШКЕВИЧ А.М.¹, СМІРНОВ С.Ю.¹, ДАВЫДОВ Д.А.², АНТОНЕНКОВА Н.Н.¹

¹Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №5. – С. 94-101.

THE PROGNOSTIC VALUE OF IDH1 AND TERT GENES MUTATION STATUS IN GLIAL BRAIN TUMORS

PASHKEVICH A.M.¹, SMIRNOV S.Y.¹, DAVYDOV D.A.², ANTONENKOVA N.N.¹

¹N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(5):94-101.

Резюме.

В работе показано, что наиболее значимыми факторами, влияющими на выживаемость пациентов с глиальными опухолями головного мозга, являются Grade, наличие/отсутствие IDH1 мутации, возраст. Значения статистически достоверны ($p < 0,001$). Предложен метод выявления мутации гена IDH1 R132H с использованием АС-ПЦР. Мутации были выявлены в 36/95 (37,9%) случаях методом секвенирования и 38/95 (40%) методом ПЦР. Результаты для мутации гена IDH1 R132H совпали в 94,7% случаев. В 2 случаях была методом ПЦР обнаружена мутация R132H, что свидетельствует о более высокой аналитической чувствительности метода АС-ПЦР. В одном случае обнаружена мутация R132G методом секвенирования (один случай анапластической астроцитомы Grade III, один случай астроцитомы Grade II). Диагностическая чувствительность предлагаемого метода АС-ПЦР составляет 95%. Аналитическая чувствительность метода АС-ПЦР составляет 10%. Доказана роль полиморфизма Rs2853669 как прогностического фактора увеличения выживаемости пациентов с TERT-мутантной глиобластомой, позволяющего относить пациентов в группы риска с благоприятным и неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: глиальные опухоли, головной мозг, молекулярно-генетические исследования, аллель-специфичная ПЦР, секвенирование по Сэнгеру.

Abstract.

The article shows that the most significant factors affecting the survival of patients with glial brain tumors are grade, presence/absence of IDH1 gene mutation, and age. The values are statistically significant ($p < 0,001$). A method of IDH1 R132H gene mutation detection using allele-specific (AS) PCR method was proposed. The mutations were detected in 36/95 (37,9%) cases by means of sequencing and in 38/95 (40%) cases by means of PCR method. The results for IDH1 R132H gene mutation coincided in 94,7% of cases. In two cases PCR found R132H mutation, which testifies to a higher analytical sensitivity of AS PCR method. In one case R132G mutation was detected by means of sequencing (one case of grade III anaplastic astrocytoma, and one case of grade II astrocytoma). The diagnostic sensitivity of the proposed AS PCR method is 95%, its analytical sensitivity is 10%. The role of Rs2853669 polymorphism as a prognostic factor of the increase in the survival of patients with TERT-mutated glioblastoma was proved, making it possible to include the patients in risk groups with favourable and unfavourable prognosis.

Key words: glial tumors, brain, molecular-genetic studies, allele-specific PCR, Sanger sequencing.

В структуре новообразований центральной нервной системы доля глиом составляет 40-45% всех интракраниальных опухолей [1, 2].

Известно, что мутации генов повышают IDH1/2, восприимчивость клеток к генетическим перестройкам, вызванным окислительным стрессом, и, таким образом, являются пусковым событием в развитии глиом. С другой стороны, опухолевые клетки, содержащие мутации генов IDH1/2, более восприимчивы к противоопухолевой терапии, цитотоксическое действие которой обусловлено образованием активных форм кислорода. По данным Etchaniz, 2017, Horbinski, 2009, Saeed, 2015, наличие мутаций генов IDH1/2 в опухолевых клетках глиом является благоприятным прогностическим фактором вне зависимости от степени дифференцировки [3-5]. Кроме того, наличие мутаций генов IDH1/2 в клетках глиобластомы указывает на ее вторичный характер, т.е. на ее возникновение из опухолей более низкого грейда (диффузной и анапластической астроцитомы). Мутации IDH1/2 встречаются в глиомах Grade II и III в 70-80% случаев, а в олигодендроглиомах – в 100% случаев [6, 7].

Соматические активирующие мутации в промоторной области гена TERT являются одним из ключевых механизмов поддержания длины теломера в злокачественных новообразованиях человека [8].

До 80% глиобластом характеризуются наличием мутаций C228T или C250T в промоторном регионе гена TERT [9]. Согласно данным Lee, 2017 и Mosrati, 2015, глиальные опухоли с наличием в клетках мутаций промоторной области гена TERT характеризуются неблагоприятным прогнозом [10, 11].

Полиморфизм Rs2853669 также влияет на экспрессию мРНК гена TERT. Наличие аллельного варианта G разрушает один из сайтов связывания транскрипционного фактора ETS2, что приводит к снижению экспрессии мРНК TERT [9]. Еще одним механизмом регуляции экспрессии мРНК TERT является изменение в статусе метилирования его промоторной области [12]. Данные по прогностической значимости полиморфизма rs2853669 также являются противоречивыми. Большинство исследований указывает на то, что данный полиморфизм не является независимым прогностическим фактором у пациентов с глиальными опухолями, а лишь модифицирует влияние мутаций гена TERT [13, 14].

Цель работы – оценить прогностическое значение мутационного статуса генов IDH1 и TERT в глиальных опухолях головного мозга.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили образцы опухолевой ткани, заключенной в парафиновые блоки, пациентов, находившихся на лечении в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Исследованная группа состояла из 95 образцов: 38 случаев глиобластом Grade IV, 17 случаев анапластической астроцитомы Grade III, 34 случая глиальных опухолей Grade II, которые включали следующие гистологические типы: олигоастроцитома, диффузная астроцитома, плеоморфная ксантоастроцитома, протоплазматическая астроцитома, фибриллярная астроцитома, гемистоцитарная астроцитма, 5 случаев – олигодендроглиома Grade II, 1 случай – анапластическая астроцитома Grade III. Гистологический диагноз установлен согласно Международной гистологической классификации онкологических болезней МКБ-О-2 [15].

Выделение ДНК. Для выделения ДНК опухолевой ткани, заключенной в парафиновые блоки, использовали срезы толщиной 10 мкм. Выделение ДНК проводили с использованием набора QIAamp DNA FFPE Tissue (Qiagen, Германия), согласно инструкции производителя.

Аллель-специфичная ПЦР (АС-ПЦР). Олигонуклеотидные праймеры подбирали с использованием online-программ Oligo Analyzer Tool ресурса Integrated DNA technologies, Primer3 web v 4.1.0, Vector NTI Advance v11.5.2 ресурса mfold web server. Специфичность нарабатываемого продукта оценивали в программе Nucleotide BLAST ресурса PubMed. При подборе праймеров и зондов исключали образование вторичных структур праймеров, а также их неспецифичный отжиг. В качестве флюорофора для выявления дикого типа исследуемого полиморфизма использовали 6-FAM (6-carboxyfluorescein) и гаситель флюоресценции BHQ-1 (black hole quencher tm). Для выявления мутантных аллелей использовали флюорофор ROX (carboxi-x-rhodamine) и гаситель флюоресценции BHQ-2 (black hole quencher tm). Для обеспечения большей специфичности реакции в последовательности зондов IDH_zwt и IDH_zmut была введена дополнительная замена C>T в 3-м положении 3' конца. Последовательность используемых праймеров и зондов представлена в табл. 1.

Таблица 1 – Последовательности праймеров и зондов

Праймер	Последовательность
IDH1_F	GGCTTGTGAGTGGATGGGTA
IDH1_R	GCAAAATCACATTATTGCCAAC
IDH1_R1	GCCAACATGACTTACTTGATCCC
IDH1_zwt	FAM – CCTATCATCATAGGTCGTCATTCT – BHQ1
IDH1_zmut	ROX – CCTATCATCATAGGTCATCATTCT – BHQ2

Для проведения реакции АС-ПЦР IDH1R132H использовали набор реагентов Primetaq ДНК полимеразы с буфером А (ОДО «Праймтех», Беларусь). Реакционная смесь имела следующий состав: 10-кратный реакционный буфер для ПЦР – 2,5 мкл; ДНК-полимераза – 1,25 ед. активности на реакцию; MgCl₂ – 2,5 ммоль; dNTP – до 200 мкмоль; смесь праймеров и зондов в общей концентрации 10 пмоль, вода – до общего объема 25 мкл; 10-200 нг ДНК-матрицы. Реакцию проводили в амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США) при следующих условиях: 95°C – 5 мин, (95°C – 10 с, 54°C – 60 с, 72°C – 20 с) × 40 циклов.

В качестве положительного контроля использовали образец ДНК, имеющий мутацию IDH1R132H с известным количеством мутантного аллеля.

Результаты аллель-специфичной ПЦР представлены на рисунке 1. Дикий тип (wt) соответствует детекции результатов по FAM каналу, мутантный аллель (mt) – по ROX каналу.

Результаты АС-ПЦР валидированы методом секвенирования по Сэнгеру с автоматической детекцией результатов.

Амплификацию 4-го экзона гена IDH1 и 4-го экзона гена IDH2 проводили с помощью набора реагентов AmpliTaq Gold 360 Master Mix и

праймеров, указанных в таблице 2.

Протокол амплификации: 95°C – 3 мин, 95°C – 15 с, 60°C – 35 с, 72°C – 40 с (35 циклов), 72°C – 5 мин; 4°C – ∞. Очистку продуктов ПЦР проводили методом прямого осаждения в мягких условиях. Реакцию секвенирования проводили с помощью набора реагентов BigDye Terminator v3.1. kit (ThermoFisher, США) согласно протоколу производителя. Очистку продуктов реакции секвенирования проводили с помощью набора реагентов BigDye XTerminator Purification kit (ThermoFisher, США) согласно протоколу производителя. Анализ данных проводили на генетическом анализаторе ABI3130.

Определение мутаций в гене TERT. Объектом исследования явились пациенты с гистологически подтвержденным диагнозом глиобластомы, получившие лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Материалом послужили 38 образцов опухолевой ткани, заключенной в парафиновые блоки.

Предметом исследования были мутации C228T, C250T и Rs2853669 в промоторной области гена TERT. Амплификацию проводили с помощью набора реагентов AmpliTaq Gold 360 Master Mix и праймеров, указанных в таблице 3.

Протокол амплификации: 95°C – 3 мин,

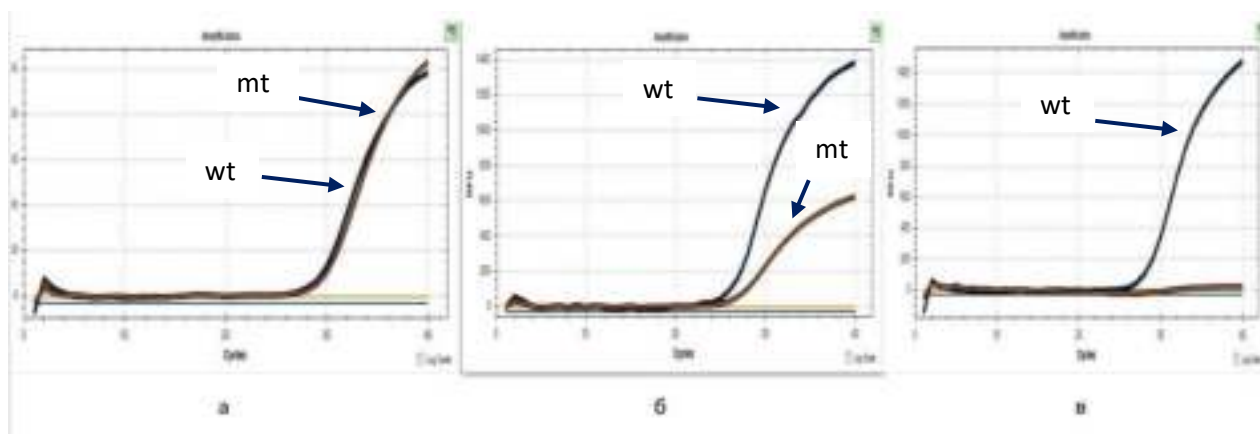


Рисунок 1 – Аллель-специфичная ПЦР IDH1R132H: а) образец, содержащий 50% мутантного аллеля; б) образец, содержащий 10% мутантного аллеля; в) образец, не имеющий патогенного варианта R132H.

Таблица 2 – Последовательность праймеров гена IDH1

Название	Последовательность
IDH1_F	ACCAAATGGCACCATACGA
IDH1_R	GCAAAATCACAATTATTGCCAAC
IDH2_F	GACTCCAGAGCCCACACATT
IDH2_R	CTAGGCGAGGAGCTCAGT

Таблица 3 – Последовательность праймеров гена TERT

Название	Последовательность
TERT_F	AGTGGATTTCGCGGGCAGACA
TERT_R	CAGCGCTGCCTGAAACTC

Таблица 4 – Частота мутаций гена IDH1

Тип опухоли	Всего	mutIDH1 (R132H)	wtIDH1 (R132H)	mutIDH1 (R132G)
Глиобластомы Grade IV	38 (40)	1	37	-
Анапластические астроцитомы Grade III	17 (18)	7	9	1
Астроцитомы Grade II	34 (35,8)	22	12	-
Олигодендроглиомы Grade II-III	6 (6,2)	6	-	-
Итого	95	36	58	1

95°C – 25 с, 64°C – 90 с, 72°C – 40 с (40 циклов), 72°C – 5 мин; 4°C – ∞. Очистку продуктов ПЦР проводили методом прямого осаждения в мягких условиях. Реакцию секвенирования проводили с помощью набора реагентов BigDye Terminator v3.1. kit (ThermoFisher, США) согласно протоколу производителя. Очистку продуктов реакции секвенирования проводили с помощью набора реагентов BigDye XTerminator Purification kit (ThermoFisher, США) согласно протоколу производителя. Анализ данных проводили на генетическом анализаторе ABI3130.

Результаты

Результаты анализа 95 образцов глиальных опухолей (Grade II-IV) с использованием описанного выше протокола представлены в таблице 4.

Мутации были выявлены в 36/95 (37,9%) случаях методом секвенирования и 38/95 (40%) методом ПЦР. Результаты для мутации гена IDH1 R132H совпали в 94,7% случаев. В 2 случаях была методом ПЦР обнаружена мутация R132H, что свидетельствует о более высокой аналитической чувствительности метода АС-ПЦР. В одном случае обнаружена мутация R132G методом секвенирования (один случай анапластической астроцитомы Grade III, один случай астроцито-

мы Grade II). Диагностическая чувствительность предлагаемого метода АС-ПЦР составляет 95%. Аналитическая чувствительность метода АС-ПЦР – 10%.

Ни в одном случае не было обнаружено мутации в гене IDH2.

В сравнении с методом секвенирования ДНК по Сэнгеру, разработанный метод АС-ПЦР обладает не только более высокой аналитической чувствительностью, но и другими преимуществами, такими как меньшая трудоемкость, низкий риск контаминации образцов, более низкая стоимость расходных реагентов и оборудования.

Обсуждение

Характеристика пациентов по Grade. Определение частоты выявления IDH1 и TERT мутаций. Характеристика пациентов по Grade представлена в таблице 5.

В группе пациентов с Grade II наличие мутации IDH1 обнаружено в 65,8% случаев пациентов, в группе с Grade III – в 52,6%; с Grade IV – в 2,6%.

В группе пациентов с Grade II наличие полиморфизма Rs 2853669 в гене TERT обнаружено в 42,1% случаев, в группе с Grade III – в 57,9%; с Grade IV – в 50,0%. Мутации C228T и C250T гена TERT обнаружены в группе Grade IV в 65,8%

Таблица 5 – Характеристика пациентов по Grade

	Grade II, n=38	Grade III, n=19	Grade IV, n=38	p
Пол				0,036
мужской	25 (65,8)	11 (57,9)	14 (36,8)	
женский	13 (34,2)	8 (42,1)	24 (63,2)	
IDH1 мутация	25 (65,8)	10 (52,6)	1 (2,6)	
IDH1 wt	13 (34,2)	9 (47,4)	37 (97,4)	<0,001
TERT				0,136
C228T	13 (34,2)	5 (26,3)	23 (60,5)	
C250T	5 (13,2)	3 (15,8)	2 (5,3)	
wt	19 (50)	11 (57,9)	13 (34,2)	
TERT Rs	16 (42,1)	11 (57,9)	19 (50)	0,515
Возраст, лет среднее $\pm \sigma$	41 \pm 11	40 \pm 11	53 \pm 11	<0,001

Таблица 6 – Факторы, влияющие на выживаемость пациентов с опухолями головного мозга

	HR (95% ДИ HR)	P
Пол		
м	ref	
ж	1,3 (0,7 - 2,4)	0,4
Grade		
II	ref	
III	2,1 (0,8 – 5,8)	0,158
IV	7,0 (3,0 – 16,6)	<0,001
IDH		
мутация	ref	
wt	4,3 (2,0 – 9,4)	<0,001
TERT		
мутация	ref	
wt	0,7 (0,4 – 1,3)	0,246
TERT Rs		
Rs	ref	
wt	1,6 (0,9 – 2,9)	0,142
Возраст, лет	1,04 (1,02 – 1,07)	<0,001

случаев, в группе с Grade III – в 42,1% и с Grade II – в 47,5%.

Факторы, влияющие на выживаемость пациентов с опухолями головного мозга. Наиболее значимыми факторами, влияющими на выживаемость пациентов с глиальными опухолями головного мозга, являются Grade, наличие/отсутствие IDH1 мутации, возраст. Значения статистически достоверны ($p < 0,001$) (табл. 6).

Анализ 3-летней скорректированной выживаемости при злокачественных глиальных опухолях головного мозга показал, что в исследуемой группе 93,7 \pm 4% пациентов пережили трехлетний

рубеж с наличием мутации IDH1, без наличия мутации IDH1 – только 43,6 \pm 7%, что свидетельствует о наиболее благоприятном прогнозе у пациентов с наличием мутации IDH1 (рис. 2).

На рисунке 3 представлены данные 3-летней скорректированной выживаемости пациентов с глиальными опухолями головного мозга в зависимости от возраста. Установлено, что у пациентов с наличием мутации в гене IDH1 возрасте до 45 лет отмечены лучшие показатели 3-летней скорректированной выживаемости – 85,5 \pm 6%; у пациентов старше 45 лет 3-летняя скорректированная выживаемость составила 41,9 \pm 8%.

Анализ 3-летней скорректированной вы-

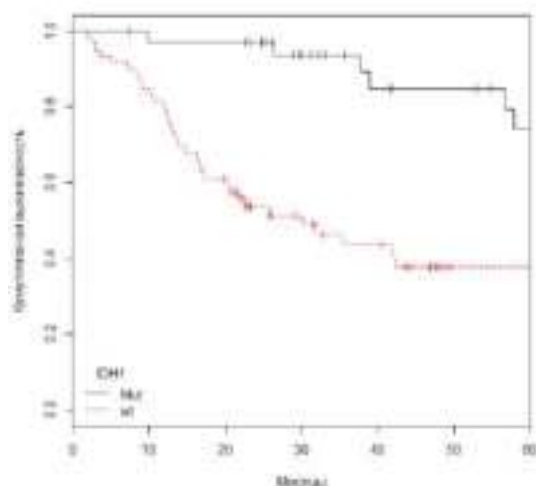


Рисунок 2 – 3-летняя скорректированная выживаемость пациентов с глиальными опухолями головного мозга в зависимости от наличия / отсутствия мутации IDH1.

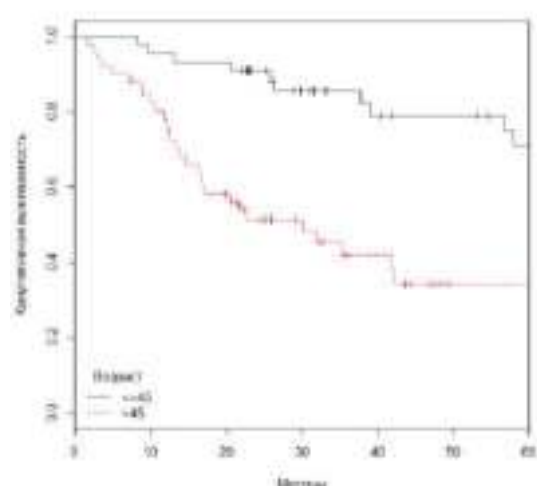


Рисунок 3 – 3-летняя скорректированная выживаемость пациентов с глиальными опухолями головного мозга в зависимости от возраста при наличии IDH мутации.

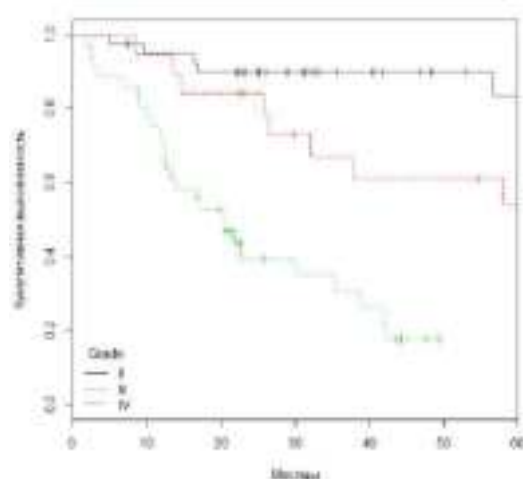


Рисунок 4 – 3-летняя скорректированная выживаемость пациентов с глиальными опухолями головного мозга и наличием мутации в гене IDH1 в зависимости от Grade.

живаемости показал, что выживаемость пациентов с мутацией в гене IDH в группе с Grade II составила $89,8 \pm 5\%$, в группе с Grade III – $66,9 \pm 11\%$, с Grade IV – $30,8 \pm 9\%$, (рис. 4).

Роль полиморфизма Rs2853669 в глиобластоме у пациентов с TERTp-мутантными опухолями.

Имеющиеся в литературе единичные публикации о роли полиморфизма Rs 2853669 гена TERT в глиобластоме, данные о наиболее неблагоприятном течении глиобластом в сравнении с глиомами Grade II и Grade III [13], результаты настоящего исследования, свидетельствующие о

более высокой частоте мутаций C228T и C250T в группе Grade IV в сравнении с группой с Grade III и группой с Grade II (65,8%, 42,1%, 47,45 соответственно) послужили поводом для изучения данного маркера в группе пациентов с глиобластомой (табл. 4).

Медиана ОБ составила 20,5 (12,7-35,9) мес. Медиана ОБ у пациентов с глиобластомой при наличии Rs2853669 была значительно выше по сравнению с глиобластомой с отсутствием полиморфизма Rs2853669 (27,4 (19-42,8) мес. против 13,6 (10,4-22,8) мес., $p=0,018$). Это различие по всей исследуемой группе пациентов было следствием наличия TERT-мутантных опухолей (27,8 (18,2-48,1) против 12,33 (8,9-19) мес., $p=0,003$), в то время как у пациентов с глиобластомой TERT – дикого типа SNP Rs2853669 влияния на ОБ не оказывал (27,4 (21,1-39,5) против 23,5 (21,4-35,3) мес., $p=0,487$).

Анализ других общепринятых прогностических факторов, таких как возраст на момент установления диагноза и радикальность операции не выявил значительных различий в ОБ в исследуемой группе ($p>0,05$ для всех сравнений).

Результаты данного ретроспективного исследования свидетельствуют о роли полиморфизма Rs2853669 как прогностического фактора увеличения выживаемости пациентов с TERT-мутантной глиобластомой, позволяющего относить пациентов в группы риска с благоприятным и неблагоприятным прогнозом.

Заключение

1. Наиболее значимыми факторами, влияющими на выживаемость пациентов с глиальными опухолями головного мозга, являются Grade, наличие мутации в гене IDH1 и молодой возраст пациента (до 45 лет) ($p < 0,001$).

2. Высокая частота мутаций IDH1 представлена в группе пациентов с Grade II (65,8%), что предполагает ранее появление этих мутаций в глиальных опухолях и вкладе данных мутаций в глиомогенез; более высокая частота мутаций C228T и C250T представлена в группе пациентов с Grade IV – 65,8%; а частота полиморфизма Rs2853669 гена TERT преобладает в группе пациентов с Grade III (57,9%).

3. Показана высокая прогностическая значимость полиморфизма Rs2853669 гена TERT в увеличении выживаемости пациентов с глиобластомой TERT Rs+ (медиана ОВ при TERT Rs+ составила (27,4 (19–42,8) мес. против 13,6 (10,4–22,8) мес. TERT Rs–, $p = 0,018$)), позволяющего относить пациентов в группы риска с благоприятным и неблагоприятным прогнозом.

4. Разработан метод аллель-специфичной ПЦР для выявления мутации IDH1R132H, который в сравнении с методом секвенирования по Сэнгеру обладает более высокой аналитической чувствительностью, более низкой стоимостью реагентов, меньшей трудоемкостью.

Источник финансирования: проект НИР по заданию БРФФИ М17М-081.

Литература

- Novy, J. Pregabalin in patients with primary brain tumors and seizures: a preliminary observation / J. Novy, R. Stupp, A. O. Rossetti // Clin. Neurol. Neurosurg. – 2009 Feb. – Vol. 111, N 2. – P. 171–173.
- Глиальные опухоли головного мозга: общие принципы

диагностики и лечения / А. П. Трашков [и др.] // Педиатр. – 2015. – Т. 6, № 4. – С. 75–84.

- IDH mutation status trumps the Pignatti risk score as a prognostic marker in low-grade gliomas / O. Etzaniz [et al.] // J. Neuropathol. – 2017 Nov. – Vol. 135, N 2. – P. 273–284.
- Diagnostic use of IDH1/2 mutation analysis in routine clinical testing of formalin-fixed, paraffin-embedded glioma tissues / C. Horbinski [et al.] // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2009 Dec. – Vol. 68, N 12. – P. 1319–1325.
- Saeed, M. S. IDH1 Mutation in gliomas in Mosul City – Iraq / M. S. Saeed // Open Access Maced. J. Med. Sci. – 2015 Jun. – Vol. 3, N 2. – P. 250–255.
- Maus, A. Glutamate and α -ketoglutarate: key players in glioma metabolism / A. Maus, G. J. Peters // Amino Acids. – 2017 Jan. – Vol. 49, N 1. – P. 21–32.
- Combination genetic signature stratifies lower-grade gliomas better than histological grade / A. K. Chan [et al.] // Oncotarget. – 2015 Aug. – Vol. 6, N 25. – P. 20885–20901.
- TERT biology and function in cancer: beyond immortalisation / A. Pestana [et al.] // J. Mol. Endocrinol. – 2017 Feb. – Vol. 58, N 2. – P. R129–R146.
- The TERT promoter SNP rs2853669 decreases E2F1 transcription factor binding and increases mortality and recurrence risks in liver cancer / E. Ko [et al.] // Oncotarget. – 2016 Jan. – Vol. 7, N 1. – P. 684–699.
- The frequency and prognostic effect of TERT promoter mutation in diffuse gliomas / Y. Lee [et al.] // Acta Neuropathol. Commun. – 2017 Aug. – Vol. 5, N 1. – P. 62.
- TERT promoter mutations and polymorphisms as prognostic factors in primary glioblastoma / M. A. Mosrati [et al.] // Oncotarget. – 2015 Jun. – Vol. 6, N 18. – P. 16663–16672.
- TERT promoter mutation and aberrant hypermethylation are associated with elevated expression in medulloblastoma and characterise the majority of non-infant SHH subgroup tumours / J. C. Lindsey [et al.] // Acta Neuropathol. – 2014 Feb. – Vol. 127, N 2. – P. 307–309.
- Prognostic quality of activating TERT promoter mutations in glioblastoma: interaction with the rs2853669 polymorphism and patient age at diagnosis / S. Spiegel-Kreinecker [et al.] // Neuro Oncol. – 2015 Sep. – Vol. 17, N 9. – P. 1231–1240.
- The prognostic impact of TERT promoter mutations in glioblastomas is modified by the rs2853669 single nucleotide polymorphism / R. Batista [et al.] // Int. J. Cancer. – 2016 Jul. – Vol. 139, N 2. – P. 414–423.
- International classification of diseases for oncology: ICD-O / A. G. Fritz [et al.]. – 3rd ed. – Geneva : World Health Organization, 2013. – 242 p.

Поступила 12.09.2018 г.

Принята в печать 25.09.2018 г.

References

- Novy J, Stupp R, Rossetti AO. Pregabalin in patients with primary brain tumors and seizures: a preliminary observation. Clin Neurol Neurosurg. 2009 Feb;111(2):171–3. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.09.009
- Trashkov AP, Spirin AL, Tsygan NV, Artemenko MR, Pechatnikova VA, Verlov NA. Glial tumors of the brain: General principles of diagnosis and treatment. Pediatr. 2015;6(4):75–84. (In Russ.)

- Etzaniz O, Carrato C, de Aguirre I, Queralt C, Muñoz A, Ramirez JL, et al. IDH mutation status trumps the Pignatti risk score as a prognostic marker in low-grade gliomas. J Neurooncol. 2017 Nov;135(2):273–284. doi: 10.1007/s11060-017-2570-1
- Horbinski C, Kofler J, Kelly LM, Murdoch GH, Nikiforova MN. Diagnostic use of IDH1/2 mutation analysis in routine clinical testing of formalin-fixed, paraffin-embedded glioma tissues. J Neuropathol Exp Neurol. 2009 Dec;68(12):1319–25. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181c391be

5. Saeed MS. IDH1 Mutation in gliomas in Mosul City – Iraq. Open Access Maced J Med Sci. 2015 Jun;3(2):250-5. doi: 10.3889/oamjms.2015.041
6. Maus A, Peters GJ. Glutamate and α -ketoglutarate: key players in glioma metabolism. Amino Acids. 2017 Jan;49(1):21-32. doi: 10.1007/s00726-016-2342-9
7. Chan AK, Yao Y, Zhang Z, Shi Z, Chen L, Chung NY, et al. Combination genetic signature stratifies lower-grade gliomas better than histological grade. Oncotarget. 2015 Aug;6(25):20885-901.
8. Pestana A, Vinagre J, Sobrinho-Simões M, Soares P. TERT biology and function in cancer: beyond immortalization. J Mol Endocrinol. 2017 Feb;58(2):R129-R146. doi: 10.1530/JME-16-0195
9. Ko E, Seo HW, Jung ES, Kim BH, Jung G1. The TERT promoter SNP rs2853669 decreases E2F1 transcription factor binding and increases mortality and recurrence risks in liver cancer. Oncotarget. 2016 Jan;7(1):684-99. doi: 10.18632/oncotarget.6331
10. Lee Y, Koh J, Kim SI, Won JK, Park CK, Choi SH, et al. The frequency and prognostic effect of TERT promoter mutation in diffuse gliomas. Acta Neuropathol Commun. 2017 Aug;5(1):62. doi: 10.1186/s40478-017-0465-1
11. Mosrati MA, Malmström A, Lysiak M, Krysztosiak A, Hallbeck M, Milos P4, et al. TERT promoter mutations and polymorphisms as prognostic factors in primary glioblastoma. Oncotarget. 2015 Jun;6(18):16663-73. doi:10.18632/oncotarget.4389
12. Lindsey JC, Schwalbe C, Potluri S, Bailey S, Williamson D, Clifford SC. TERT promoter mutation and aberrant hypermethylation are associated with elevated expression in medulloblastoma and characterise the majority of non-infant SHH subgroup tumours. Acta Neuropathol. 2014 Feb;127(2):307-9. doi: 10.1007/s00401-013-1225-3
13. Spiegl-Kreinecker S, Lötsch D, Ghanim B, Pirker C, Mohr T, Laaber M1, et al. Prognostic quality of activating TERT promoter mutations in glioblastoma: interaction with the rs2853669 polymorphism and patient age at diagnosis. Neuro Oncol. 2015 Sep;17(9):1231-40. doi: 10.1093/neuonc/nov010
14. Batista R, Cruvinel-Carlioni A, Vinagre J, Peixoto J, Catarino TA, Campanella NC, et al. The prognostic impact of TERT promoter mutations in glioblastomas is modified by the rs2853669 single nucleotide polymorphism. Int J Cancer. 2016 Jul;139(2):414-23. doi: 10.1002/ijc.30057
15. Fritz AG, Constance AF, Jack PA, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, et al. International classification of diseases for oncology: ICD-O. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2013. 242 p.

Submitted 12.09.2018

Accepted 25.09.2018

Сведения об авторах:

Пашкевич А.М. – аспирант 4 года обучения, биолог онкологического отделения генетики Республиканской молекулярно-генетической лаборатории канцерогенеза, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова;

Смирнов С.Ю. – биолог онкологического отделения генетики Республиканской молекулярно-генетической лаборатории канцерогенеза, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова;

Давыдов Д.А. – к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии, Белорусский государственный медицинский университет;

Антоненкова Н.Н. – д.м.н., доцент, заместитель директора по медицинской части, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

Information about authors:

Pashkevich A.M. – the fourth-year postgraduate, biologist of the oncologic department of genetics of the Republican Molecular-Genetic Laboratory of Carcinogenesis, N.N. Alexandrov Natinal Cancer Centre of Belarus;

Smirnov S.Y. – biologist of the oncologic department of genetics of the Republican Molecular-Genetic Laboratory of Carcinogenesis, N.N. Alexandrov Natinal Cancer Centre of Belarus;

Davydov D.A. – Candidate of Medical Sciences, lecturer of the Chair of Pathologic Anatomy, Belarusian State Medical University;

Antonenkova N.N. – Doctor of Medical Sciences, associate professor, deputy director for scientific work, N.N. Alexandrov Natinal Cancer Centre of Belarus.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 223040, агрогородок Лесной, Минский район, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, онкологическое отделение генетики, Республиканская молекулярно-генетическая лаборатория. E-mail: staska0989@mail.ru – Пашкевич Анастасия Михайловна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 223040, Minsk district, agrogorodok Lesnoy, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, the oncologic department of genetics, Republican Molecular-Genetic Laboratory of Carcinogenesis. E-mail: staska0989@mail.ru – Anastasiya M. Pashkevich.

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ У КРЫС С СУЛЕМОВОЙ НЕФРОПАТИЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ ТАУЦИН

БАСАЛАЙ О.Н., БУШМА М.И., БОРИСЕНКО О.А., АЛИФЕРОВИЧ В.С.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №5. – С. 102-108.

CORRELATION INTERRELATIONSHIPS BETWEEN NEPHROTOXICITY INDICES IN RATS WITH SUBLIMATE NEPHROPATHY, RECEIVING TAUCIN

BASALAI O.N., BUSHMA M.I., BORISENOK O.A., ALIFEROVICH U.S.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(5):102-108.

Резюме.

Целью исследования явилось проведение корреляционных взаимосвязей между морфологическими, гистохимическими и биохимическими показателями нефротоксичности у крыс с сулемовой нефропатией без лечения и получавших тауцин.

Эксперимент проведен на 24 беспородных крысах-самцах массой 200-250 г, разделенных на 3 группы (n=8). Первая группа – контроль; вторая – опыт 1 (животные получали сулему, внутривентриально в дозе 0,1 мг/кг/день); третья – опыт 2 (животные получали сулему, внутривентриально в дозе 0,1 мг/кг/день и комбинацию таурина с цинка диаспаратом (тауцин) в дозе 500 мг/кг/день – внутривентриально).

Анализ корреляционных взаимосвязей у крыс с сулемовой нефропатией свидетельствует о том, что резкое возрастание в плазме и синхронное снижение в моче маркерных показателей нефропатии (содержание мочевины и креатинина, клиренс последнего) в значительной степени ассоциируются с поражением митохондрий эпителиоцитов проксимальных извитых канальцев корковых нефронов, степенью «сморщивания» почечного тельца и выраженностью внутриканальцевого гидронефроза. Под влиянием тауцина характер взаимосвязей изменяется неоднозначно. Исчезает их большая половина и появляются отсутствующие новые. Совокупность этих изменений свидетельствует о его нефрозащитном действии, обусловленном в большей степени доминирующим компонентом – таурином и усиленным цинка диаспаратом. Эти результаты дополняют и углубляют ранее полученные нами данные о его нефрозащитном действии. На их основании, по результатам рутинных лабораторных исследований плазмы и мочи, можно прогнозировать характер и степень выраженности морфологических проявлений сулемовой нефропатии и нефрозащитное действие тауцина.

Ключевые слова: крысы; сулемовая нефропатия; комбинация таурина с цинка диаспаратом; нефрозащитное действие.

Abstract.

Objectives. To carry out the correlation analysis of interrelations between morphological, histochemical and biochemical indicators of nephrotoxicity in rats with sublimate nephropathy without treatment and receiving taucin.

Experiments were made on 24 not purebred male rats weighing 200-250 g which were divided into 3 groups (n=8). The first group was the control one; the second – experiment 1 (animals receiving sublimate, intraperitoneally in the dose of 0.1 mg/kg/day); the third – experiment 2 (animals receiving sublimate, intraperitoneally in the dose of 0.1 mg/kg/day and a combination of taurine with zinc diaspertate (taucin) intragastrically – in the dose of 500 mg/kg/day).

The analysis of correlation interrelations in rats with sublimate nephropathy demonstrates that sharp increase in plasma and synchronous decrease in the urine of marker indicators of nephropathy (content of urea and creatinine, clearance of the latter) substantially are associated with the damage of mitochondria of epithelial cells of proximal convoluted tubules of cortical nephrons (PCT CN), the extent of “wrinkling” of the kidney body and the severity of intratubular

hydronephrosis. Under the influence of taucin the nature of interrelations changes not unambiguously. Their greater part disappears and the new ones that were absent appear. The set of these changes demonstrates its nephroprotective action caused to a greater extent by the dominating component – taurine and strengthened with zinc diaspertate. These results supplement and deepen the data on its nephroprotective action which were earlier obtained by us. On their basis, according to the results of routine laboratory investigations of plasma and urine, it is possible to predict the character and severity degree of morphological manifestations of subacute nephropathy and nephroprotective action of taucin.

Key words: rats, subacute nephropathy, a combination of taurine with zinc diaspertate, nephroprotective action.

Ранее нами установлено, что тауцин (комбинация таурина с цинка диаспартатом) в г/мольном соотношении 20:1 (соответственно 2,5 г : 0,35 г) в суммарной дозе компонентов 500 мг/кг обладает нефрозащитным действием у крыс с сулемовой нефропатией. Об этом свидетельствуют результаты морфологических (световая и электронная микроскопия почек), гистохимических (активность ключевых ферментов метаболизма в нефронах) и биохимических (маркерные показатели нефротоксичности в плазме и моче) исследований [1, 2].

В настоящем исследовании проведен корреляционный анализ взаимосвязей между вышеуказанными показателями.

Материал и методы

Эксперимент проведен на 24 беспородных крысах-самцах массой 200-250 г, разделенных на 3 группы (n=8). Первая группа – контроль, животные получали эквивалентное количество физиологического раствора внутривентрально и слизь крахмала внутривентрально (14 дней). Вторая – опыт 1, животные получали сулему, которую вводили внутривентрально в дозе 0,1 мг/кг/день и слизь крахмала – внутривентрально (14 дней). Третья – опыт 2, животные получали сулему, которую вводили внутривентрально в дозе 0,1 мг/кг/день и комбинацию таурина с цинка диаспартатом (тауцин) на слизи крахмала в дозе компонентов 500 мг/кг/день – внутривентрально (14 дней). После последнего введения веществ животных помещали в клетки для сбора мочи в течение 24 ч. Декапитацию животных проводили через 24 ч после последнего введения исследуемых соединений. Собирали кровь и получали плазму, извлекали левую почку. Опыты проведены с учетом «Правил проведения работы с использованием экспериментальных животных», получено разрешение комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета.

Проводили морфологические и морфометрические исследования полученных гистологических препаратов почек, которые окрашивали гематоксилином и эозином [3]. В микропрепаратах почек измеряли внутренний диаметр проксимальных извитых канальцев (ПИК) корковых нефронов (КН), высоту эпителиоцитов в них, объем полости капсулы почечного тельца КН, подсчитывали количество ПИК КН с деструкцией апикальных отделов эпителия. Для этого использовали компьютерный анализатор изображений «Bioscan NT 2.0» при увеличении микроскопа в 20 раз и цифровой видеокамеры Panasonic Colour CCTV Camera WV – в 7 раз. Иллюстративный материал получали с помощью микроскопа Axioscop 2 plus со встроенной видеокамерой и программы Image Warp.

Проводили электронно-микроскопическое исследование полученных гистологических препаратов почек. Для этого образцы ткани коркового вещества почек фиксировали в растворе четырехоксида осмия на 0.1М буфере Миллони (pH 7,4). Проводили их дегидратацию в спиртах восходящей концентрации и ацетоне. Затем образцы заливали в аралдит [4]. С помощью ультрамикротомы получали блоки, из которых готовили срезы толщиной 400 нм и окрашивали их метиленовым синим. Последние анализировали под световым микроскопом и выбирали однотипные участки корковых нефронов, содержащие почечное тельце и участок ПИК. Полученные ультратонкие срезы контрастировали 2% раствором уранилацетата на 50% метаноле и цитратом свинца по E.S. Reynolds. Их изучали с помощью электронного микроскопа JEM-1011 при увеличениих 4 000-40 000 при ускоряющем напряжении 80 кВт. Для получения иллюстрационного материала использовали комплекс из цифровой камеры Olympus MegaView III и программы iTEM для обработки изображений. В каждой группе животных оценивали не менее 120-150 структур [5]. В электронно-микроскопических препаратах изучали эпителиоциты ПИК КН, в которых подсчи-

тывали общее количество митохондрий, процент деструктивных и делящихся органелл; измеряли длину и толщину ворсинок щеточной каемки эпителиоцитов ПИК КН.

В эпителиоцитах ПИК КН по величине оптической плотности получаемого осадка хромогена определяли активность щелочной и кислой фосфатаз, сукцинатдегидрогеназы. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли по Г.Гомори, для чего кусочки почек фиксировали в ацетоне и заключали в парафин. Для определения активности кислой фосфатазы (КФ) по Г. Гомори и сукцинатдегидрогеназы (СДГ) по N. Nachlas et al. кусочки почек замораживали в жидком азоте и помещали в криостат при температуре -15°C , в срезах толщиной 10 мкм, изготовленных одновременно из материала контрольных и опытных животных, определяли активность ферментов. Для этого использовали микроскоп Axioscop 2 plus, цифровую видеокамеру Leica FC 320 и программу компьютерного анализа изображения Image Warp. Активность ферментов выражали в единицах оптической плотности (ЕД ОП).

Биохимические методы исследований. В плазме определяли содержание мочевины (урезный метод), мочевой кислоты (уриказный метод) и креатинина (метод Илька с пикриновой кислотой). В моче – мочевины, мочевой кислоты, креатинина (см. выше), белка (биуретовый метод). Расчитывали клиренс креатинина (проба Реберга) [6]. Величину суточного диуреза измеряли в миллилитрах/сут/100 г массы крысы. По полученным результатам судили о функциональном состоянии почек.

Полученные данные обрабатывали методами математической статистики. Достоверность межгрупповых различий определяли с помощью непараметрического метода, используя критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Корреляционный анализ проводили по Спирмену. Статистический анализ проведен с использованием пакета программ «Statistica» 6.0.437.0 для Windows.

Результаты

Наибольшее количество корреляционных взаимосвязей, отражающих нефротоксическое действие сулемы и нефрозащитное действие тауцина выявлено для особенностей структуры корковых нефронов (с одной стороны) и биохимических показателей в почке, плазме и моче (с

другой). Статистически значимые взаимосвязи между биохимическими показателями единичны и слабо выражены. Поэтому большинство из них в таблице не приведены.

Особенности структуры корковых нефронов. У крыс с сулемовой нефропатией синхронно со снижением количества митохондрий в эпителиоцитах ПИК КН снижается клиренс креатинина, его содержание, а также мочевины и мочевой кислоты в моче. Об этом свидетельствуют положительные коэффициенты корреляции. Противоположные взаимосвязи регистрируются с содержанием мочевины и креатинина в плазме, выраженностью протеинурии и возрастанием суточного диуреза. Следствием резко возросшего процента деструктивных и погибших митохондрий, а также компенсаторной активации их деления явилось снижение в органеллах активности СДГ и содержания креатинина в моче. Это подтверждается отрицательной взаимосвязью между показателями. Снижение объема полости капсулы почечного тельца положительно коррелирует со снижением активности КФ в эпителиоцитах ПИК КН, клиренсом креатинина, его содержанием, а также мочевины и мочевой кислоты в моче. Обратные взаимосвязи регистрируются с содержанием мочевины и креатинина в плазме, выраженностью протеинурии (табл.).

Резко увеличенный внутренний диаметр ПИК КН положительно коррелирует с увеличением содержания мочевины, креатинина в плазме, протеинурией и отрицательно – с активностью КФ в эпителиоцитах ПИК КН, клиренсом креатинина, содержанием его и мочевины в моче (табл.).

Под влиянием тауцина исчезают 54% корреляционных взаимосвязей и появляется 21 новая (табл.). Исчезают корреляции между количеством митохондрий и содержанием мочевины и креатинина в плазме, суточным диурезом. Наиболее выраженные различия проявляются между сниженным процентом деструктивных и делящихся митохондрий с другими показателями нефротоксичности. Для первых не выявляются взаимосвязи с активностью СДГ и появляется положительная (с содержанием мочевины, креатинина в плазме и белка в моче) и отрицательная (с содержанием креатинина и мочевины в моче). Для процента делящихся митохондрий взаимосвязей выявлено меньше. Они исчезают (с активностью СДГ, содержанием креатинина в моче) и появляются (с активностью ЩФ – отрицательная и интенсивностью суточного диуреза – положи-

Таблица – Корреляционные взаимосвязи между показателями нефротоксичности у крыс с нефропатией (сулема, внутривенно, 0,1 мг/кг/день), отдельно и в комбинации с тауцином (в желудок, 500 мг/кг/день), 14 дней

Первая группа показателей	Вторая группа показателей										
	Ферменты в ПИК КН			Плазма			Моча				
	САГ 40/91*	ЩФ 67/95*	КФ 48/72	Мочевина 138/110*	Креатинин 157/110	Клиренс креатинина 75/118*	Креатинин 73/96*	Мочевина 61/85*	Моч. К-та 81/131*	Белок 275/250	Сут.диур. 236/191*
Особенности структуры корковых нефронов											
Количество митохондрий 65/85*	-0,14 +0,60	-0,65 +0,49	-0,31 -0,30	-0,83 +0,54	-0,78 -0,43	+0,73 +0,83	+0,81 +0,71	+0,80 +0,77	+0,83 +0,71	-0,87 -0,89	-0,77 -0,26
Процент деструктивных митохондрий 220/69*	-0,88 +0,43	-0,37 +0,31	-0,48 +0,49	-0,08 +0,89	-0,12 +0,77	-0,16 -0,49	-0,08 -0,71	-0,08 -0,94	-0,10 +0,54	-0,18 +0,71	-0,14 -0,09
Процент делящихся мито- хондрий 315/230	-0,71 +0,26	-0,20 -0,89	-0,09 +0,43	-0,54 -0,14	-0,49 +0,09	-0,45 -0,48	-0,71 +0,09	-0,54 -0,66	-0,36 -0,09	-0,44 +0,42	-0,31 +0,77
Объем полости капсулы поч. тельца 83/133*	+0,12 +0,02	-0,36 +0,12	+0,76 +0,80	-0,76 +0,31	-0,78 -0,52	+0,71 +0,81	+0,76 +0,52	+0,72 +0,64	+0,76 +0,83	-0,78 -0,83	+0,58 -0,12
Внутренний диаметр ПИК 264/138*	+0,12 +0,12	-0,17 +0,01	-0,71 +0,81	+0,81 +0,43	+0,81 -0,64	-0,76 -0,81	-0,81 +0,56	-0,78 +0,80	+0,59 +0,67	+0,81 +0,67	+0,31 +0,05
Высота эпителиоцитов ПИК 90/98*	+0,31 +0,57	-0,26 +0,17	-0,40 +0,19	+0,32 -0,83	+0,32 -0,54	+0,28 -0,55	+0,30 +0,80	+0,32 +0,82	+0,32 +0,33	+0,47 +0,42	+0,12 +0,05
Длина ворсинок щеточной каемки 48/91*	-0,26 -0,32	+0,51 -0,49	+0,68 +0,23	+0,17 -0,30	+0,19 +0,06	+0,21 +0,67	+0,27 +0,81	+0,17 -0,58	+0,15 -0,64	+0,17 -0,81	+0,32 +0,46
Толщина ворсинок щеточ- ной каемки 157/114*	+0,14 -0,10	-0,03 -0,89	-0,20 +0,03	+0,19 +0,39	+0,21 -0,09	+0,17 -0,58	+0,22 -0,94	+0,09 +0,58	+0,17 +0,39	+0,25 +0,58	+0,32 -0,15
Деструкция апикальных отделов эпителия ПИК 414/100*	+0,30 +0,24	-0,37 +0,05	-0,49 +0,29	+0,31 +0,80	+0,31 -0,63	+0,30 +0,01	+0,29 +0,44	+0,31 +0,59	+0,32 +0,10	+0,30 +0,01	+0,32 +0,10
Показатель нефротоксичности в плазме											
Мочевина	-	-	-	-	-	-	+0,54 -0,70	+0,57 -0,88	+0,32 +0,43	+0,46 +0,50	+0,31 +0,02

Примечание:

- 1) Показатели до косой линии – у крыс с сулемовой нефропатией без лечения (в процентах в сравнении с контролем, принятым за 100%); после нее – соответственно у получавших тауцин; * – статистически значимые различия в сравнении с нелечеными крысами. Абсолютные значения показателей приведены в ранее опубликованных статьях.
- 2) Показатели над чертой – у крыс с сулемовой нефропатией без лечения, под чертой – у получавших тауцин. + – обозначена положительная взаимосвязь, - – отрица-
тельная.
- 3) Полужирным шрифтом выделены статистически значимые ($p < 0,05$) различия.

тельная). Нет статистически значимых взаимосвязей между объемом полости капсулы почечного тельца (с содержанием мочевины, креатинина в плазме и моче). Для внутреннего диаметра ПИК КН характер взаимосвязей меняется на противоположный (с активностью КФ и содержанием мочевины в моче) или они исчезают (с содержанием мочевины и креатинина в плазме, креатинина и белка в моче). Регистрируются отсутствующие у нелеченных крыс взаимосвязи между: увеличенной высотой эпителиоцитов (с содержанием мочевины в плазме – отрицательная, а также креатинина и мочевины в моче – положительная); увеличенной длиной ворсинок щеточной каемки (с содержанием креатинина и белка в моче). Положительные взаимосвязи появляются между снижением: деструкции апикальных отделов эпителия (с содержанием мочевины в плазме), толщины базальной мембраны (с выраженностью полиурии), толщины ворсинок щеточной (с содержанием креатинина в моче) (табл.).

Особенности активности ферментов в эпителиоцитах, выстилающих просвет ПИК КН (в таблице не представлены). Взаимосвязи между ними и показателями нефротоксичности в плазме и моче крыс с сулемовой нефропатией не выявляются. У крыс, получавших тауцин, регистрируются обратные взаимосвязи между повышенной активностью ЩФ и суточным диурезом, а также активностью КФ и содержанием креатинина в плазме.

Показатели нефротоксичности в плазме и моче. Под влиянием тауцина появляются отсутствующие у нелеченных крыс взаимосвязи между показателями нефротоксичности в плазме и моче. Так, регистрируется отрицательная взаимосвязь между содержанием мочевины в плазме (с одной стороны) и содержанием мочевины и креатинина в моче (с другой) (табл.), а также содержанием креатинина в плазме и мочевины в моче. Прямая взаимосвязь характерна между клиренсом креатинина и содержанием мочевины в моче (в табл. не представлены).

Обсуждение

Хорошо известно, что нефротоксическое действие сулемы обусловлено ее способностью связываться с SH-группами белков с последующим нарушением их структуры и функции [7].

Нефрозащитное действие тауцина в значительной степени обусловлено доминирую-

щим его компонентом – таурином. Он содержит SH-группу, связывающую сулему [8, 9]. Кроме того, аминокислота обладает антиоксидантным действием [10]. Благодаря этому предотвращается окислительное повреждение мембранных фосфолипидов нефронов. Под влиянием аминокислоты ослабляется ингибирующее действие сулемы на активность сукцинатдегидрогеназы и других ферментов энергетического обмена в митохондриях эпителиоцитов ПИК. Таурин – регулятор внутриклеточного уровня кальция, играющего важную роль в поддержании осмотического давления (поддержание оптимального тургора клеточных мембран), компартментализации оргanelл и оптимального протекания биохимических процессов [11]. Снижение степени повреждения эпителия под его влиянием приводит к уменьшению внутреннего диаметра ПИК КН.

Нефрозащитное действие цинка диаспартата дополняет и усиливает таковое таурина. Оно обусловлено его участием в регуляции процессов метаболизма (кофактор, в частности, ЩФ), детоксицирующим (повышение синтеза металло-тионеина – хелатора сулемы), антиоксидантным (в составе ферментов этой системы) и мембраностабилизирующим действием [12, 13].

Заключение

1. У крыс с сулемовой нефропатией регистрируются корреляционные взаимосвязи между показателями нефротоксичности, особенно выраженные между морфологическими ее проявлениями (патология ПИК КН, особенно на уровне митохондрий, – с одной стороны) и маркерными показателями поражения почек в плазме и моче.

2. Под влиянием тауцина более половины корреляционных взаимосвязей между показателями нефротоксичности сулемы исчезают и появляются отсутствующие, что, в совокупности, свидетельствует о его нефрозащитном действии. В большей степени ослабляются проявления нефропатии по отношению к митохондриям, диаметру ПИК КН, почечному тельцу.

Исследование выполнено в рамках ГНТП РБ «Фармацевтические субстанции и лекарственные средства» (подпрограмма «Аминокислоты») по заданию «Разработать цитопротектор и корректор метаболизма эпителиальных тканей «тауцин» и освоить его производство на СП ООО «Фармлэнд» (2011-2019 гг.).

Литература

1. Коррекция комбинацией таурина с цинка диаспаратом нарушений структуры почек у крыс с сулемовой нефропатией / О. Н. Басалай [и др.] // Токсикол. вестн. – 2015. – № 2. – С. 31–34.
2. Цитопротекторное действие комбинации таурина с цинка диаспаратом у крыс с поражением канальцев нефронов сулемой / О. Н. Басалай [и др.] // Мед. новости. – 2015. – № 6. – С. 73–75.
3. Можейко, Л. А. Классические методы окраски в гистологии / Л. А. Можейко // Методы исследования в гистологии / под ред. С. М. Зиматкина. – Гродно : ГрГМУ, 2010. – С. 23–34.
4. Millonig, G. A. Advantages of a phosphate buffer for osmium tetroxide solutions in fixation / G. A. Millonig // J. Appl. Physics. – 1961. – Vol. 32, N 10. – P. 1637–1643.
5. Пирс, Э. Гистохимия теоретическая и прикладная / Э. Пирс ; под ред. В. В. Португалова. – М. : Изд-во иностр. лит., 1962. – 966 с.
6. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 896 с.
7. Giusto, G. D. Organic anion transporter 5 renal expression and urinary excretion in rats exposed to mercuric chloride: a potential biomarker of mercury-induced nephropathy / G. D. Giusto, A. M. Torres // Arch. Toxicol. – 2010 Oct. – Vol. 84, N 10. – P. 741–749.
8. Антитоксическое влияние таурина / Ц. И. Адамян [и др.] // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2012. – № 2. – С. 39–41.
9. Антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффект таурина / М. А. Огай [и др.] // Вестн. ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация. – 2011. – № 1. – С. 186–191.
10. Bidri, M. Taurine: a particular aminoacid with multiple functions / M. Bidri, P. Choay // Ann. Pharm. Fr. – 2003 Nov. – Vol. 61, N 6. – P. 385–391.
11. Особенности экспрессии металлотioneина в органах крысы при интоксикации цинком и свинцом / В. А. Кутяков [и др.] // Сиб. мед. обозрение. – 2014. – № 2. – С. 29–33.
12. Шейбак, В. М. Биологическая роль цинка и перспективы медицинского применения цинк-содержащих препаратов / В. М. Шейбак, Л. Н. Шейбак. – Гродно : ГрГМУ, 2003. – 84 с.
13. Williams, R. J. Zinc in evolution / R. J. Williams // J. Inorg. Biochem. – 2012 Jun. – Vol. 111. – P. 104–109.

Поступила 14.05.2018 г.

Принята в печать 25.09.2018 г.

References

1. Basalay ON, Mikhal'chuk ECh, Bushma MI, Zimatkin SM. Correction of a combination of taurine with zinc daspartate disorders of kidney structure in rats with sublimate nephropathy. Toksikol Vestn. 2015;(2):31-4. (In Russ.)
2. Basalay ON, Senchuk VV, Kravchuk RI, Bushma MI, Mikhal'chuk ECh, Zimatkin SM, i dr. Cytoprotective effect of combination of taurine with zinc daspartate in rats with lesions of the tubules of the nephron sublimate. Med Novosti. 2015;(6): 73-5. (In Russ.)
3. Mozheyko LA. Classical methods of coloring in histology. V: Zimatkin SM, red. Metody issledovaniia v gistologii. Grodno: GrGMU; 2010. P. 23-34. (In Russ.)
4. Millonig GA. Advantages of a phosphate buffer for osmium tetroxide solutions in fixation. J Appl Physics. 1961;32(1):1637-43.
5. Pirs E, Portugalov VV, red. Histochemistry theoretical and applied. Moscow, RF: Izd-vo inostr lit; 1962. 966 p. (In Russ.)
6. Kamyshnikov VS. Handbook of clinical and biochemical studies and laboratory diagnostics. 3-e izd. Moscow, RF: MEDpress-inform; 2009. 896 p. (In Russ.)
7. Giusto GD, Torres AM. Organic anion transporter 5 renal expression and urinary excretion in rats exposed to mercuric chloride: a potential biomarker of mercury-induced nephropathy. Arch Toxicol. 2010 Oct;84(10):741-9. doi: 10.1007/s00204-010-0541-9.
8. Adamyan TsI, Gevorkyan ES, Voskanyan AV, Minasyan SM. Antitoxic effect of taurine. Patol Fiziologii Eksperim Terapii. 2012;(2):39-41. (In Russ.)
9. Ogay MA, Stepanova EF, Kholodov DB, Nikolaevskiy VA. Antioxidant and membrane stabilizing effect of taurine. Vestn VGU Ser Khimii Biologii Farmatsii. 2011;(1):186-91. (In Russ.)
10. Bidri M, Choay P. Taurine: a particular aminoacid with multiple functions. Ann Pharm Fr. 2003 Nov;61(6):385-91.
11. Kutyakov VA, Shestakova LA, Salmina AB, Chikun VI. Features of metallothionein expression in rat organs during zinc and lead intoxication. Sib Med Obozrenie. 2014;(2):29-33. (In Russ.)
12. Sheybak VM, Sheybak LN. Biological role of zinc and prospects of medical use of zinc-containing preparations. Grodno, RB: GrGMU; 2003. 84 p. (In Russ.)
13. Williams RJ. Zinc in evolution. J Inorg Biochem. 2012 Jun;111:104-9.

Submitted 14.05.2018

Accepted 25.09.2018

Сведения об авторах:

Басалай О.Н. – к.м.н., старший преподаватель кафедры фармакологии им. профессора М.В. Кораблева, Гродненский государственный медицинский университет;

Бушма М.И. – д.м.н., профессор кафедры фармакологии им. профессора М.В. Кораблева, Гродненский государственный медицинский университет;

Борисенок О.А. – к.м.н., доцент кафедры фармакологии им. профессора М.В. Кораблева, Гродненский государственный медицинский университет;

Алиферович В.С. – студент 4-го курса педиатрического факультета, Гродненский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Basalai O. N. – Candidate of Medical Sciences, senior lecturer of the Chair of Pharmacology Named after Professor M.V. Korablev, Grodno State Medical University;

Bushma M. I. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Pharmacology Named after Professor M.V. Korablev, Grodno State Medical University;

Borisenok O. A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pharmacology Named after Professor M.V. Korablev, Grodno State Medical University;

Aliferovich U. S. – the fourth-year pediatric faculty student, Grodno State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230005, г. Гродно, ул. Большая Троицкая, 4, Гродненский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии им. профессора М.В. Кораблева. E-mail: basalai2012@mail.ru – Басалай Ольга Николаевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230005, Grodno, 4 Bolshaya Troitskaya str., Grodno State Medical University, Chair of Pharmacology Named after Professor M.V. Korablev. E-mail: basalai2012@mail.ru – Olga N. Basalai.

ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ И КОНЦЕНТРАЦИИ ОРГАНИЧЕСКИХ ЭКСТРАГЕНТОВ НА ИЗВЛЕЧЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ ИЗ КАЛЕНДУЛЫ ЦВЕТКОВ

ЛУКАШОВ Р.И.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №5. – С. 109-123.

THE INFLUENCE OF NATURE AND CONCENTRATION OF ORGANIC EXTRACTANTS ON FLAVONOIDS EXTRACTION FROM CALENDULA FLOWERS

LUKASHOU R.I.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(5):109-123.

Резюме.

Цель работы – изучить влияние природы и концентрации (объемной доли) органических экстрагентов на извлечение флавоноидов из календулы цветков. Объектом исследования служили календулы цветки промышленной серии.

Материал и методы: высокоэффективная жидкостная хроматография. Перечень используемых в работе органических растворителей приведен ниже. Изучали следующие объемные доли этих растворителей: 20, 40, 60, 80 и 100%. Результаты. В статье представлены результаты изучения экстракции флавоноидов из календулы цветков метанолом, этанолом, пропанолом-1, ацетоном, диметилсульфоксидом и их водными растворами, а также водой, пропанолом-2, бутанолом-1, бутанолом-2, этилацетатом. В полученных извлечениях при помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии обнаружены от одного до восьми флавоноидов, преобладали производные изорамнетина. Экстрагирующая способность абсолютных экстрагентов в отношении флавоноидов календулы цветков уменьшалась в ряду: вода > метанол > диметилсульфоксид > этанол > бутанол-1 > этилацетат > бутанол-2 > ацетон > пропанол-1 > пропанол-2. Экстрагирующая способность пропанола-1 и ацетона уступала их водным растворам. Экстрагирующая способность метанола, этанола и диметилсульфоксида сопоставима с их водными растворами. Диэлектрическая проницаемость, динамическая вязкость, температура кипения, объемные доли экстрагентов в растворах статистически значимо ($p < 0,05$) влияли на площади хроматографических пиков флавоноидов. Наиболее критическим фактором являлась объемная доля этанола в растворе. Для дальнейшего количественного определения флавоноидов в календуле цветках, учитывая значительную экстрагирующую способность и хорошую воспроизводимость результатов количественного определения, рекомендовано использовать 60% ацетон. Заключение. Изучена изменчивость качественного и количественного состава извлечений из календулы цветков при экстракции различными экстрагентами.

Ключевые слова: календулы цветки, флавоноиды, органические экстрагенты и их объемные доли, 60% ацетон.

Abstract.

Objectives. To study the influence of nature and concentration (volume proportions) of organic extractants on the extraction of flavonoids from calendula flowers.

Material and methods. The object of the study was calendula flowers of the industrial series. The method used in the investigation was high-performance liquid chromatography. The list of organic solvents used in the work is given below. The following volume proportions of these solvents were studied: 20, 40, 60, 80 and 100%.

Results. The results of the study of flavonoids extraction from calendula flowers with the use of methanol, ethanol, propanol-1, acetone, dimethylsulfoxide and their aqueous solutions, as well as water, propanol-2, butanol-1, butanol-2, ethyl acetate are presented in this article. From one to eight flavonoids were detected in the prepared extracts by the method

of high-performance liquid chromatography, isoramnetin derivatives predominated. The extracting ability of absolute extractants with regard to flavonoids of calendula flowers decreased in the series: water> methanol> dimethylsulfoxide> ethanol> butanol-1> ethyl acetate> butanol-2> acetone> propanol-1> propanol-2. The extracting ability of propanol-1 and acetone was lower compared with that of their aqueous solutions. The extracting ability of methanol, ethanol and dimethylsulfoxide was comparable with that of their aqueous solutions. Dielectric permeability, dynamic viscosity, boiling point, volume proportions of extractants in solutions statistically significantly ($p<0,05$) influenced the area of chromatographic peaks of flavonoids. The most critical factor was the volume proportion of ethanol in the solution. It is recommended to use 60% acetone for further quantitative determination of flavonoids in calendula flowers taking into account the significant extractive capacity and good reproducibility of the quantitative determination results.

Conclusions. The variability of qualitative and quantitative composition of extracts from calendula flowers was studied during extraction by means of various extractants.

Key words: *calendula flowers, flavonoids, organic extractants and their volume proportions, 60% acetone.*

Календула лекарственная – однолетнее растение семейства астровые (*Asteraceae* Dumort.), широко используемое в современной медицине как источник получения лекарственных средств (ЛС) для наружного применения [1]. На современном фармацевтическом рынке Республики Беларусь представлены следующие ЛС и биологически активные добавки к пище на основе календулы цветков.

Мазь для наружного применения «Календула» в тубах по 25 г (ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов»). Код по анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ): D03AX – прочие ЛС, способствующие заживлению ран. Оказывает местное противовоспалительное и антисептическое действие. Применяют в терапии ожогов первой степени, небольших поверхностных ран.

Календулы настойка 1 к 10 содержит не менее 65% этанола по 30 и 50 мл во флаконе или в полимерных бутылках с полиэтиленовой пробкой-капельницей и навинчивающейся пластмассовой крышкой (ООО «Тернофарм»; ООО «Житомирская фармацевтическая фабрика»; СОАО «Ферейн»; ЗАО «Брынциалов-А»/Научно-производственное унитарное предприятие «Диалек»; ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов»; ЗАО «БелАсептика»). Код по АТХ: R02AA – препараты для лечения заболеваний горла. Антисептики. Оказывает антисептическое, противовоспалительное, ранозаживляющее действие. В форме полосканий применяют для комплексной терапии воспалительных заболеваний рта (стоматит, гингивит, пародонтит) и горла (тонзиллит), легких воспалительных процессов кожи и небольших поверхностных ран.

Ноготков (календулы) цветки – измельченное сырье 40 г в бумажном пакете в пачке или

крупный порошок по 1,2 г или 1,5 г в фильтр-пакетах № 20 в пачке (ООО «Падис`С», ООО «Фармгрупп»), измельченное или цельное сырье 50 г и 100 г в бумажном пакете в пачке (ООО «Калина», ЗАО «Парафарм», ООО «НПК Биотест», КСУП «Совхоз «Большое Можейково»). Применяют в форме водных извлечений по показаниям, аналогичным настое.

Календула П – таблетки 250 мг № 100 (ООО «Парафарм»). Дополнительный источник витамина С и флавоноидов.

Календула Фиточай – измельченное сырье по 1,2 г в фильтр-пакетах № 20 в пачке (ООО «Витро Лайф») [2, 3].

Противовоспалительное, ранозаживляющее и антисептическое действие водных и этанольных извлечений из календулы цветков связывают с содержащимися в них флавоноидами, фенольными кислотами, сапонинами и каротиноидами [1].

В цветках календулы лекарственной содержится больше флавоноидов (4,4%), чем в листьях (0,45%) и семенах (0,11%) [4]. Среди флавоноидов календулы цветков выделяют две большие группы: производные изорамнетина и кверцетина. Среди производных изорамнетина преобладают тифанеозид и нарциссин, среди производных кверцетина – мангаслин и календофлавобиозид.

Стандартизацию календулы цветков проводят по суммарному содержанию флавоноидов двумя способами. Первый способ изложен в Европейской [5], Британской [6], Украинской [7] фармакопеех и Государственной фармакопее Республики Беларусь (ГФ РБ) (первая методика) [8] и заключается в экстракции флавоноидов ацетоном с одновременным гидролизом гликозидов в присутствии *хлористоводородной кислоты Р* и *гексаметилентетрамина Р*. Из ацетоновых

вытяжек агликоны извлекают этилацетатом в присутствии воды *P* и фильтруют через *натрия сульфат безводный P*. Пересчет ведут на гиперозид (не менее 0,4%). Второй способ представлен в фармакопейной статье Российской Федерации [9] и ГФ РБ (вторая методика) [8] и заключается в экстракции флавоноидов водно-этанольными растворами. Пересчет ведут на рутин (не менее 1% или 0,6% соответственно). В обоих способах проводят реакцию флавоноидов с *алюминия хлоридом P* в *спирте P* с добавлением *раствора уксусной кислоты P*.

Авторы статьи [10] критически относятся к спектрофотометрическому определению флавоноидов календулы цветков, т.к. фенольные кислоты и другие соединения, содержащиеся в извлечениях, полученных из данного сырья, вносят вклад в светопоглощение испытуемых растворов, что приводит к завышенным результатам количественного определения флавоноидов. В ряде спектрофотометрических методик для устранения влияния фенольных кислот добавляют *уксусную кислоту P*, которая разрушает комплекс между фенольными кислотами и *алюминия хлоридом P*, и определение проводят против испытуемого раствора без добавления *алюминия хлорида P* [5-8]. Однако в этом случае анализ флавоноидов затруднителен, т.к. отсутствуют данные об удельном показателе поглощения стандартного образца нарциссина, который можно считать аналитическим маркером календулы цветков, с необходимой чистотой и установленным происхождением.

Для анализа фенольных соединений календулы цветков и ЛС на их основе предложена методика, сочетающая сорбцию фенольных соединений на полиамиде с последующим элюированием с него флавоноидов 96% этанолом и фенольных кислот раствором аммиака, и спектрофотометрический анализ полученных элюатов. В подобных методиках не учитывают поправку на неполное элюирование веществ с сорбента и их частичное связывание с ним [10].

Кащенко Н.И. и соавторы [11, 12] указывают на перспективность применения метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для количественного определения флавоноидов календулы цветков. Трудность в использовании ВЭЖХ в данном случае заключается в необходимости использования дорогостоящих и труднодоступных стандартных образцов флавоноидов календулы (нарциссин, тифанеозид).

Нерешенной остается проблема пересчета суммарного содержания (массовой доли) на один флавоноид. Как правило, выбирают аналитический маркер, который содержится в сырье в значительном количестве или присутствует в нем как специфическое соединение, характерное только для этого вида сырья, или фармакологический (терапевтический) маркер, с которым связывают фармакологический (терапевтический) эффект. Для календулы цветков аналитическим маркером может служить нарциссин, однако в подавляющем большинстве методик пересчет ведут на гиперозид или рутин. Пересчет на гиперозид проводят в извлечениях после проведения гидролиза, в результате которого в них содержатся агликоны. Удельные показатели поглощения агликонов значительно отличаются от гликозидов (например, кверцетина от гиперозида). Использование в пересчетах рутина как более доступной замены нарциссину обосновано недостаточно, т.к. не приводятся сведения о степени близости удельных показателей поглощения рутина и нарциссина. Имеет место только указание на то, что их спектры поглощения близки друг другу [13-15] и результаты пересчета на нарциссин и рутин суммарного содержания флавоноидов сопоставимы при их спектрофотометрическом определении [10].

На наш взгляд, стандартизацию календулы цветков следует проводить по нативному комплексу флавоноидов, который должен незначительно изменяться при проведении экстракции. Поэтому стадии гидролиза и сорбции в таком случае должны отсутствовать, и остается немаловажным полнота экстракции и минимизация деструкции флавоноидов. В работе [16] предложено ввести коэффициенты пересчета на неполноту экстракции, что недопустимо в виду отсутствия сведений о составе таких извлечений. В частности, о составе и содержании в извлечениях, полученных при неполной экстракции, флавоноидов (в т.ч. минорных), обладающих фармакологическим действием.

Одним из факторов достижения полноты экстракции является правильный подбор экстрагента и его доли в водном растворе. В фармакопейных методиках в качестве экстрагентов для флавоноидов из календулы цветков применяют ацетон и водно-этанольные растворы. В литературных источниках приводятся также сведения об использовании других растворителей для извлечения флавоноидов из календулы цветков. В

русскоязычной литературе, как правило, экстракция проводится водно-этанольными растворами, в англоязычной – водно-метанольными.

Извлечение, полученное путем ультразвуковой экстракции 60% этанолом, с последующим анализом после стадии сорбции содержит от 9,8 до 25,4 мг/г флавоноидов и от 0,70 до 5,95 мг/г фенилпропаноидов [10].

Содержание флавоноидов, определенное методом ВЭЖХ, составляет от 10,52 до 46,87 мг/г и фенилпропаноидов – от 4,93 до 33,47 мг/г. Содержания индивидуальных компонентов составляют: 3-О-кофеилхинная (3,32 мг/г), кофейная (0,92 мг/г), 3,5-ди-О-кофеилхинная (1,16 мг/г), 1,5-ди-О-кофеилхинная (3,03 мг/г), 4,5-ди-О-кофеилхинная (1,02 мг/г) кислоты; производные изорамнетина: тифанеозид (42,46 мг/г), календофлавозид (6,43 мг/г), нарциссин (12,92 мг/г), изорамнетин-3-О-глюкозид (1,79 мг/г), календофлазид (0,33 мг/г) и изорамнетин-3-О-(6''-ацетил)-глюкозид (1,86 мг/г); производные кверцетина: мангаслин (12,62 мг/г), календофлавобиозид (10,12 мг/г), рутин (2,26 мг/г), изокверцитрин (0,66 мг/г), кверцетин-3-О-(2''-рамнозил)-рамнозид (0,60 мг/г) и кверцетин-3-О-(6''-ацетил)-глюкозид (0,49 мг/г) [12].

Водные извлечения содержат от 211,7 до 274,5 мкг/мл суммы фенилпропаноидов и от 446,3 до 580 мкг/мл суммы флавоноидов, из которых на производные изорамнетина приходится от 382,7 до 465 мкг/мл и на производные кверцетина – от 63,6 до 115,1 мкг/мл [11].

Содержание нарциссина в этанольных извлечениях при определении методом ВЭЖХ составляет от 0,57% до 0,72%, рутин – 0,21%, изокверцитрин – 0,06% и кверцетин – 0,04% [15].

Содержание флавоноидов при экстракции 70% этанолом в течение 10 мин при соотношении сырья и экстрагента 1 к 100 при нагревании на кипящей водяной бане с учетом поправки на неполноту экстракции составляет в среднем 1,73% [16].

Содержание флавоноидов при двукратной экстракции 70% этанолом при соотношении сырья и экстрагента 1 к 50 и времени экстракции – 60 мин составляет в среднем 1,53% [17].

Содержание флавоноидов в извлечении, полученном при экстракции в ультразвуковом поле из навески 0,1 г 2,0 мл 70% этанола в течение 10 мин при 60°C, составляет 1,1% [18].

Содержание суммы фенольных соединений и суммы флавоноидов в извлечении, полученном при экстракции 70% метанолом, составляет 15,1 и

5,1 мг/кг соответственно. После концентрирования извлечения путем упаривания получают фракции обработкой этилацетатом, петролейным эфиром, хлороформом и бутанолом. Рутин обнаружен в этилацетатной, бутанольной и водной фракциях. Этилацетатная фракция содержит кумаровую, кофейную и хлорогеновую кислоты, водная – только хлорогеновую. Хлороформная и петролейная фракции не содержат фенольных соединений. Изорамнетин и нарциссин обнаружены в метанольной, этилацетатной, бутанольной и водной фракциях. В следующем ряду уменьшается антиоксидантная активность: этилацетат>н-бута-нол>метанол>вода>хлороформ>петролейный эфир [19].

Содержание фенольных соединений в извлечении, полученном при экстракции 70% метанолом при комнатной температуре, составляет 109,27 мг/г. Содержание галловой кислоты – 10,15 мг/г, изокверцитрин – 12,31 мг/г, рутин – 34,33 мг/г и изорамнетин-3-глюкозида – 8,86 мг/г [20].

Извлечение, полученное при экстракции 50% метанолом при 40°C, содержит гликозиды изорамнетина от 0,62% до 1,73% (изорамнетин-3-рамнозилрутинозид (от 0,37% до 0,83%); нарциссин (от 0,29% до 0,83%); изорамнетин-3-глюкозид (от 0,01% до 0,03%)) [21].

Наибольшее содержание фенольных соединений (около 150 мг/мл), в т.ч. флавоноидов (около 100 мг/мл), приходится на экстракцию 80% метанолом и 96% этанолом (в сравнение со 100% пропанолом-1 и 60% этанолом). Эти же извлечения проявляют максимальный антиоксидантный эффект [22].

Водно-этанольными и водно-метанольными растворами экстрагируется различное количество флавоноидов из календулы цветков. Полученные извлечения обладают различной антирадикальной активностью. Отсутствие систематизированных данных о влиянии природы и объемной доли экстрагентов на извлечение флавоноидов из календулы цветков обуславливает целесообразность проводимого исследования.

Целью настоящей статьи является изучение влияния природы и концентрации (объемной доли) органических экстрагентов на извлечение флавоноидов из календулы цветков.

Материал и методы

Объектом исследования служили календулы цветки производства ООО «ПАДИС'С» (серия 47340316).

Для изучения выбраны следующие экстрагенты: метанол (ч.д.а.), этанол (ч.д.а.), пропанол-1 (ч.д.а.), ацетон (ч.д.а.), диметилсульфоксид (ч.д.а.) и их водные растворы с объемными долями 20, 40, 60 и 80%, вода *P*, бутанол-1 (ч.д.а.), пропанол-2 (х.ч.), бутанол-2 (х.ч.) и этилацетат (ч.д.а.). Данные экстрагенты отличались по полярности, вязкости, летучести, химическому строению и способности к отрыву протона. Для характеристики летучести использовали температуру кипения (°C): диметилсульфоксид – 189; бутанол-1 – 117,7; бутанол-2 – 100; вода – 100; пропанол-1 – 97; пропанол-2 – 82,4; этанол – 78,4; этилацетат – 77,1; метанол – 64,7 и ацетон – 56 [23].

Идентификацию и количественное определение флавоноидов в извлечениях, полученных из календулы цветков, проводили с помощью ВЭЖХ.

Извлечения, полученные при экстракции различными объемными долями органических растворителей, анализировали на жидкостном хроматографе Agilent 1260 в комплекте с системой подачи и дегазации на четыре растворителя G5611A, диодно-матричным детектором G1315D, термостатом колонок G1316C, устройством для автоматического ввода образцов (автосэмплер) G5667A. Сбор данных, обработка хроматограмм и спектров поглощения осуществлялись с помощью программы Agilent OpenLAB.

Хроматографическое определение проводили в условиях, описанных в работе [24], а также воспроизводили условия, рекомендованные статьями [11, 12, 15].

Идентификацию флавоноидов осуществляли путем сопоставления коэффициентов удерживания и спектров поглощения веществ в исследуемых извлечениях со стандартными образцами флавоноидов; базой, которая включала хроматографические и спектральные характеристики 27 флавоноидных соединений: агликонов, моно- и дигликозидов [25], и литературными данными [11, 12, 15, 26, 27].

Параллельно с получением исследуемых извлечений готовили для инъектирования растворы стандартных образцов гиперозида, рутина и изокверцитрина.

Концентрации рутина и изокверцитрина в мкг/мл рассчитывали с помощью метода внешнего стандарта. Относительное содержание индивидуальных флавоноидов определяли методом внутренней нормализации. С учетом поправки на

массу навески календулы цветков пересчитывали площади хроматографических пиков тифанеозида, нарциссина и суммарную площадь хроматографических пиков, принадлежащих флавоноидам.

Статистическую обработку проводили при помощи компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007 (пакет «Анализ данных») и Statistica Advanced 10.0. Каждое испытание повторяли три раза ($n=3$; $P=0,95$). Результаты представляли в виде: $\bar{X} \pm \Delta_{\bar{x}}$, где \bar{X} – среднее значение выборки; $\Delta_{\bar{x}}$ – полуширина доверительного интервала средней величины.

Для оценки статистической значимости влияния природы и объемной доли используемых экстрагентов на извлечение флавоноидов из календулы цветков применяли дисперсионный анализ. Значения статистически значимо различались при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В таблицах 1-6 представлены относительные содержания, площади хроматографических пиков и концентрации флавоноидов в извлечениях, полученных из календулы цветков при экстракции изучаемыми экстрагентами и их водными растворами.

Из таблицы 1 видно, что максимальное суммарное значение площадей хроматографических пиков флавоноидов приходилось на экстракцию 20% метанолом. Дальнейшее увеличение объемной доли метанола в диапазоне: от 40% до 80% приводило к снижению суммарного значения. При росте объемной доли метанола от 80% до 100% наблюдали увеличение суммарного значения на 7,3% (отн.). Максимальную площадь хроматографического пика нарциссина наблюдали при экстракции 20% метанолом. При росте объемной доли метанола от 20% к 40% данное значение для нарциссина снижалось на 20% (отн.). Плато максимальной экстракции тифанеозида приходилось на 20% и 40% метанол. При росте объемной доли метанола от 40% к 60% площадь хроматографического пика тифанеозида снижалась на 27% (отн.). Максимальная концентрация изокверцитрина экстрагировалась 20% и 40% метанолом, рутина – 100% метанолом.

В полученных извлечениях обнаружены пять флавоноидов, относительное содержание которых изменялось не более чем $\pm 6\%$ при разных объемных долях метанола. Максимум зна-

Таблица 1 – Зависимость относительного содержания, площадей хроматографических пиков и концентрации флавоноидов в извлечениях, полученных из календулы цветков, от объемной доли метанола

Название флавоноида	Объемная доля метанола, %				
	20	40	60	80	100
Относительное содержание, %					
Тифанеозид	40±2	42±2	40±2	45±2	40±2
Рутин	1,4±0,3	1,5±0,2	1,6±0,2	1,5±0,2	4,4±0,3
Изокверцитрин	13±1	15±1	15±1	14±1	15±1
Нарциссин	41±2	37±1	37±1	35 ±1	37 ±2
Изорамнетин-3-глюкозид	4,8±0,3	5,2±0,5	6,2±0,5	4,2±0,5	4,6±0,4
Площадь хроматографического пика					
Тифанеозид	2376±15	2326±20	1829±10	1725±12	1625±19
Нарциссин	2415±16	2006±14	1706±23	1314±45	1525±43
Сумма	5949±35	5510±45	4602±46	3803±23	4117±29
Концентрация, мкг/мл					
Рутин	11±1	11±1	10±1	8±1	24±1
Изокверцитрин	31±1	34±1	30±2	23±1	25±1

Таблица 2 – Зависимость относительного содержания, площадей хроматографических пиков и концентрации флавоноидов в извлечениях, полученных из календулы цветков, от объемной доли этанола

Название флавоноида	Объемная доля этанола, %					
	0	20	40	60	80	96
Относительное содержание, %						
Тифанеозид	25±1	28±2	26±1	27±2	28±2	28±1
Мангаслин	11±1	13±1	12±1	12±1	12±1	12±1
Рутин	0,6±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1
Флавоноид (1)	1,8±0,2	2,0±0,2	2,1±0,5	2,0±0,2	2,0±0,2	2,0±0,2
Изокверцитрин	11±1	12±1	11±1	11±2	13±1	11±1
Флавоноид (2)	1,8±0,2	1,7±0,3	7,8±0,3	1,7±0,6	2,0±0,2	1,5±0,1
Нарциссин	35±2	39±1	38±2	37±2	38±2	40±2
Изорамнетин-3-глюкозид	14±2	4,4±0,4	3,2±0,5	8,5±0,6	4,5±0,7	4,3±0,3
Площадь хроматографического пика						
Тифанеозид	1052±6	926±12	909±24	1038±32	963±10	972±16
Нарциссин	1464±10	1268±12	1316±11	1429±22	1334±14	1382±10
Сумма	4450±23	3285±23	3482±43	3864±43	3480±14	3462±23
Концентрация, мкг/мл						
Рутин	3,3±0,2	2,7±0,1	2,9±0,5	3,3±0,3	2,8±0,2	2,7±0,2
Изокверцитрин	20±1	16±1	16±1	19±1	18±1	16±1

чения суммы флавоноидов при экстракции 20% метанолом связан с более высоким относительным содержанием нарциссина по сравнению с экстракцией 40% метанолом.

Характер экстракции суммы флавоноидов в зависимости от объемной доли метанола опре-

делялся тифанеозидом и нарциссином.

Массовая доля суммы флавоноидов в пересчете на рутин при экстракции 60% метанолом составила в среднем 3,0%, что превышает аналогичный параметр, определенный в работах [19-21]. Массовая доля рутина и изокверцитрина со-

ставила в среднем 0,05% и 0,15% соответственно, что меньше в сравнении с данными работы [20]. Пересчет массовой доли суммы флавоноидов проводили на рутин в виду того, что в работе [10] показано, что между результатами пересчета суммарных содержаний флавоноидов календулы цветков на рутин и на нарциссин отсутствуют существенные отличия и стандартный образец рутин более доступен.

Наличие рутина, изокверцитрина, нарциссина и изорамнетин-3-глюкозида в извлечениях, полученных путем экстракции водно-метанольными растворами, подтверждено в работах [19-21].

Максимальное суммарное значение площадей хроматографических пиков флавоноидов приходилось на экстракцию 60% этанолом. Дальнейшее увеличение объемной доли этанола приводило к снижению суммарного значения. В диапазоне объемных долей этанола от 20% до 60% происходило увеличение суммарного значения. Наибольшие площади хроматографических пиков тифанеозида и нарциссина наблюдали при экстракции 60% этанолом. Максимальная концентрация изокверцитрина приходилась на экстракцию 60% и 80% этанолом. Концентрация рутина практически не зависела от объемной доли этанола. Максимум значения суммы флавоноидов также связан с большим относительным содержанием изорамнетин-3-глюкозида в извлечении, полученном при экстракции 60% этанолом, в сравнении с экстракцией 40% и 80% этанолом. При экстракции 40% этанолом наблюдали максимальное относительное содержание флавоноида 2. Относительное содержание остальных флавоноидов изменялось не более чем на $\pm 3\%$ при разных объемных долях этанола.

Флавоноидный состав водного и этанольных извлечений схож и включал восемь соединений. При этом вода *P* извлекала на 16% (отн.) больше суммы флавоноидов, чем 60% этанол, что объяснялось большим относительным содержанием изорамнетин-3-глюкозида в водном извлечении в сравнении с извлечением, полученным при экстракции 60% этанолом.

Характер экстракции суммы флавоноидов в зависимости от объемной доли этанола преимущественно определялся нарциссином.

При пересчете на рутин массовая доля суммы флавоноидов при экстракции 60% этанолом составила в среднем 2,6%, что сопоставимо с результатами, полученными Кащенко Н.И. и соавторами с помощью спектрофотометрического

анализа с предварительной стадией сорбции и метода ВЭЖХ [10]. При экстракции 70% этанолом массовая доля суммы флавоноидов, установленная спектрофотометрическим методом по реакции с *алюминия хлоридом P*, с учетом неполной экстракции, оптимальных условий экстракции водно-этанольными смесями и экстракции в ультразвуковом поле [16-18] занижена в сравнении с аналогичными значениями, полученными нами. Массовая доля рутина и изокверцитрина составила в среднем 0,02% и 0,08% соответственно, что меньше, чем определенная в работе [15] при помощи метода ВЭЖХ. Концентрация флавоноидов в водном извлечении составила 593 мкг/мл, что сопоставимо с данными статьи [11].

Наличие идентифицированных флавоноидов в извлечениях, полученных путем экстракции *водой P* и водно-этанольными растворами, подтверждено в работах [11, 12].

Полученные в нашей работе значения массовых долей флавоноидов при экстракции водно-метанольными и водно-этанольными смесями из календулы цветков сопоставимы либо больше, чем приведенные в научной литературе. Это можно объяснить использованием разных сортов календулы лекарственной для проведения исследований и тем, что литературные методики использовали условия экстракции, которые не обеспечивали ее полноту (в частности, ультразвуковую экстракцию, нагревание в течение непродолжительного времени, при комнатной температуре, 40 и 60°C).

Из таблицы 3 видно, что максимальное суммарное значение площадей хроматографических пиков флавоноидов приходилось на экстракцию 20% пропанолом-1 (первый максимум экстракции). Второй максимум экстракции, который статистически значимо меньше на 43% (отн.) ($p=0,04$ по *t*-критерию Стьюдента) по сравнению с первым, наблюдали при объемной доле пропанола-1 80%. Максимальная площадь хроматографического пика тифанеозида приходилась на экстракцию 20% и 80% пропанолом-1, нарциссина и изокверцитрина – 20% пропанолом-1, рутин – 60% пропанолом-1.

Наиболее разнообразным по флавоноидному составу оказалось извлечение, полученное путем экстракции 20% пропанолом-1 и включавшее в себя восемь соединений. Остальные извлечения содержали от двух до шести флавоноидов. Мангаслин, рутин, изокверцитрин и флавоноид 4 отсутствовали в извлечении, полученном при

Таблица 3 – Зависимость относительного содержания, площадей хроматографических пиков и концентрации флавоноидов в извлечениях, полученных из календулы цветков, от объемной доли пропанола-1

Название флавоноида	Объемная доля пропанола-1, %				
	20	40	60	80	100
Относительное содержание, %					
Тифанеозид	43±2	38±2	53±2	54±2	58±3
Мангаслин	1,4±0,1	0,4±0,1	5,3±0,3	-	-
Рутин	12±1	13±1	6,7±0,5	-	-
Изокверцитрин	1,5±0,1	-	2,6±0,2	-	-
Нарциссин	34±1	42±2	28±1	45±1	42±4
Флавоноид 3	2,8±0,3	-	2,2±0,3	0,2±0,1	-
Флавоноид 4	0,7±0,1	-	-	-	-
Изорамнетин-3-глюкозид	5,4±0,5	6,5±0,4	2,5±0,3	1,0±0,2	-
Площадь хроматографического пика					
Тифанеозид	2859±33	1684±23	1319±25	2511±10	54±8
Нарциссин	2256±16	1837±18	700±18	940±12	39±8
Сумма	6715±45	4396±56	2487±34	4688±45	92±7
Концентрация, мкг/мл					
Рутин	13±1	2,1±0,1	17±1	-	-
Изокверцитрин	34±2	24±2	6,6±1,1	-	-

экстракции 80% пропанолом-1, по сравнению с экстракцией 20% пропанолом-1, что обуславливало более низкое значение суммы флавоноидов во втором максимуме экстракции.

Характер экстракции суммы флавоноидов в зависимости от объемной доли пропанола-1 преимущественно определялся тифанеозидом.

Максимальные площади хроматографических пиков тифанеозида, нарциссина и изокверцитрина (в отличие от рутина) наблюдались при практически одинаковых объемных долях метанола, этанола и пропанола-1. Метанол, этанол и пропанол-1 селективно экстрагировали тифанеозид, нарциссин, рутин и изокверцитрин, суммарное относительное содержание которых составило 95%, 80% и 100% соответственно, по сравнению с водой (71%), которая извлекала большее относительное содержание изорамнетин-3-глюкозида (14%).

Из таблицы 4 видно, что максимальное суммарное значение площадей хроматографических пиков флавоноидов приходилось на экстракцию 60% ацетоном (первый максимум экстракции). Дальнейшее увеличение объемной доли этого экстрагента приводило к снижению суммарного значения. Второй максимум экстракции, который на 11% (отн.) меньше по сравнению с пер-

вым, наблюдали при объемной доле ацетона 20%. Значения суммы флавоноидов в первом и втором максимумах экстракции статистически значимо не отличались ($p=0,42$ по t-критерию Стьюдента). Максимальная площадь хроматографического пика тифанеозида приходилась на экстракцию 20% и 60% ацетоном, нарциссина – 60% ацетоном, рутина и изокверцитрина – 20% ацетоном.

Полученные извлечения содержали от трех до пяти флавоноидов. Наиболее разнообразными по флавоноидному составу оказались извлечения, полученные при экстракции 20% и 40% ацетоном. Отсутствие значимых отличий между максимумами экстракции 20% и 60% ацетоном обусловлено разнородным характером экстракции нарциссина (60% ацетон) и рутина с изокверцитрином (20% ацетон), а также практически одинаковыми площадями хроматографических пиков тифанеозида в извлечениях, полученных при экстракции 20% и 60% ацетоном.

Характер экстракции суммы флавоноидов в зависимости от объемной доли ацетона преимущественно определялся тифанеозидом.

ГФ РБ (первая методика), Европейская, Британская и Украинская фармакопеи рекомендуют для экстракции флавоноидов из календулы цветков и одновременного гидролиза гликозидов

использовать 100% ацетон с добавлением хлористоводородной кислоты *P* и гексаметилентетрамина *P*. Однако из таблицы 4 видно, что 100% ацетон извлекал в 42 раза меньше флавоноидов, чем 60% ацетон, что указывало на отсутствие полноты извлечения флавоноидов из данного сырья фармакопейным экстрагентом – 100% ацетоном.

Из таблиц 3 и 4 видно, что относительное содержание флавоноидов значительно изменялось в зависимости от объемных долей пропанола-1 и ацетона.

Из таблицы 5 видно, что максимальное суммарное значение площадей хроматографических пиков флавоноидов приходилось на экстракцию

Таблица 4 – Зависимость относительного содержания, площадей хроматографических пиков и концентрации флавоноидов в извлечениях, полученных из календулы цветков, от объемной доли ацетона

Название флавоноида	Объемная доля ацетона, %				
	20	40	60	80	100
Относительное содержание, %					
Тифанеозид	46±2	44±2	40±2	49±2	37±2
Рутин	16±1	16±2	12±1	13±1	6,5±0,7
Изокверцитрин	1,1±0,1	0,7±0,1	-	-	-
Нарциссин	31±2	34±2	42±2	33±1	57±2
Изорамнетин-3-глюкозид	6,1±0,5	5,6±0,7	5,6±0,6	5,5±1,2	-
Площадь хроматографического пика					
Тифанеозид	2657±34	2276±23	2627±34	2033±22	49±7
Нарциссин	1769±44	1775±26	2713±38	1372±26	90±10
Сумма	5763±45	5199±67	6498±65	4178±25	155±11
Концентрация, мкг/мл					
Рутин	122±3	109±3	106±3	73±3	-
Изокверцитрин	2,6±0,1	1,6±0,2	-	-	-

Таблица 5 – Зависимость относительного содержания, площадей хроматографических пиков и концентрации флавоноидов в извлечениях, полученных из календулы цветков, от объемной доли диметилсульфоксида

Название флавоноида	Объемная доля диметилсульфоксида, %				
	20	40	60	80	100
Относительное содержание, %					
Тифанеозид	41±2	42±2	42±2	42±2	27±2
Мангаслин	2,2±0,3	2,3±0,5	2,0±0,1	1,9±0,2	1,6±0,4
Рутин	14±1	14±1	13±1	14±1	15±2
Изокверцитрин	1,1±0,1	1,1±0,1	1,1±0,2	1,2±0,1	1,4±0,2
Нарциссин	35±2	32±2	33±1	33±2	46±2
Флавоноид 3	2,3±0,5	3,2±0,4	3,2±0,4	3,3±0,3	5,3±0,7
Изорамнетин-3-глюкозид	5,0±0,3	5,2±0,6	5,4±0,3	5,3±0,6	4,0±0,5
Площадь хроматографического пика					
Тифанеозид	2656±34	2450±36	2646±56	2311±34	992±16
Нарциссин	2307±34	1913±48	2100±45	1853±23	1703±22
Сумма	6542±56	5900±112	6294±116	5612±67	3703±38
Концентрация, мкг/мл					
Рутин	119±3	112±2	109±3	103±2	74±2
Изокверцитрин	3,1±0,3	2,7±0,3	2,9±0,3	2,9±0,2	2,1±0,3

20% диметилсульфоксидом (первый максимум). Извлечения, полученные при экстракции диметилсульфоксидом в диапазоне объемных долей от 40% до 100%, содержали меньше суммы флавоноидов. Второй максимум экстракции, который на 3,8% (отн.) меньше по сравнению с первым, наблюдали при объемной доле диметилсульфоксида 60%. Суммарные значения в первом и втором максимумах экстракции статистически значимо не отличались ($p=0,80$ по t -критерию Стьюдента). Максимальная площадь хроматографического пика тифанеозидов наблюдалась при экстракции 20% и 60% диметилсульфоксидом, нарциссина, рутина, изокверцитрина – 20% диметилсульфоксидом.

Извлечения, полученные при экстракции диметилсульфоксидом в различных объемных долях, содержали семь флавоноидов. Отсутствие значимых отличий между максимумами экстракции 20% и 60% диметилсульфоксидом обусловлено тем, что относительное содержание флавоноидов при извлечении данными объемными долями диметилсульфоксида практически не изменялось (не более $\pm 2\%$).

Характер экстракции суммы флавоноидов в зависимости от объемной доли диметилсульфоксида преимущественно определялся тифанеозидом.

Указанные в таблице 6 экстрагенты извлекали только тифанеозид и нарциссин. Наибольшее суммарное значение площадей хроматографических пиков этих веществ приходилось на экстракцию бутанолом-1.

Экстрагирующая способность изучаемых в работе абсолютных растворителей уменьшалась в ряду: вода > метанол > диметилсульфоксид > этанол > бутанол-1 > этилацетат > бутанол-2 > ацетон > пропанол-1 > пропанол-2.

При помощи дисперсионного анализа оценили влияние природы и объемной доли исследуемых экстрагентов на площади хроматографических пиков флавоноидов в извлечениях, полученных из календулы цветков. Его результаты приведены в таблице 7.

Из таблицы 7 видно, что диэлектрическая проницаемость, динамическая вязкость, температура кипения и объемные доли изучаемых экстрагентов в растворах статистически значимо ($p<0,05$) влияли на площади хроматографических пиков флавоноидов. Наибольшее влияние на площади хроматографических пиков суммы флавоноидов, тифанеозидов и нарциссина оказывала объемная доля этанола, т.к. для этого фактора рассчитаны наименьшие значения уровней значимости. Поэтому при проведении этаноль-

Таблица 6 – Зависимость относительного содержания флавоноидов в извлечениях, полученных из календулы цветков, от природы экстрагента

Название флавоноида	Пропанол-2	Бутанол-1	Бутанол-2	Этилацетат
Тифанеозид	69 \pm 3	96 \pm 4	96 \pm 3	100
Нарциссин	31 \pm 3	3,8 \pm 0,4	4,3 \pm 1,2	-
Площадь хроматографического пика				
Сумма	72 \pm 6	1837 \pm 56	769 \pm 34	1156 \pm 42

Таблица 7 – Результаты дисперсионного анализа влияния природы и объемной доли экстрагентов на площади хроматографических пиков флавоноидов в извлечениях, полученных из календулы цветков

Исследуемый фактор Название флавоноида	Уровень значимости (p)							
	Диэлектрическая проницаемость (ϵ)	Динамическая вязкость ($\eta \cdot 10^3$, Па·с)	Температура кипения, °C	Объемная доля метанола	Объемная доля этанола	Объемная доля пропанола-1	Объемная доля ацетона	Объемная доля диметилсульфоксида
Тифанеозид	6 $\times 10^{-4}$	4 $\times 10^{-4}$	1 $\times 10^{-3}$	2 $\times 10^{-6}$	6 $\times 10^{-10}$	1 $\times 10^{-2}$	5 $\times 10^{-3}$	1 $\times 10^{-4}$
Нарциссин	1 $\times 10^{-2}$	1 $\times 10^{-2}$	2 $\times 10^{-2}$	2 $\times 10^{-5}$	2 $\times 10^{-10}$	3 $\times 10^{-2}$	8 $\times 10^{-3}$	9 $\times 10^{-8}$
Рутин	9 $\times 10^{-2}$	3 $\times 10^{-2}$	7 $\times 10^{-3}$	1 $\times 10^{-2}$	3 $\times 10^{-3}$	4 $\times 10^{-2}$	6 $\times 10^{-2}$	3 $\times 10^{-2}$
Изокверцитрин	27 $\times 10^{-2}$	4 $\times 10^{-4}$	1 $\times 10^{-3}$	6 $\times 10^{-2}$	2 $\times 10^{-2}$	10 $\times 10^{-2}$	6 $\times 10^{-2}$	4 $\times 10^{-3}$
Сумма	9 $\times 10^{-4}$	8 $\times 10^{-4}$	1 $\times 10^{-3}$	3 $\times 10^{-6}$	4 $\times 10^{-10}$	1 $\times 10^{-2}$	5 $\times 10^{-3}$	4 $\times 10^{-6}$

ной экстракции флавоноидов из календулы цветков необходимо строго соблюдать правила разведения этанола с целью получения его раствора нужной объемной доли.

Объемную долю этанола можно считать наиболее критическим фактором экстракции флавоноидов из календулы цветков.

Пропанол-1 с диэлектрической проницаемостью, близкой к ацетону, но в шесть раз более вязкий и в 1,7 раза менее летучий, извлекал на 41% (отн.) меньше суммы флавоноидов, чем ацетон. Однако экстракция пропанолом-1 оказалась более воспроизводимой в сравнении с экстракцией ацетоном ($RSD_{\text{пропанол-1}}=1\%$; $RSD_{\text{ацетон}}=16\%$).

Пропанол-1 с диэлектрической проницаемостью и вязкостью, близкими к пропанолу-2, но в 1,2 раза менее летучий, извлекал на 22% (отн.) больше суммы флавоноидов, чем пропанол-2 ($RSD_{\text{пропанол-2}}=9\%$).

Вода *P* и водные растворы (20% метанол, 60% этанол, 20% пропанол-1, 60% ацетон, 20% диметилсульфоксид) лучше извлекали флавоноиды из календулы цветков, чем 100% соответствующие органические экстрагенты. Однако экстрагирующая способность диметилсульфоксида ($\epsilon=47$; $\eta \cdot 10^3=2,47$ Па·с), метанола ($\epsilon=32,6$; $\eta \cdot 10^3=0,55$ Па·с) и этанола ($\epsilon=24,3$; $\eta \cdot 10^3=1,10$ Па·с) в отношении суммы флавоноидов календулы цветков статистически значимо ($p=0,16$; $0,27$; $0,53 > 0,05$ по *t*-критерию Стьюдента) не отличалась от аналогичного параметра 20% диметилсульфоксида, 20% метанола и 60% этанола соответственно.

Для оценки статистической значимости различий между максимумами экстракции флавоноидов из календулы цветков для различных объемных долей экстрагентов провели *t*-тест. Его результаты представлены в таблице 8.

Из таблицы 8 видно, что между максимальными суммарными значениями площадей хроматографических пиков флавоноидов в извлечениях, полученных из календулы цветков при помощи воды и различных объемных долей метанола, этанола, пропанола-1, ацетона и диметилсульфоксида, статистически значимые различия отсутствовали ($p>0,05$), т.е. добавление воды к используемому органическому экстрагенту нивелировало исходную разницу в экстракции флавоноидов 100% экстрагентами. Суммарные значения площадей хроматографических пиков флавоноидов в извлечении, полученном при экстракции 60% этанолом, статистически значимо ($p=0,03<0,05$ по *t*-критерию Стьюдента) меньше, чем в извлечении, полученном при экстракции 20% пропанолом-1.

Рассчитали массовую долю суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид. При экстракции водой данный процент составил $0,46 \pm 0,03\%$, 60% этанолом – $0,40 \pm 0,04\%$, 20% метанолом – $0,61 \pm 0,04\%$, 20% пропанолом-1 – $0,69 \pm 0,04\%$, 60% ацетоном – $0,67 \pm 0,04\%$ и 20% диметилсульфоксидом – $0,67 \pm 0,04\%$.

Эти значения превышали нижнюю границу содержания суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид в календуле цветках согласно ГФ РБ – не менее 0,4%. При экстракции 60% этанолом массовая доля данной группы биологически активных веществ (БАВ) составила от 0,35% до 0,44%, т.е. значения из нижней части данного диапазона рассматриваемой фармакопейной норме не соответствовали. Поэтому использовать различные объемные доли этанола при количественном определении флавоноидов в календуле цветках нерационально, т.к. этанольная экстракция не позволяет достичь полноты извлечения данной группы БАВ из сырья. Однако ряд фармакопейных

Таблица 8 – Результаты оценки статистической значимости различий по *t*-тесту между максимумами экстракции суммы флавоноидов для различных объемных долей экстрагентов

	Вода	20% метанол	60% этанол	20% пропанол-1	60% ацетон	20% диметилсульфоксид
Вода	-	0,45	0,76	0,36	0,41	0,42
20% метанол	0,45	-	0,15	0,52	0,63	0,64
60% этанол	0,76	0,15	-	0,03	0,07	0,09
20% пропанол-1	0,36	0,52	0,03	-	0,79	0,89
60% ацетон	0,41	0,63	0,07	0,79	-	0,97
20% диметилсульфоксид	0,42	0,64	0,09	0,89	0,97	-

методик для количественного определения суммы флавоноидов в календуле цветках предлагает использовать экстракцию этанолом в различных объемных долях: 50% – вторая методика ГФ РБ [8] и 70% – методика ФС.2.5.0030.15 РФ [9].

Учитывая, что фармакопейные экстрагенты (100% ацетон, этанол в различных объемных долях) не в полной мере извлекали флавоноиды из календулы цветков, то пересмотр и совершенствование методик анализа этой группы БАВ в календуле цветках становится перспективным направлением исследований.

При экстракции 20% метанолом, 20% пропанолом-1, 60% ацетоном и 20% диметилсульфоксидом массовая доля суммы флавоноидов в пересчете на рутин в среднем составила 4,0%, 4,5%, 4,3% и 4,4% соответственно, что превышало или было сопоставимо с массовой долей в диапазоне от 1,1% до 4,7% согласно работам [10-12] и больше в сравнение со значениями (от 1,1% до 1,7%) [16-18]. Значит, экстракция водно-этанольными растворами, параметры которой приводятся в литературе, менее эффективна в сравнении с экстракцией водными растворами метанола, пропанола-1, ацетона и диметилсульфоксида.

Концентрация суммы флавоноидов в пересчете на рутин при экстракции 80% метанолом; 60%, 96% этанолом и 100% пропанолом-1 составила в среднем 507; 515; 462 и 12 мкг/мл соответственно. Данные работы [22] подтверждают, что больше флавоноидов экстрагируется 80% метанолом и 96% этанолом в сравнении со 100% пропанолом-1.

С учетом отсутствия статистически значимой разницы в количественных характеристиках экстракции флавоноидов вышеуказанными объемными долями экстрагентов для выявления оптимального экстрагента изучали воспроизводимость экстракции суммы флавоноидов ($n=6$). $RSD_{\text{вода}}=22\%$; $RSD_{20\%\text{метанол}}=13\%$; $RSD_{60\%\text{этанол}}=12\%$; $RSD_{20\%\text{пропанол-1}}=3,6\%$; $RSD_{60\%\text{ацетон}}=8,8\%$ и $RSD_{80\%\text{диметилсульфоксид}}=11\%$. Наименьшие значения RSD (менее $<10\%$) рассчитаны для экстракции 20% пропанолом-1 и 60% ацетоном, т.е. экстракция этими растворами имела лучшую воспроизводимость.

Ряд авторов считает, что фенольные кислоты являются второй группой фенольных соединений, обуславливающих фармакологические свойства извлечений из календулы цветков [1, 10-12]. Поэтому при выборе оптимального экстрагента также определяли концентрацию этой

группы БАВ. В извлечениях, полученных при экстракции *водой Р*, содержалось в среднем 1038 мкг/мл (хлорогеновая, феруловая и 2 неидентифицированные гидроксикоричные кислоты), 20% метанолом – 313 мкг/мл (хлорогеновая и одна неидентифицированная гидроксикоричная кислоты), 60% этанолом – 134 мкг/мл (хлорогеновая, феруловая и две неидентифицированные гидроксикоричные кислоты), 20% пропанолом-1 – 359 мкг/мл (хлорогеновая кислота), 60% ацетоном – 510 мкг/мл (хлорогеновая, п-кумаровая и феруловая кислоты) и 20% диметилсульфоксидом – 176 мкг/мл (хлорогеновая, п-кумаровая и феруловая кислоты). Наибольшее разнообразие состава и содержание гидроксикоричных кислот наблюдали при экстракции *водой Р* и 60% ацетоном.

Массовая доля фенольных кислот при экстракции 60% этанолом составила в среднем 0,67%, что сопоставимо с данными работы [12] и превышает результаты, опубликованные в статье [10].

Помимо флавоноидов и гидроксикоричных кислот изучаемые растворители экстрагировали неидентифицированные соединения со временем удерживания, не превышающим 3,0 мин. Данные вещества элюировались с хроматографической колонки в зоне «мертвого времени». Их относительное содержание (от суммы всех хроматографических пиков, детектируемых на хроматограммах) в среднем составило 23%, 13%, 30%, 12%, 22% и 13% соответственно. Наименьшее относительное содержание этих соединений наблюдали при экстракции 20% метанолом, 20% пропанолом-1 и 20% диметилсульфоксидом.

Учитывая высокие показатели экстракции флавоноидов и гидроксикоричных кислот, хорошую воспроизводимость экстракции и отнесение данного растворителя к 3 классу по степени риска (малотоксичные растворители), в дальнейших исследованиях для экстракции флавоноидов из календулы цветков при их количественном определении рекомендовано использовать 60% ацетон.

Заключение

В исследуемых извлечениях из календулы цветков содержались от одного до восьми флавоноидов. Подтверждено наличие тифанеозида, мангаслина, изорамнетин-3-глюкозида, нарциссина, рутина и изокверцитрина. Доминирующими флавоноидами являлись производные изорамнетина – тифанеозид и нарциссин. Характер

экстракции суммы флавоноидов определялся доминирующими соединениями и зависел от природы и объемной доли в растворах экстрагентов.

Экстрагирующая способность абсолютных экстрагентов в отношении флавоноидов календулы цветков уменьшалась в ряду: вода > метанол > диметилсульфоксид > этанол > бутанол-1 > этилацетат > бутанол-2 > ацетон > пропанол-1 > пропанол-2. Экстрагирующая способность пропанола-1 и ацетона уступала их водным растворам. Экстрагирующая способность метанола, этанола и диметилсульфоксида сопоставима с их водными растворами.

Максимальные суммарные значения площадей хроматографических пиков флавоноидов наблюдались при экстракции из календулы цветков 20% метанолом, 20% пропанолом-1, 60% ацетоном и 20% диметилсульфоксидом и составили в среднем от 0,61% до 0,69% в пересчете на гиперозид и от 4,0% до 4,5% в пересчете на рутин. Для дальнейшего количественного определения флавоноидов в календуле цветках рекомендован 60% ацетон.

Качественный и количественный состав извлечений подвергался изменениям в зависимости от природы и объемной доли в растворах экстрагентов. Диэлектрическая проницаемость, динамическая вязкость, температура кипения экстрагентов, объемные доли метанола, этанола, пропанола-1, ацетона и диметилсульфоксида статистически значимо ($p < 0,05$) влияли на площади хроматографических пиков флавоноидов календулы цветков. Наиболее критическим фактором являлась объемная доля этанола.

Литература

1. *Calendula officinalis* L., flos [Electronic resource] // Assessment report for the development of community herbal monographs and for inclusion of herbal substance(s), preparation(s) or combinations thereof in the community list / Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). – Mode of access: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-HMPC_assessment_report/2009/12/WC500018122.pdf. – Date of access: 09.07.2018.
2. *tabletki.by* : [официальный сайт]. – Минск, [2010–2018]. – Режим доступа: <http://tabletki.by>. – Дата доступа: 09.07.2018.
3. Реестр лекарственных средств Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rceth.by/refbank/>. – Дата доступа: 09.07.2018.
4. Афанасьева, П. В. Перспективы комплексного использования сырья календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.) / П. В. Афанасьева, А. В. Куркина // Изв. Самар. науч. центра Рос. акад. наук. – 2014. – Т. 16, № 5. – С. 980–982.
5. *European Pharmacopoeia* [Electronic resource]. – 9th ed. – Mode of access: <http://www.edqm.eu/>. – Date of access: 09.08.2017.
6. *British Pharmacopoeia* [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.pharmacopoeia.com/>. – Date of access: 09.08.2017.
7. Нагідок квітки // Державна Фармакопея України. – Харків, 2008. – Допов. 2. – С. 511–512.
8. Календулы цветки (ноготков цветки) // Государственная фармакопея Респ. Беларусь : в 2 т. – Молодечно : Победа, 2016. – Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья. – С. 1236–1237.
9. Ноготков лекарственных цветки [Электронный ресурс] // *Pharmacopoeia.ru* : [сайт]. – Режим доступа: <http://pharmacopoeia.ru/fs-2-5-0030-15-nogotkov-lekarstvennyh-tsvetki/>. – Дата доступа: 02.07.2018.
10. Кашенко, Н. И. Спектрофотометрический анализ фенольных соединений календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.). Ревизионное исследование существующих методов / Н. И. Кашенко, Д. Н. Оленников // Бутлеров. сообщ. – 2014. – Т. 37, № 1. – С. 146–155.
11. Кашенко, Н. И. Количественный анализ фенольных соединений в цветках календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.) методом микроколоночной ВЭЖХ / Н. И. Кашенко, Д. Н. Оленников // Бутлеров. сообщ. – 2013. – Т. 36, № 12. – С. 66–74.
12. Isorhamnetin and Quercetin Derivatives as Anti-Acetylcholinesterase Principles of Marigold (*Calendula officinalis*) Flowers and Preparations // D. N. Olennikov [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017 Aug. – Vol. 18, N 8. – P. E1685.
13. Обоснование новых подходов к стандартизации сырья и препаратов календулы лекарственной [Электронный ресурс] / А. В. Куркина [и др.]. – Современ. проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21546>. – Дата доступа: 02.07.2018.
14. Куркин, В. А. Разработка методик стандартизации цветков ноготков / В. А. Куркин, О. В. Шарова // Фармация. – 2007. – № 8. – С. 11–13.
15. HPLC-Analysis of narcissin in flowers of *Calendula officinalis* / V. A. Kurkin [et al.] // *J. Med. Plants Studies*. – 2015. – Vol. 3, N 6. – P. 16–18.
16. Петрова, Д. Н. Совершенствование методов анализа ряда флавоноидсодержащих растений : дис. ... канд. фарм. наук : 14.04.02 / Д. Н. Петрова. – Казань, 2015. – 180 с.
17. Использование спектрофотометрии в анализе промышленных образцов лекарственного растительного сырья / А. А. Сорокина [и др.] // Фармация. – 2012. – № 4. – С. 43–44.
18. Stepwise injection spectrophotometric determination of flavonoids in medicinal plants / M. T. Falkova [et al.] // *Anal. Letts.* – 2014. – Vol. 47, N 6. – P. 970–982.
19. Thin-layer chromatography analysis and scavenging activity of marigold (*Calendula officinalis* L.) extracts / G. S. Cetkovic [et al.] // *APTEFF*. – 2003. – Vol. 34. – P. 93–102.
20. Investigation into the biological activities and chemical composition of *Calendula officinalis* L. growing in Tunisia / G. Rigane [et al.] // *Intern. Food Research J.* – 2013. – Vol. 20, N 6. – P. 3001–3007.
21. Feasibility of Cultivation *Calendula* as a Dual Purpose Industrial Oilseed and Medicinal Crop / R.W. Wilen [et al.] // *ISHS Acta Horticulturae* 629 : XXVI International

- Horticultural Congress: The Future for Medicinal and Aromatic Plant. – Toronto, Canada, 2004. – P. 199–206.
22. Butnariu, M. Evaluation of Biologically Active Compounds from *Calendula officinalis* Flowers using Spectrophotometry / M. Butnariu, C. Z. Coradini // Chem. Cen. J. – 2012 Apr. – Vol. 6. – P. 35.
 23. Краткий справочник физико-химических величин / под ред. А. А. Равделя, А. М. Пономаревой. – СПб., 2003. – 240 с.
 24. Лукашов, Р. И. Факторы, влияющие на водно-спиртовую экстракцию флавоноидов из травы золотарника канадско-

- го / Р. И. Лукашов // Рецепт. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 10–25.
25. Моисеев, Д. В. Идентификация флавоноидов в растениях методом ВЭЖХ / Д. В. Моисеев, Г. Н. Бузук, В. Л. Шелюто // Химико-фармацевт. журн. – 2011. – Т. 45, № 1. – С. 35–38.
 26. Mabry, T. J. The systematic identification of flavonoids / T. J. Mabry, K. R. Markhan, M. B. Thomas. – Berlin : Springer-Verland, 1970. – 354 p.
 27. Harborne, J. B. The Flavonoids / J. B. Harborne, H. Mabry, T. J. Mabry. – New York : Acad. Press, 1975. – 1204 p.

Поступила 18.07.2018 г.
Принята в печать 25.09.2018 г.

References

1. *Calendula officinalis* L., flos [Electronic resource]. In: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report for the development of community herbal monographs and for inclusion of herbal substance(s), preparation(s) or combinations thereof in the community list. Mode of access: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2009/12/WC500018122.pdf. Date of access: 09.07.2018.
2. tabletka.by: [ofits sait]. Minsk, RB; [2010–2018]. Rezhim dostupa: <http://tabletka.by>. Data dostupa: 09.07.2018.
3. Register of medicines of the Republic of Belarus [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://www.rceth.by/refbank/>. Data dostupa: 09.07.2018. (In Russ.)
4. Afanas'yeva PV, Kurkina AV. Prospects of complex use of raw materials of *calendula officinalis* (*Calendula officinalis* L.). Izv Samar Nauch Tsentra Ros Akad Nauk. 2014;16(5):980–2. (In Russ.)
5. European Pharmacopoeia [Electronic resource]. 9th ed. Mode of access: <http://www.edqm.eu/>. Date of access: 09.08.2017.
6. British Pharmacopoeia [Electronic resource]. Mode of access: <https://www.pharmacopoeia.com/>. Date of access: 09.08.2017.
7. Marigold flowers. V: Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Kharkiv, Ukraine; 2008. Dopov 2. P. 511–2. (In Russ.)
8. *Calendula* flowers (marigold flowers). V: Gosudarstvennaia farmakopeia Resp. Belarus': v 2 t. Molodechno, RB: Pobeda; 2016. T 2: Kontrol' kachestva substantsii dlia farmatsevticheskogo ispol'zovaniia i lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ia. P. 1236–7. (In Russ.)
9. Marigold medicinal flowers [Elektronnyi resurs]. Pharmacopoeia.ru: [sait]. Rezhim dostupa: <http://pharmacopoeia.ru/fs-2-5-0030-15-nogotkov-lekarstvennyh-tsvetki/>. Data dostupa: 02.07.2018. (In Russ.)
10. Kashchenko NI, Olennikov DN. Spectrophotometric analysis of phenolic compounds of *calendula officinalis* (*Calendula officinalis* L.). Audit study of existing methods. Butlerov Soobshch. 2014;37(1):146–55. (In Russ.)
11. Kashchenko NI, Olennikov DN. Quantitative analysis of phenolic compounds in marigold flowers (*Calendula officinalis* L.) using HPLC microcolonies. Butlerov Soobshch. 2013;36(12):66–74. (In Russ.)
12. Olennikov DN, Kashchenko NI, Chirikova NK, Akobirshoeva A, Zilfikarov IN, Vennos C. Isorhamnetin and Quercetin Derivatives as Anti-Acetylcholinesterase Principles of Marigold (*Calendula officinalis*) Flowers and Preparations. Int J Mol Sci. 2017 Aug;18(8):E1685. doi: 10.3390/ijms18081685.
13. Kurkina AV, Afanas'yeva PV, Kurkin VA, Platonov IA, Pavlova LV. Substantiation of new approaches to standardization of raw materials and drugs of *calendula officinalis* [Elektronnyi resurs]. Sovremen Problemy Nauki Obrazovaniia. 2015;(5). Rezhim dostupa: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21546>. Data dostupa: 02.07.2018. (In Russ.)
14. Kurkin VA, Sharova OV. Development of methods of standardization of marigold flowers. Farmatsiia. 2007;(8):11–3. (In Russ.)
15. Kurkin VA, Kurkina AV, Afanasyeva PV, Platonov IA, Pavlova LV. HPLC-Analysis of narcissin in flowers of *Calendula officinalis*. J Med Plants Studies. 2015;3(6):16–8.
16. Petrova DN. Improvement of methods of analysis of a number of flavonoid-containing plants: dis ... kand farm nauk: 14.04.02. Kazan, RF; 2015. 180 p. (In Russ.)
17. Sorokina AA, Marakhova AI, Fedorovskiy NN, Belous TI. The use of spectrophotometry in the analysis of industrial samples of medicinal plant raw materials. Farmatsiia. 2012;(4):43–4. (In Russ.)
18. Falkova MT, Pushina MO, Bulatov AV, Alekseeva GM, Moskvina LN. Stepwise injection spectrophotometric determination of flavonoids in medicinal plants. Anal Letts. 2014;47(6):970–82.
19. Četković GS, Đilas SM, Čanadanović-Brunet JM, Tumbas VT. Thin-layer chromatography analysis and scavenging activity of marigold (*Calendula officinalis* L.) extracts. APTEFF. 2003;34:93–102.
20. Rigane G, Ben Younes S, Ghazghazi H, Ben Salem R. Investigation into the biological activities and chemical composition of *Calendula officinalis* L. growing in Tunisia. Intern. Food Research J. 2013;20(6):3001–7.
21. Wilen RW, Barl B, Slinkard AE, Bandara MS. Feasibility of Cultivation *Calendula* as a Dual Purpose Industrial Oilseed and Medicinal Crop. In: ISHS Acta Horticulturae 629: XXVI International Horticultural Congress: The Future for Medicinal and Aromatic Plant. Toronto, Canada; 2004. P. 199–206.
22. Butnariu M, Coradini CZ. Evaluation of Biologically Active Compounds from *Calendula officinalis* Flowers using Spectrophotometry. Chem Cen J. 2012 Apr;6:35. doi: 10.1186/1752-153X-6-35
23. Ravdel' AA, Ponomareva AM, red. Brief reference book of physical and chemical quantities. Saint-Petersburg, RF;

2003. 240 p. (In Russ.)
24. Lukashov R.I. Factors affecting the water-alcohol extraction of flavonoids from the herb of the canadian goldenrod. Retsept. 2018;21(1):10-25. (In Russ.)
25. Moiseev DV, Buzuk GN, Shelyuto VL. Identification of flavonoids in plants by HPLC. Khimiko-Farmatsevt Zhurn. 2011;45(1):35-38. (In Russ.)
26. Mabry TJ, Markhan KR, Thomas MB. The systematic identification of flavonoids. Berlin, Germany: Springer-Verland; 1970. 354 p.
27. Harborne JB, Mabry H, Mabry TJ. The Flavonoids. New York, USA: Acad Press; 1975. 1204 p.

Submitted 18.07.2018

Accepted 25.09.2018

Сведения об авторах:

Лукашов Р.И. – к.ф.н., доцент кафедры стандартизации лекарственных средств с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, [ORCID 0000-0001-5234-6319](https://orcid.org/0000-0001-5234-6319).

Information about authors:

Lukashov R.I. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor of the Chair of Standardization of Medicinal Agents with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

[ORCID 0000-0001-5234-6319](https://orcid.org/0000-0001-5234-6319).

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра стандартизации лекарственных средств с курсом ФПК и ПК. E-mail: r_lukashov@mail.ru – Лукашов Роман Игоревич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Standardization of Medicinal Agents with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining E-mail: r_lukashov@mail.ru – Raman I. Lukashov.

АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ЗНАНИЙ СТУДЕНТОВ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА ПО ДИСЦИПЛИНЕ «ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ»

БЕЛЯЕВА Л.Е., ХИТЁВА С.А., ГЕНЕРАЛОВА А.Г., ЛИГЕЦКАЯ И.В., ОРЕХОВА Н.И.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №5. – С. 124-131.

THE ANALYSIS OF MEDICAL STUDENTS' KNOWLEDGE LONGEVITY ON THE DISCIPLINE «PATHOLOGIC PHYSIOLOGY»

BELYAEVA L.E., KHITYOVA S.A., GENERALOVA A.G., LIGETSKAYA I.V., OREKHOVA N.I.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(5):124-131.

Резюме.

Цель настоящего исследования заключалась в оценке процента выживаемости знаний студентов 3-го и 4-го курсов лечебного факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» по дисциплине «Патологическая физиология» и анализе полученных результатов для осуществления корректирующих мероприятий.

Текущая проверка выживаемости знаний по патологической физиологии проведена в форме тестирования 250 студентов 3 курса лечебного факультета. Результат текущей проверки выживаемости знаний сравнивали с промежуточной рейтинговой оценкой студентов. Контрольный срез выживаемости знаний по патологической физиологии проводился в форме компьютерного тестирования 468 студентов 4 курса лечебного факультета. Результат контрольного среза выживаемости знаний сопоставляли с оценкой, полученной студентами на экзамене по патологической физиологии.

Не обнаружено зависимости между выживаемостью знаний студентов и промежуточной рейтинговой и экзаменационной оценками. Характер распределения результатов текущей проверки выживаемости знаний и контрольного среза выживаемости знаний был близок к нормальному распределению. Учитывая изложенное выше, оценка выживаемости знаний студентов может быть использована в качестве инструмента, повышающего мотивацию студентов к обучению.

Ключевые слова: выживаемость знаний, мотивация, тестовый контроль знаний, качество образования, рейтинговая оценка.

Abstract.

The aim of this study was to assess the longevity percentage of the knowledge of the 3rd – the 4th year medical students of the Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University» on the discipline «Pathologic physiology» and to analyze the results obtained for further corrective measures.

The current verification of the knowledge longevity in the field of pathologic physiology was carried out in the form of testing of 250 medical students of the 3rd year. The result of it was compared with the students' intermediate rating mark. The control evaluation for determining the longevity of pathologic physiology knowledge was carried out in the form of computer testing of 468 medical students of the 4th year. The result of the control evaluation for checking up the longevity of the knowledge was compared with the mark received by the students at the exam in pathologic physiology.

There was no correlation between the longevity of the students' knowledge and the intermediate rating mark and examination mark. The distribution type of the results of the current verification of the knowledge longevity and the control evaluation for verifying the knowledge longevity nearly matched the normal one. Hence, the assessment of the longevity of the students' knowledge can be used as a tool for improving their motivation to study.

Key words: longevity of knowledge, motivation, test knowledge control, quality of education, rating mark.

Высокое качество высшего медицинского образования не может быть достигнуто без учета современных тенденций в образовании: применения междисциплинарного подхода при получении студентами профессиональных знаний и практикоориентированности, использования принципов преемственности и непрерывности образования, глобализации и использования индивидуальных форм обучения, быстрого развития и широкого внедрения информационных систем, активного применения интернет-технологий и использования информационных, телекоммуникационных технологий, социальных сетей, учебно-методических мультимедийных материалов и т.д. В этих условиях существенно возрастает роль самостоятельной работы студентов, позволяющей им реализовывать индивидуальные личностные качества, переходить на более высокий уровень творческого и профессионального развития [1, 2]. Самостоятельная работа формирует ответственность у студентов, систематизирует их знания, усиливает интеллектуальную активность обучающихся, развивает критичность мышления и, в конечном итоге, способствует прочному усвоению теоретических знаний и умению их применять на практике. Глобализация образования, в том числе и медицинского, также способствует развитию дистанционных форм обучения в учреждениях высшего медицинского образования и создает условия для повышения академической мобильности студентов. Активная компьютеризация и интернетизация образования, включая использование мобильных платформ (планшетов, смартфонов), позволяет студентам быстро получить большой объем различной, в том числе и не относящейся к учебной, информации, но мыслительный процесс не всегда успевает за такой высокой скоростью информатизации, вследствие чего у студентов могут возникнуть проблемы с глубиной, структурированностью и прочностью приобретенных знаний. Кроме того, любое мобильное устройство – это дополнительный отвлекающий момент как во время аудиторных занятий, так и во время самостоятельной работы во внеучебное время в процессе самоподготовки студентов к занятиям.

С учетом современных тенденций возникает необходимость поиска новых, более совершенных форм и методов контроля знаний студентов, позволяющих учитывать как особенности способов получения информации, так и высокую мультидисциплинарную информационную

нагрузку на обучающихся. Контроль знаний не только позволяет оценить уровень теоретических знаний студентов по дисциплине, но и способствует повышению мотивации студентов к систематической работе над предметом, выполняет также развивающую и образовательную функции [3-5]. Традиционно различают предварительный, текущий, рубежный и итоговый контроль теоретических знаний студентов. Эти виды контроля выполняют разные задачи и осуществляются в различных формах: устной (в виде собеседований, коллоквиумов, заслушивания докладов, проведения устных зачетов и экзаменов), письменной (в процессе проведения контрольных работ, подготовки рефератов, проведения письменных зачетов и экзаменов), устно-письменной и технической формах (при электронном тестировании, выполнении работы в рамках электронных практикумов). При этом, как правило, традиционные формы контроля знаний оценивают только тот уровень теоретических знаний, которыми обладает студент в конкретный момент времени (на практическом занятии, коллоквиуме, зачете, экзамене), но не позволяют оценить надежность и сохранность полученных знаний в динамике процесса обучения.

Одним из методов контроля, способствующих улучшению эффективности оценки учебной деятельности обучающихся, является проверка выживаемости знаний. Такой контроль протекает в условиях обостренной работы внимания, памяти, мышления, требует напряжения умственной деятельности и, помимо диагностики уровня теоретической подготовки, выполняет целый ряд других функций [4-6]. Проверка выживаемости знаний дисциплинирует студентов, воспитывает у них чувство ответственности, стимулирует их активность в образовательном процессе, приучает к систематическому учебному труду, а также развивает потребность студентов в самоконтроле. В настоящее время наиболее распространенной формой оценки выживаемости знаний студентов являются тестовые программы. Они служат базой для создания гибких моделей различного уровня сложности. Тестирование как один из современных методов контроля имеет важное достоинство – объективность, поскольку при его проведении исключается психологический контакт преподавателя и студента, обеспечивается унификация требований и используется стандартная оценочная шкала [4, 6]. Тестовые задания для проверки выживаемости знаний должны соответствовать

содержанию учебного материала, быть четкими и понятными для всех студентов [5, 6].

Положение о проверке выживаемости знаний студентов, разработанное в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», предусматривает два вида данной проверки: текущую проверку выживаемости знаний и контрольный срез выживаемости знаний [7]. Текущая проверка выживаемости знаний проводится во время изучения дисциплины и позволяет в течение короткого времени получить своего рода обратную связь со студентами, выявить типичные ошибки, провести соответствующие корректирующие мероприятия и, тем самым, повысить эффективность образовательного процесса. Тестовые задания для этого вида контроля должны соответствовать содержанию учебного материала, оценивать базовые (наиболее значимые) компоненты по дисциплине, быть четкими и понятными для всех студентов, а для обеспечения объективности и справедливости такой проверки выживаемости знаний необходимо принятие специальных мер по обеспечению конфиденциальности разработанных тестовых заданий. Итоговый контрольный срез выживаемости знаний, в соответствии с Положением, осуществляется в плановом порядке после экзаменационной сессии. Данный вид проверки необходим не только для мониторинга прочности усвоения учебного материала и прогнозирования, так как согласно принципу преемственности, эти знания будут использованы студентами в дальнейшей учебной и профессиональной деятельности, но также для своевременного проведения корректирующих мероприятий по повышению качества образовательного процесса в целом [4]. Тесты для проведения контрольного среза выживаемости знаний выбираются из числа предложенных ранее на первом этапе экзамена (компьютерном тестировании) по дисциплине «Патологическая физиология».

Материал и методы

Текущая проверка выживаемости знаний по патологической физиологии была проведена в форме тестирования 250 студентов 3-го курса лечебного факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» в течение 5-го семестра 2017-2018 учебного года. Каждому студенту было предоставлено 10 минут времени для ответа на 10 тестовых заданий. Изучение выживаемости знаний

осуществлялось через 2 недели после проведения итоговых занятий по темам, включенным в перечень вопросов для подготовки к итоговому занятию. Тестовые вопросы среднего уровня сложности с 4-6 вариантами ответов, с одним или несколькими правильными ответами (это было указано в инструкции), равнозначно распределенные по двум вариантам, были закрытыми для студентов и позволяли наиболее полно определить их уровень теоретических знаний по изученным ранее темам. Результаты выживаемости знаний сравнивались с промежуточной рейтинговой оценкой студента непосредственно перед тестированием. Текущая рейтинговая оценка студента, согласно утвержденному Положению о рейтинговой системе оценки знаний студентов при обучении на кафедре патологической физиологии, рассчитывалась по следующей формуле:

$$P_t = (M_{тек} + M_{ит}) / 2,$$

где:

P_t – текущая рейтинговая оценка,

$M_{тек}$ – средняя оценка за текущие занятия,

$M_{ит}$ – средняя оценка за итоговые занятия.

Контрольный срез выживаемости знаний по патологической физиологии проводился в 7-м семестре, через 3 месяца после летней экзаменационной сессии, в форме компьютерного тестирования 468 студентов 4-го курса лечебного факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Каждому студенту за 30 минут необходимо было ответить на 50 тестовых вопросов по патологической физиологии, выбранных из банка вопросов, использующихся в ходе первого этапа экзамена по этой дисциплине в шестом семестре [7]. Результаты контрольного среза выживаемости знаний сравнивались с экзаменационной оценкой студентов. Обработка результатов и проверка типа их распределения проводилась с помощью прикладных программ Excel из пакета MS Office.

Результаты и обсуждение

Результаты оценки текущей выживаемости знаний студентов 3 курса. В зависимости от результата тестирования, студенты были распределены на 3 группы. Большинство студентов (202 человека, или 80,8% опрошенных) показали удовлетворительный результат выживаемости знаний по дисциплине, набрав 35-65% правильных ответов. Высокий уровень выживаемости

знаний (70% и более правильных ответов) выявлен у 14 студентов, или 5,6% тестируемых. К сожалению, 34 человека (13,6% опрошенных), продемонстрировали низкий уровень выживаемости знаний, ответив правильно менее чем на 30% вопросов. Гистограмма распределения уровня выживаемости знаний демонстрирует нормальное Гауссово распределение (рис. 1), что свидетельствует как об адекватности составленных вопросов по уровню сложности, так и об отсутствии «утечки» информации о правильных ответах со стороны разработчиков тестов. Затем результаты выживаемости знаний студентов в каждой из указанных выше групп сопоставляли с текущей рейтинговой оценкой студентов. Из 34 человек с низким уровнем выживаемости знаний 4 студента (11,7%) не имели удовлетворительной (4 балла и выше) текущей рейтинговой оценки, 17 человек (50%) имели текущую рейтинговую оценку «четыре», 7 студентов (20,6%) – «пять», 5 человек (14,7%) – «шесть», а у 1 студента (3%) на момент тестирования была текущая рейтинговая оценка «семь». Средняя рейтинговая оценка студентов в этой группе составила 4,44 балла (при этом коэффициент корреляции с результатом выживаемости знаний составил +0,12). В группе студентов, показавших удовлетворительный уровень выживаемости знаний, у 1 человека (0,5%) была текущая рейтинговая оценка «девять», у 13 студентов (6,4%) – «восемь», у 31 человека (15,4%) – «семь», 58 студентов (28,7%) имели текущую рейтинговую оценку «шесть», 56

студентов (27,2%) – «пять», 36 человек (17,8%) – «четыре», а 7 студентов (3,5%) не имели положительной текущей рейтинговой оценки к моменту тестирования. Средняя рейтинговая оценка в данной группе составила 5,55 балла, а коэффициент корреляции был равен +0,22. Из 14 человек с высоким уровнем выживаемости знаний 4 студента (28,6%) имели текущую рейтинговую оценку «пять», по 2 человека (14,3%) – «шесть» и «семь» соответственно, 5 студентов (35,7%) – «восемь» и 1 человек (7,1%) – «девять». Средняя текущая рейтинговая оценка в этой группе составила 6,8 балла, а коэффициент корреляции с результатом выживаемости знаний был отрицательным и составил 0,08. Средний результат выживаемости знаний всех студентов составил 45,86%, средний уровень их текущей рейтинговой оценки – 5,46 балла, а коэффициент корреляции – +0,4. Таким образом, прямой зависимости между текущей рейтинговой оценкой студента и результатом выживаемости его знаний по дисциплине «Патологическая физиология» не обнаружено.

Отметим, что при сопоставлении текущей рейтинговой оценки и результата выживаемости знаний у некоторых студентов было обнаружено их выраженное несоответствие. Так, 18 человек (7,2%) показали намного более низкий уровень выживаемости знаний, чем их текущая рейтинговая оценка. В этой группе при средней текущей рейтинговой оценке 6,7 балла результат выживаемости знаний составил 31,9% (коэффициент корреляции +0,85). Эти данные свидетельствуют

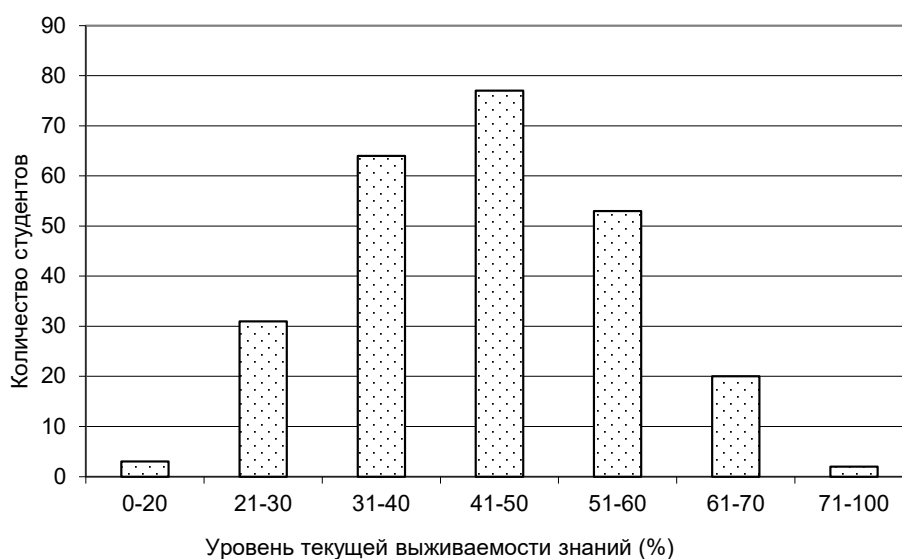


Рисунок 1 – Результат проверки текущей выживаемости знаний студентов 3 курса по патологической физиологии.

о том, что некоторые студенты обращают излишнее внимание не столько на прочность и качество знаний, сколько на их цифровое выражение. У 11 человек (4,4%) результат выживаемости знаний был значительно выше рейтинговой оценки: при ее среднем значении, составлявшем 3,8 балла, средний уровень выживаемости знаний достиг 61,8% при коэффициенте корреляции +0,90. Вероятно, это объясняется систематической работой некоторых студентов, имеющих невысокую текущую рейтинговую оценку, при этом их низкая текущая рейтинговая оценка была связана с тем, что на момент тестирования данные студенты не устранили задолженности и не получили положительную оценку за итоговое занятие.

Таким образом, текущая проверка выживаемости знаний позволяет в первую очередь самим студентам оценить свой уровень знаний, возможно, выявить пробелы, обобщить и систематизировать знания по предмету. Такая проверка, на наш взгляд, дает дополнительную мотивацию к учебно-познавательной деятельности, дисциплинирует студентов, заставляет их более ответственно относиться к учебе, а значит, в целом повышает качество подготовки студентов.

Результаты контрольного среза выживаемости знаний по патологической физиологии студентов 4 курса, сдавших экзамен по предмету в конце шестого семестра. Отличный результат выживаемости знаний (70% и более правильных ответов) был выявлен у 75 студентов (16% тестируемых), неудовлетворительный результат (менее 35% правильных ответов) – у 30 человек (6,5% опрошенных), а 363 студента (77,5% те-

стируемых) показали средний результат выживаемости знаний. Гистограмма распределения уровня выживаемости знаний студентов также была близка к нормальному распределению, но имела некоторую тенденцию к смещению вправо (рис. 2), что можно объяснить двумя причинами: во-первых, тестовые задания были студентам уже знакомы по предыдущему экзаменационному тестированию и, во-вторых, в конце 6-го семестра студенты сдавали экзамены не только по патологической физиологии, но и по патологической анатомии, фармакологии, пропедевтике внутренних болезней и общей хирургии, что наверняка способствовало укреплению междисциплинарных связей. В группе студентов с отличным результатом выживаемости знаний 5 человек (6,7%) на экзамене по патологической физиологии имели оценку «десять», 18 студентов (24%) – оценку «девять», 24 человека (32%) – «восемь», 10 студентов (13,3%) – «семь», 8 человек (10,7%) – «шесть», 6 студентов (8%) – «пять» и 4 человека (5,3%) – «четыре». Средний экзаменационный балл в этой группе составил 7,6, а коэффициент корреляции – минус 0,4. В группе студентов с неудовлетворительным результатом выживаемости знаний 15 человек (50%) на экзамене по патологической физиологии получили оценку «четыре», 7 студентов (23,3%) – оценку «пять», 4 человека (13,3%) – «шесть», 3 студента (10%) – «семь» и у одного студента (3,4%) была высокая оценка – «девять». Средний экзаменационный балл в этой группе равнялся 5,0, а коэффициент корреляции составил +0,31. В группе студентов, показавших средний результат выживаемости

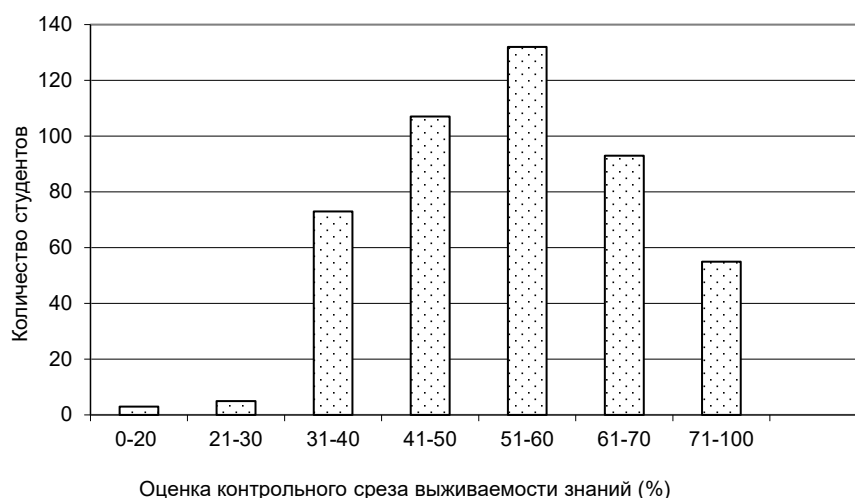


Рисунок 2 – Результат контрольного среза выживаемости знаний студентов 4 курса по патологической физиологии.

знаний, 53 человека (14,6%) на экзамене по патологической физиологии имели оценку «четыре», 71 студент (19,6%) – оценку «пять», 91 человек (25%) – «шесть», 63 студента (17,4%) – «семь», 57 человек (15,7%) – «восемь» и 28 студентов (7,7%) получили оценку «девять». Средний балл, полученный студентами на экзамене по патологической физиологии, в этой группе составил 6,2, а коэффициент корреляции был отрицательным и составил 0,45. В целом же, средний результат выживаемости знаний студентов 4 курса по дисциплине «Патологическая физиология» составил 55%, средний экзаменационный балл – 6,2 (коэффициент корреляции +0,5). Таким образом, выраженной корреляции между экзаменационной оценкой студентов и уровнем выживаемости знаний также не было обнаружено.

Итак, анализ всех полученных результатов показал отсутствие прямой зависимости между уровнем выживаемости знаний, с одной стороны, и текущей рейтинговой и экзаменационной оценкой студентов – с другой. Следовательно, оценка выживаемости знаний студентов призвана способствовать реализации основной, воспитательной, цели посредством использования системы мер, направленных на повышение мотивации студентов к обучению, поскольку мотивация является основой любого вида деятельности человека, так как именно в ней заключен механизм личной активности, заинтересованности человека в деятельности [8].

Учебная мотивация имеет системный характер и обладает направленностью, устойчивостью и динамичностью. Мотивация студентов к обучению представляет собой процессы, методы и средства их побуждения к познавательной деятельности, активному освоению содержания образования. Ее важными составляющими являются эмоции и стремления, интересы и потребности, идеалы и установки обучающегося [3, 8, 9]. При наличии серьезной и устойчивой учебной мотивации у студентов отмечается стойкая высокая заинтересованность и осознанность в получении знаний, активизируется самоконтроль и процесс самообучения. В противном же случае, когда студенты имеют низкий уровень учебно-познавательной мотивации, у них снижается интерес к овладению новыми знаниями, отсутствует стремление к самостоятельному получению (добыванию) знаний и, как следствие, отмечается низкая выживаемость знаний и нарушается формирование междисциплинарных связей, что, в

целом, способствует снижению качества обучения [3, 4, 10].

Повышение мотивации студентов является действенным способом повышения эффективности учебной деятельности, а проблема стимулов и мотивов по-прежнему остаётся одной из фундаментальных проблем современного обучения [3, 9]. Для решения этой задачи на кафедре патологической физиологии переработано и утверждено «Положение о рейтинговой системе оценки знаний студентов». В частности, предусмотрено использование корректирующего коэффициента при расчете итоговой рейтинговой оценки (добавление 10% к итоговой рейтинговой оценке по дисциплине тем студентам, которые показали высокий уровень выживаемость знаний (70% и более) или уменьшение на 10% итоговой рейтинговой оценки студентам, продемонстрировавшим низкий уровень выживаемости знаний (менее 30%). Эта система также носит исключительно воспитательный характер, мотивирующий студента к работе: при желании студенты могут вернуть потерянные 10% при участии в работе студенческого научного кружка, подготовке сообщений, успешном участии в предметной олимпиаде по патологической физиологии.

В целом, с целью повышения мотивации студентов, в соответствии с «Положением о проверке выживаемости знаний студентов в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» результаты выживаемости знаний учитываются при рекомендации кандидатур студентов для участия в программах международной академической мобильности, поступления в магистратуру, аспирантуру и клиническую ординатуру, а также для направления на прохождение практики в зарубежные ВУЗы [7].

Заключение

Проведённый нами анализ показал отсутствие зависимости между рейтинговой оценкой студентов и уровнем текущей выживаемости знаний по дисциплине «Патологическая физиология», а также между оценкой, полученной студентами на экзамене, и результатом итогового контрольного среза выживаемости знаний по дисциплине. Систематический контроль выживаемости знаний студентов (как текущий, так и итоговый), учет его результатов при подсчете итоговой рейтинговой оценки, а также при по-

ступлении в магистратуру, аспирантуру и клиническую ординатуру будут способствовать повышению мотивации обучающихся к образовательному процессу, побуждать их более ответственно относиться к учебному процессу и своей последующей профессиональной деятельности.

Литература

1. Киспаева, Т. Т. Современные тренды медицинского образования: проблемы и перспективы / Т. Т. Киспаева, Т. А. Киспаев // Медицина и экология. – 2015. – № 4. – С. 33–39.
2. Мельникова, И. Ю. Особенности медицинского образования и роль преподавателя вуза в образовательном процессе на современном этапе [Электронный ресурс] / И. Ю. Мельникова, М. Г. Романцов // Междунар. журн. эксперим. образования. – 2013. – № 11, ч. 2. – С. 47–52. – Режим доступа: <http://www.expeducation.ru/ru/article/view?id=4314>. – Дата доступа: 27.05.2018.
3. Стародубцева, В. К. Мотивация студентов к обучению [Электронный ресурс] / В. К. Стародубцева // Современ. проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=15617>. – Дата доступа: 20.05.2018.
4. Методологические аспекты оценки выживаемости знаний у студентов медицинского вуза [Электронный ресурс] / Н.

- С. Умбеталина [и др.] // Междунар. журн. эксперим. образования. – 2016. – № 4, ч. 3. – С. 416–419. – Режим доступа: <http://www.expeducation.ru/ru/article/view?id=9813>. – Дата доступа: 20.05.2018.
5. Ершиков, С. М. Мониторинг выживаемости знаний студентов по специальности «Фармация» / С. М. Ершиков, Л. И. Лаврентьева // Фармация. – 2018. – № 1. – С. 52–56.
6. Ершиков, С. М. Мониторинг уровня остаточных знаний студентов медицинского университета / С. М. Ершиков, И. В. Иванова // Ярослав. пед. вестн. – 2017. – № 5. – С. 139–144.
7. Положение о проверке выживаемости знаний студентов в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» // Организация и контроль качества учебного процесса / под общ. ред. Н. Ю. Конева-вой. – 3-е изд. – Витебск, 2018. – С. 62–63.
8. Ильин, Е. П. Мотивация и мотивы / Е. П. Ильин. – СПб. : Питер, 2000. – 512 с.
9. Мормужева, Н. В. Мотивация обучения студентов профессиональных учреждений [Электронный ресурс] / Н. В. Мормужева // Педагогика: традиции и инновации : материалы IV Междунар. науч. конф. (г. Челябинск, дек. 2013 г.). – Челябинск : Два комсомольца, 2013. – С. 160–163. – Режим доступа: <https://moluch.ru/conf/ped/archive/98/4633/>. – Дата доступа: 20.05.2018.
10. Педагогико-статистическая оценка выживаемости знаний у студентов-медиков / В. А. Козлов [и др.] // Вестн. Чуваш. ун-та. – 2003. – № 1. – С. 254–261.

Поступила 21.06.2018 г.

Принята в печать 25.09.2018 г.

References

1. Kispava TT, Kispav TA. Modern trends in medical education: problems and prospects. Meditsina Ekologii. 2015;(4):33-9. (In Russ.)
2. Mel'nikova IYu, Romantsov MG. Features of medical education and the role of the University teacher in the educational process at the present stage [Elektronnyi resurs]. Mezhdunar Zhurn Eksperim Obrazovaniia. 2013;(11, ch 2):47-52. Rezhim dostupa: <http://www.expeducation.ru/ru/article/view?id=4314>. Data dostupa: 27.05.2018. (In Russ.)
3. Starodubtseva VK. Motivating students to learn [Elektronnyi resurs]. Sovremen Problemy Nauki Obrazovaniia. 2014;(6). Rezhim dostupa: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=15617>. Data dostupa: 20.05.2018. (In Russ.)
4. Umbetalina NS, Turgunova LG, Baesheva TA, Turgunov EM. Methodological aspects of knowledge survival assessment in medical University students [Elektronnyi resurs]. Mezhdunar Zhurn Eksperim Obrazovaniia. 2016;(4, ch 3):416-9. Rezhim dostupa: <http://www.expeducation.ru/ru/article/view?id=9813>. Data dostupa: 20.05.2018. (In Russ.)
5. Ershikov SM, Lavrent'yeva LI. Monitoring the survival of

- students' knowledge in the specialty «Pharmacy». Farmatsiia. 2018;(1):52-6. (In Russ.)
6. Ershikov SM, Ivanova IV. Monitoring the level of residual knowledge of medical University students. Iaroslav Ped Vestn. 2017;(5):139-44. (In Russ.)
7. Konevalova NYu, red. Regulations on testing the survival of students' knowledge in the Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University. V: Organizatsiia i kontrol' kachestva uchebnogo protsesssa. 3-e izd. Vitebsk, RB; 2018. P. 62-3. (In Russ.)
8. Il'in EP. Motivation and motives. Saint-Petersburg, RF: Piter; 2000. 512 p. (In Russ.)
9. Mormuzheva NV. Motivation of training of students of professional institutions [Elektronnyi resurs]. V: Pedagogika: traditsii i innovatsii materialy IV Mezhdunar nauch konf (g Cheliabinsk, dek 2013 g). Chelyabinsk, RF: Dva komсомol'tsa; 2013. P. 160-3. Rezhim dostupa: <https://moluch.ru/conf/ped/archive/98/4633/>. Data dostupa: 20.05.2018. (In Russ.)
10. Kozlov VA, Golenkov AV, Anikin GD, Fedorov AA, Vorob'yeva ND, Peradayn NA. Pedagogy-a statistical evaluation of the survival of knowledge in medical students. Vestn Chuvash Un-ta. 2003;(1):254-61. (In Russ.)

Submitted 21.06.2018

Accepted 25.09.2018

Сведения об авторах:

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

Хитёва С.А. – ассистент кафедры патологической физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Генералова А.Г. – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Лигецкая И.В. – м.б.н., старший преподаватель кафедры патологической физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Орехова Н.И. – м.м.н., ассистент кафедры патологической физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Belyaeva L.E. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Khitsyova S.A. – lecturer of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Generalova A.G. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Ligetskaya I.V. – Master of Biological Sciences, senior lecturer of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Orekhova N.I. – Master of Medical Sciences, lecturer of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра патологической физиологии. E-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Беляева Людмила Евгеньевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Pathologic Physiology. E-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Lyudmila E. Belyaeva.

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ

МЕДВЕДЕВА Л.М.¹, КОРОЛЬКОВА Н.К.¹, ПРИСТУПА В.В.¹, КАТУЛЬСКАЯ Т.В.², МЕДВЕДЕВА Л.З.¹

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебская областная клиническая больница, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №5. – С. 132-136.

OPHTHALMIC MANIFESTATIONS, THE PECULIARITIES OF CLINICAL PICTURE OF GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS

MEDVEDEVA L.M.¹, KOROLKOVA N.K.¹, PRISTUPA V.V.¹, KATULSKAYA T.V.², MEDVEDEVA L.Z.¹

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(5):132-136.

Резюме.

Гранулематоз с полиангиитом – первичный системный некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибров, характеризующийся развитием очагов гранулематозного воспаления. Симптомы патологии настолько многогранны, что имитируют большое количество заболеваний, а это, в свою очередь, значительно затрудняет диагностику и раннее выявление гранулематоза с полиангиитом.

В представленном клиническом случае женщине 1985 г.р. диагноз генерализованной формы гранулематоза с полиангиитом был выставлен на фоне атипично протекающей двусторонней долевой пневмонии и предвзявшей ее гнойной ангины. В ходе диагностики подозревался саркоидоз, компьютерная томография не дала однозначного ответа, а после биопсии легких диагноз саркоидоза не подтвердился, в это же время диагностирован краевой кератоконъюнктивит обоих глаз. В течение следующего года на фоне системной терапии состояние пациентки стабилизировалось. В мае 2015 года впервые появился односторонний экзофтальм справа, на компьютерной томографии выявлены гранулемы правой орбиты. Системное лечение и парабульбарное введение кортикостероидов приводили к периодической репозиции глазного яблока в орбиту. В 2016 году перенесла гнойный правосторонний дакриoadенит. Ухудшение состояния органа зрения произошло в сентябре 2017 года на фоне периодической системной терапии метпрезоном. После включения в схему лечения ритуксимаба удалось стабилизировать общее состояние и зрительные функции.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом, васкулит, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, односторонний экзофтальм, кератит, язва роговицы, дакриoadенит.

Abstract.

Granulomatosis with polyangiitis is primary systemic necrotizing vasculitis of small and medium vessels, characterized by the development of granulomatous inflammation foci. Symptoms of this pathology are so multifaceted that they simulate a large number of diseases, and this, in its turn, greatly complicates the diagnosis process and early detection of granulomatosis with polyangiitis.

In the presented clinical case, a woman (33 years old) with concomitant atypical bilateral lobar pneumonia and purulent angina was given the diagnosis of the generalized form of granulomatosis with polyangiitis. During the course of work-up, sarcoidosis was suspected, but CT scan did not confirm this diagnosis, and thereafter biopsy of the lungs concluded the absence of sarcoidosis, at the same time, marginal keratoconjunctivitis of both eyes was revealed. With systemic therapy, the patient's condition was stabilized during the next year. In May 2015, unilateral exophthalmos appeared on the right eye for the first time, and CT showed granulomas in the right orbit. Systemic treatment and parabulbar

injection of corticosteroids led to periodical reposition of the eyeball back into the orbit. In 2016 she suffered from a right-sided purulent dacryoadenitis. She received periodically systemic treatment with metprednolone, but the condition of the eye worsened in September 2017. After the addition of rituximab to the treatment regimen, her general condition and visual functions were stabilized.

Key words: granulomatosis with polyangiitis, vasculitis, antineutrophil cytoplasmic antibodies, unilateral exophthalmos, keratitis, corneal ulcer, dacryoadenitis.

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА), ранее известный как гранулематоз Вегенера, – первичный системный некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибров, характеризующийся развитием очагов гранулематозного воспаления [1]. ГПА – один из самых тяжело протекающих и прогностически неблагоприятных васкулитов. Заболеваемость составляет 4,9-11,3 на 1 000 000 населения в год, мужчины и женщины болеют одинаково часто, пик заболеваемости приходится на 50-75 лет [1].

Впервые клиническая картина заболевания была описана доктором Клингером в 1931 г., а в 1939 г. Фридрих Вегенер охарактеризовал ГПА как системное заболевание, проявляющееся образованием гранулем [2, 3]. Этиология изучена недостаточно, часто наблюдается связь с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей, в частности со стафилококковой и стрептококковой инфекцией [3, 4]. Ведущую роль в патогенезе играют антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), реагирующие с ферментами цитоплазмы нейтрофилов, которые обнаруживаются в крови больных ГПА. ANCA связываются с сосудистой стенкой и формируют иммунные комплексы *in situ* или непосредственно взаимодействуют с нейтрофилами, которые затем повреждают клетки эндотелия [3, 4]. Симптомы патологии настолько многогранны, что имитируют большое количество заболеваний, а это, в свою очередь, значительно затрудняет диагностику и раннее выявление ГПА даже в настоящее время, несмотря на широкий выбор современных лабораторных и инструментальных методов обследования.

Различают следующие клинические формы ГПА:

- 1) локальная – поражаются ЛОР-органы и/или орган зрения, а также возможны повышение температуры, мышечные боли, боли в суставах;
- 2) ограниченная – вовлекаются ЛОР-органы и легкие;
- 3) генерализованная – поражаются ЛОР-органы, легкие и почки.

Изменения органа зрения при ГПА отмечаются в 29-60% случаев, в 8% случаев заболевание приводит к необратимой потере зрительных функций [5]. Поражение глаза и его придаточного аппарата может быть началом заболевания (8-30%), а также долгое время оставаться единственной областью проявления, а может присоединяться впоследствии, утяжеляя течение заболевания [2]. Наиболее часто встречаются патологические изменения в орбите, реже вовлекаются склера, конъюнктивы, роговица и слезные органы, а также могут быть нарушения кровообращения в сосудах сетчатки и зрительного нерва.

Лечение пациентов с ГПА всегда проводится ревматологом совместно с другими специалистами в зависимости от локализации поражения. Схемы иммуносупрессивной терапии различные и зависят от тяжести и локализации процесса, а также от степени активности заболевания. Для лечения применяются циклофосфамид и большие дозы глюкокортикостероидов, эффективна пульс-терапия [3]. Также используются азатиоприн и метотрексат. В настоящее время подтверждена эффективность ритуксимаба при ГПА рецидивирующего течения и неэффективности стандартной терапии, а также в качестве препарата первого ряда в особых клинических ситуациях [1]. Ритуксимаб – препарат на основе моноклональных антител, который вводится по определенной схеме (1 раз в 2 недели 1000 мг в/в капельно, двукратно, повторный курс проводится через 6-12 месяцев).

Представляем Вашему вниманию клинический случай, который демонстрирует многогранность клинических проявлений и разнообразие офтальмологических изменений при ГПА.

Пациентка М., 1985 г.р., поступила в отделение микрохирургии глаза Витебской областной клинической больницы («ВОКБ») 16.10.2017 г. с жалобами на слепоту, покраснение, выраженные боли в правом глазном яблоке и за ним распирающего характера, снижение зрения левого глаза. Объективно: экзофтальмометрия ОД (правый глаз) 26 мм, ОС (левый глаз) 21 мм; Vis (острота

зрения) OD=0, экзофтальм, птоз, полная офтальмоплегия, глазная щель полностью не смыкается, смешанная сосудистая инъекция, в нижнем сегменте роговицы определяется инфильтрат серо-белого цвета, роговица в этой зоне отечная, поверхность неровная, имеется поверхностная васкуляризация, хрусталик мутный, рефлекс тусклый, детали глазного дна не офтальмоскопируются. Vis OS=0,03 (не корректирует), спокойный, роговица прозрачная, в хрусталике заднекапсулярное помутнение, диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, артерии сетчатки сужены, вены сетчатки извиты.

Из анамнеза известно: в декабре 2013г. перенесла гнойную ангину, при рентгенографии органов грудной клетки была выявлена двухсторонняя долевая пневмония, которая не сопровождалась повышением температуры тела и кашлем, была госпитализирована в больницу скорой медицинской помощи г. Витебска. После проведенной компьютерной томографии, с подозрением на саркоидоз, переведена в торакальное отделение «ВОКБ», где 24 января 2014 г. произведена биопсия легких, диагноз саркоидоза не подтвердился (рис. 1).

Консультирована офтальмологом, диагностирован краевой кератоконъюнктивит обоих глаз, назначено лечение. Выписана из стационара. Через неделю изменился цвет стула, снизился аппетит, началось кровохарканье, появилась от-

ечность, повысилась температура тела до 38,6°C. Пациентка в тяжелом состоянии была доставлена в реанимационное отделение «ВОКБ», где 12 февраля 2014 г. впервые выставлен диагноз: «Гранулематоз с полиангиитом, генерализованная форма». После проведенного системного лечения была достигнута ремиссия. В мае 2015 г. впервые появился правосторонний экзофтальм, а в июле 2015 г. пациентка перенесла двухсторонний гайморит. При проведении магнитно-резонансной томографии были обнаружены гранулемы правой орбиты, на фоне системной терапии отмечалась периодическая репозиция глазного яблока в орбиту (рис. 2).

В 2016 г. лечилась в офтальмологическом стационаре УЗ «ВОКБ» по поводу гнойного правостороннего дакриоаденита. В июне и сентябре 2016 г. неоднократно госпитализировалась в ревматологическое отделение УЗ «ВОКБ». При осмотре офтальмологом Vis OD=0,4 с коррекцией 0,6; Vis OS=0,5 с коррекцией 0,7. Экзофтальмометрия: OD – 24 мм, OS – 18 мм. На КТ орбит обнаружен отек ретробульбарной клетчатки справа. После ретробульбарного введения дипроспана экзофтальм справа уменьшился с 24 мм до 21,5 мм.

В сентябре 2017 г. усилились головные боли, боли в глазу, пациентка отмечала постепенное снижение зрения правого, а затем левого глаза, наблюдалась амбулаторно. 16 октября 2017 г. при поступлении в стационар был вы-

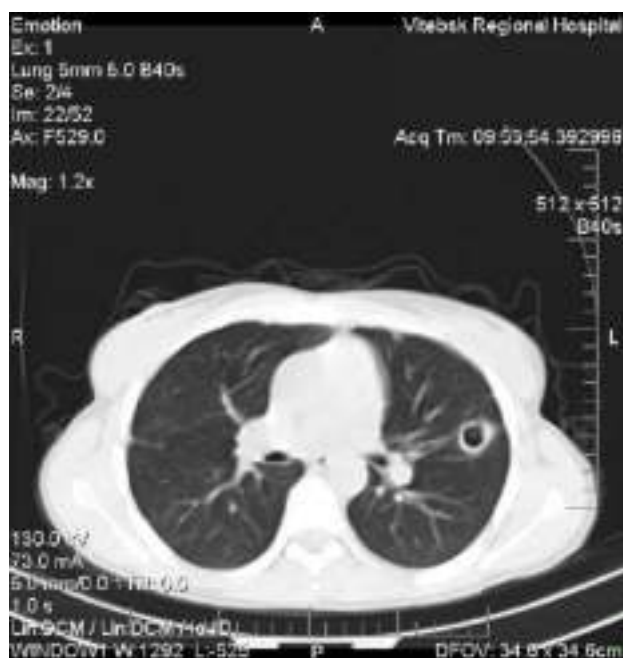


Рисунок 1 – Гранулематозные изменения в легких.



Рисунок 2 – Гранулематозные изменения в орбитах.

ставлен диагноз: «Краевая язва роговицы, неполная осложненная катаракта, полная атрофия зрительного нерва, экзофтальм правого глаза. Задняя ишемическая оптиконейропатия, частичная осложненная заднекапсулярная катаракта левого глаза». 17 октября произведена блефарография справа, назначено местное противовоспалительное и трофическое лечение. Дальнейшая терапия основного заболевания проводилась в ревматологическом отделении (пульс-терапия метпрезоном). 3 ноября сняты швы с кожи век правого глаза. Vis OD=0, веки спокойные, легкая инъекция сосудов конъюнктивы в нижнем своде, роговица эпителизирована, сформировалось помутнение умеренной интенсивности в нижнем сегменте. Отмечено улучшение зрения левого глаза, Vis OS=0,3, продолжала лечение в отделении ревматологии. 10 ноября: Vis OD=0, спокоен, экзофтальм уменьшился с 26 мм до 23 мм, облаковидное помутнение роговицы. Vis OS=0,5. Выписана на амбулаторное лечение. 27 ноября пациентка консультирована офтальмологом: предъявляла жалобы на снижение зрения, туман, периодическое чувство «увеличения» левого глаза в размерах. Vis OS=0,1. Правый глаз не беспокоит. Госпитализирована в ревматологическое отделение, назначена пульс-терапия метпрезоном и, учитывая прогрессирование офтальмологической симптоматики, потерю зрения правого глаза, к схеме лечения добавлен ритуксимаб. 06 декабря после первой инъекции ритуксимаба пациентка отметила улучшение общего состояния и зрения левого глаза, Vis OS=0,6. После второй инъекции – без отрицательной динамики, осмотрена офтальмологом в январе, феврале, марте 2018 г. Продолжаем наблюдение...

Заключение

Проблемы диагностики различных клинических форм ГПА до сих пор остаются актуальными в современной клинической практике. Многим больным этот диагноз выставляют по-смертно, а при жизни симптомы заболевания бывают приняты за совсем иные болезни. Узким специалистам (ЛОР-врачам, офтальмологам, дерматологам, кардиологам, неврологам) следует проявлять настороженность на предмет системных заболеваний, так как ранняя диагностика определяет прогноз для жизни пациента.

Назначение ритуксимаба на фоне недостаточной эффективности стандартной терапии позволяет добиться положительного клинического эффекта и улучшения зрительных функций.

У пациентов с односторонним экзофтальмом с отеком и гиперемией век, некротизирующим склеритом, краевой язвой роговицы, гнойным дакриoadенитом следует исключать диагноз гранулематоза с полиангиитом.

Литература

1. Офтальмологические проявления гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) / Я. О. Груша [и др.] // Терапевт. архив. – 2015. – Т. 87, № 12. – С. 111–116.
2. Головач, И. Ю. Биография доктора Фридриха Вегенера, описавшего гранулематозный системный васкулит. Что нам известно о его нацистском прошлом? / И. Ю. Головач // Украин. ревматол. журн. – 2013. – № 2. – С. 104–107.
3. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis / A. Greco [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2016 Jun. – Vol. 29, N 2. – P. 151–159.
4. Бекетова, Т. В. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения / Т. В. Бекетова // Науч.-практ. ревматология. – 2012. – Т. 50, № 6. – С. 19–28.
5. Изменения течения заболевания и прогноза гранулематоза с полиангиитом (Вегенера): результаты 40-летнего наблюдения / П. И. Новиков [и др.] // Клин. фармакология и терапия. – 2014. – Т. 23, № 1. – С. 32–37.

Поступила 04.07.2018 г.

Принята в печать 25.09.2018 г.

References

1. Grusha YaO, Ismailova DS, Novikov PI, Abramova YuV. Ophthalmological manifestations of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). Terapevt Arkhiv. 2015;87(12):111-6. (In Russ.)
2. Golovach IYu. Biography of Dr. Friedrich Wegener, who described granulomatous systemic vasculitis. What do we know about his Nazi past? Chto nam izvestno o

ego natsistskom proshlom? Ukrain Revmatol Zhurn. 2013;(2):104-7. (In Russ.)

3. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A, Zambetti G, de Vincentiis M. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. Int J Immunopathol Pharmacol. 2016 Jun;29(2):151-9. doi: 10.1177/0394632015617063
4. Beketova TV. Granulomatosis with polyangiitis, pathogenetically associated with anti-neutrophil

- cytoplasmic antibodies: clinical features. Nauch-Prakt Revmatologiya. 2012;50(6):19-28. (In Russ.)
5. Novikov PI, Moiseev SV, Kuznetsova EI, Semenkova EN, Mukhin NA. Changes in the course of the disease and

prognosis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener): results of 40-year follow-up. Klin Farmakologiya Terapiya. 2014;23(1):32-7. (In Russ.)

Submitted 04.07.2018

Accepted 25.09.2018

Сведения об авторах:

Медведева Л.М. – ассистент кафедры офтальмологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Королькова Н.К. – к.м.н., доцент, и.о. заведующего кафедрой офтальмологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Приступа В.В. – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Катульская Т.В. – врач-офтальмолог, заведующая отделением микрохирургии глаза, Витебская областная клиническая больница;
Медведева Л.З. – старший преподаватель кафедры офтальмологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Medvedeva L.M. – lecturer of the Chair of Ophthalmology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Korolkova N.K. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, acting head of the Chair of Ophthalmology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Pristupa V.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Ophthalmology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Katul'skaya T.V. – ophthalmologist, head of the department of eye microsurgery, Vitebsk Regional Clinical Hospital;
Medvedeva L.Z. – senior lecturer of the Chair of Ophthalmology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра офтальмологии. E-mail: medvedevaluda@bk.ru – Медведева Л.М.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Ophthalmology. E-mail: medvedevaluda@bk.ru – Lyudmila M. Medvedeva.

ДИАГНОСТИКА РУБЦУЮЩЕГОСЯ ЭРИТЕМАТОЗА

КОЗИН В.М., КОЗИНА Ю.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №5. – С. 137-141.

THE DIAGNOSING OF SCARRING ERYTHEMATOSIS

KOZIN V.M., KOZINA Y.V.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(5):137-141.

Резюме.

Рубцующийся эритематоз (РЭ), дискоидная красная волчанка (ДКВ) – хроническое вялотекущее заболевание кожи, для которого характерны резко очерченные шелушащиеся красные и рубцовые очаги на открытых участках кожного покрова. У 5% пациентов с первичным диагнозом РЭ позднее может развиваться системная красная волчанка. РЭ проявляется в виде приподнятых бляшек красноватого цвета до нескольких сантиметров в диаметре с плотно сидящими чешуйками, выраженными фолликулярными пробками в виде шипика. Кроме лица, при РЭ очаги поражения могут формироваться на ушных раковинах, в височной части головы и других участках. Очаги разрешаются атрофией с наличием пигментации вокруг них. Волосные фолликулы на волосистой части головы разрушаются, что приводит к рубцовой алопеции. Клинический случай с пациенткой 37 лет с диагнозом «Дискоидная красная волчанка. Рубцовая алопеция волосистой части головы» иллюстрирует трудности диагностики, т. к. подобные поражения волосистой части головы могут встречаться и при других дерматозах. Наличие дискоидных очагов на лице и патоморфологическое исследование рубцовых очагов на волосистой части головы подтверждают выставленный диагноз.

При выявлении у пациентки рубцовой алопеции подтверждается установленный диагноз РЭ, включающий патоморфологию и дерматоскопию для верификации диагноза.

Ключевые слова: рубцовая алопеция, эритематоз, диагностика, патоморфология, дерматоскопия.

Abstract.

Discoid lupus erythematosus (DLE), scarring erythematosus (SE) is a chronic sluggish skin disease characterized by sharply outlined scaly red and cicatricial foci on the open areas of the skin. In 5% of patients with a primary diagnosis of SE systemic lupus erythematosus can develop later. SE manifests itself in the form of raised plaques of reddish color up to a few centimeters in diameter with tightly seated scales, expressed by follicular corks in the form of spinules.

In addition to the face, lesions can be formed on the auricles, in the temporal part of the head and other areas. The foci are resolved by atrophy with the presence of pigmentation around them. Hair follicles on the scalp are destroyed, which leads to cicatricial alopecia. A clinical case with a patient of 37 years old with a diagnosis of «Discoid lupus erythematosus. Cicatricial alopecia of the scalp» illustrates the difficulties of diagnosis, since similar lesions of the scalp may occur in case of other dermatoses. The presence of discoid foci on the face and pathomorphological examination of scarring foci on the scalp confirm the diagnosis.

When cicatricial alopecia is detected in a patient it confirms the made diagnosis of SE, including pathomorphology and dermatoscopy for the verification of the diagnosis.

Key words: cicatricial alopecia, erythematosus, diagnosing, pathomorphology, dermatoscopy.

Рубцующийся эритематоз (РЭ), дискоидная красная волчанка (ДКВ), lupus erythematosus discoides [1] – хроническое вялотекущее заболева-

ние кожи, для которого характерны резко очерченные шелушащиеся красные и рубцовые очаги на открытых участках – так называемые «дискоидные»

бляшки. В случае множественных поверхностных очагов поражения кожи заболевание называют диссеминированной красной волчанкой [2-6].

Течение дискоидной красной волчанки (ДКВ) прогрессирующее, чаще встречается у женщин, чем у мужчин (8:1). Средний возраст пациентов 20-45 лет. Фоточувствительность наблюдается у 50% пациентов. Жалобы на болезненность обычно отсутствуют, иногда возможен легкий зуд и жжение в очагах поражения. Общее состояние не нарушено [5].

До 5% пациентов с первичным диагнозом хронической дискоидной красной волчанки позднее развивается системное заболевание – системная красная волчанка (СКВ). Очаги могут появиться на любом участке кожного покрова, но наиболее излюбленные места: лицо, волосистая часть головы, уши (края ушей с атрофией); возможно поражение слизистой рта, губ и глаз (блефароконъюнктивит, кератит, хориоидит) [3].

ДКВ начинается бессимптомно; появляются четко ограниченные плоские приподнятые бляшки красно-фиолетового цвета диаметром 1-2 см с плотно сидящими чешуйками. Явно выражены фолликулярные пробки; при болезненности отделения чешуйки ее нижняя поверхность выглядит в виде шипика или «дамского каблучка» [5, 6]. Поверхность очагов либо белая и гладкая, либо морщинистая за счет атрофии эпидермиса.

Очаги могут быть гипертрофическими и веррукозными; могут формироваться на ладонях и подошвах, на слизистой полости рта (менее 5% пациентов). Иногда очаги спонтанно разрешаются, но чаще формируется атрофия и западение бляшек, из-за чего их края несколько возвышаются над центральной частью. На фоне эритемы наблюдаются телеангиэктазии. Без лечения очаги разрешаются атрофическими рубцами, которые на лице обычно втягиваются, придавая ему «волчье» выражение – «волчанка». Волосные фолликулы разрушаются, что приводит к необратимой рубцовой алопеции. Расположение очагов облысения беспорядочное.

Выраженная оценка кожного очага дискоидной красной волчанки включает параметры: эритема, индурация, шелушение, атрофия (от 0 до 4 баллов) в соответствии с исследованиями голландских ученых [6].

Если изменение пигментации происходит более 12 месяцев, баллы увеличиваются в 2 раза – индекс активности заболевания при красной волчанке (Cutaneous Lupus erythematosus Disease Area and Severity Index – CLASI). При этом ко-

личественный показатель шкалы повреждения возрастает при рубцующихся формах болезни и формах лечения [6].

Цель исследования – рассмотреть клинический случай у пациентки Д., 39 лет, с прогностическим диагностическим течением дискоидной красной волчанки, появившейся около года назад на лице и с последующим развитием в течение полугода рубцовой алопеции на волосистой части головы.

Материал и методы

Пациентка Д., 39 лет, поступила в кожное отделение Витебского областного клинического центра дерматовенерологии и косметологии (ВОКЦДиК) с жалобами на наличие высыпаний на коже лица и очага выпадения волос на волосистой части головы.

Со слов пациентки: больна около года, при первом посещении врача-дерматовенеролога был установлен диагноз «Простой раздражительный контактный дерматит»; лечение кремом «Тридерм» оказалось без эффекта. Высыпания на коже лица постепенно распространились. Около полугода назад пациентка отметила появление очага на волосистой части головы. За медицинской помощью не обращалась. Отметила ухудшение состояния на коже лица и волосистой части головы в летнее время. Настоящее обострение ухудшилось в течение последнего месяца.

Из анамнеза: из перенесенных заболеваний – простудные, Lues в 1999 г. (лечение и снятие с учета). Травм, операций, переливаний крови и вирусных гепатитов не отмечено.

St. localis: на коже лица – очаги эритемы до 2-х см в диаметре (правая щека, бровь, нос) с атрофией в центре, шелушением и корочками. На коже волосистой части головы в теменной области определяется атрофическая бляшка размером 4х6 см, с нечеткими границами, подострой эритемой и шелушением, телеангиэктазиями, единично растущими волосами; зона расшатанных волос не определяется. Положительны симптом Бенье-Мещерского (болезненное удаление чешуек пинцетом) и симптом «шипика» («дамского каблучка») – гиперкератотический слепок устья фолликула. Рекомендовано обследование (биопсия) кожи из очагов на волосистой части головы.

Осмотрена терапевтом: патологии со стороны внутренних органов не выявлено. Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови без отклонений от нормы.

Кровь на LE-клетки: обнаружены единичные LE-клетки (менее 5 на 1000 лейкоцитов).

УЗИ ОБП: признаки хронического пиелонефрита в стадии ремиссии.

Диагностическая дерматоскопия: осмотрены у пациентки (рис. 1А, Б, увеличение в 20 и 40 раз) воспалительные бляшки на лице и волосистой части головы с рубцовой алопецией, закупорка фолликулов, телеангиэктазии.

Данные гистологического исследования, пациентка 39 лет, биопсия из очага на волосистой части головы. В присланном биоптате отмечается значительное уменьшение волосных фолликулов за счет воспалительно-склеротических изменений. Воспалительный инфильтрат преимущественно из лимфоцитов располагается в области волосных фолликулов и других придатков кожи. Эпидермис несколько утончен, базальная мембрана его утолщена. В поверхностных отделах дермы отмечается муцинизация. В меньшей степени воспалительный инфильтрат располагается периваскулярно. Данная морфологическая картина в большей степени соответствует дискоидной красной волчанке.

Учитывая данные клинической картины, дерматоскопического и патоморфологического исследований установлен диагноз: «Хроническая дискоидная красная волчанка с атрофией очагов на лице. Рубцовая алопеция волосистой части головы».

Назначено лечение: Sol. натрия тиосульфат 30% – 10,0+5,0 Sol. NaCl 0,9% в/в №5; Sol. Vit B1 5% 1,0 в/м, Sol. Vit B12 – 500 мкг в/м; неуробекс по 1 таб. 2 раза/день; преднизолон (таб.) 40 мг/сут.; аспаркам по 1 таб. 3 раза/день. Местно на очаги поражения – элоком 2 раза/день.



А



Б

Рисунок 1 – Дерматоскопия очага поражения: А – увеличение в 20 раз, Б – увеличение в 40 раз.

Результаты и обсуждение

На фоне проводимой 18 дней терапии у пациентки отмечалась положительная динамика: эритема, шелушение уменьшились. Пациентка переведена на дневной стационар; в дальнейшем рекомендовано обратиться к ревматологу для исключения возможного системного процесса.

Для дифференциальной диагностики рубцовой алопеции на волосистой части головы мы провели исследования со следующими дерматозами (табл. 1) и нерубцовые поражения кожи (табл. 2) [2, 3, 5].

Другие дерматоскопические исследования в виде фотографий на волосистой части головы представлены в иллюстративном руководстве по дерматоскопической диагностике (Джонатан Боулинг, 2013 г.) [2].

Дерматоскопические картины алопеций при различных заболеваниях представлены следующие [2]:

1. Андрогенная алопеция.
2. Гнездная алопеция.
3. Трихотилломания на в/ч головы и «узелок щипальщика».
4. Лимфоцитарная рубцовая алопеция.
5. Хроническая рубцовая алопеция после лечения сильными топическими кортикостероидами.
6. Пучковый фолликулит.
7. Линейная псевдопелада.
8. Базально-клеточная карцинома в/ч головы.
9. Меланома в/ч головы.

Заключение

1. Приведенный случай из практики у паци-

Таблица 1 – Проявления рубцовой алопеции при дискоидной красной волчанке с рубцующимися дерматозами

№	Диагноз	Проявления заболевания
1.	Псевдопелада Брока	Начинается с небольшого очага в теменной области; кожа в очаге поражения гладкая, блестящая. При наличии нескольких очагов они сливаются между собой и образуют очаг с клиновидными очертаниями. Иногда в начале заболевания в месте очагов может быть эритема, жжение, зуд.
2.	Декальвирующий фолликулит (эпилирующий и рубцующийся фолликулит Дарье)	На фоне застойной эритемы появляются сгруппированные небольшие фолликулярные узелки и пустулы, а также расположенные фолликулярно светло-желтые корочки и сероватые чешуйки, которые легко снимаются при поскабливании. Эти элементы сливаются и образуют многочисленные четкие отграниченные круглые или овальные инфильтрированные бляшки диаметром 1-2 см винно-красного цвета с плоским, как правило, безболезненным инфильтратом в основании; рубцующийся фолликулит приводит к его воспалению, деструкции и стойкой алопеции.
3.	Фолликулярная муцинозная алопеция	Проявляется в виде четко очерченных поверхностных, слегка инфильтрированных, эритематозно-сквамозных очагов. Первичным элементом является фолликулярная папула. Папулы могут сливаться в бляшки. Сформировавшиеся бляшки возвышаются над окружающей кожей, часто покрыты мелкими чешуйками плотной консистенции. При поражении волосистой части головы, бровей, бороды сопровождается рубцовой алопецией.
4.	Синдром Литла-Лассюэра	Проявляется развитием рубцовой алопеции, выпадением волос в подмышечных впадинах и на лобке с явлениями фолликулярного кератоза (роговые папулы с выступающими шипиками) на других участках тела. На волосистой части головы образуются небольшие плешинки, кожа в очагах натянута, блестит, атрофична.
5.	Поражения в/ч головы при склеродермии	При линейной склеродермии поражение обычно начинается с волосистой части головы в виде вертикально расположенной полосы атрофической рубцовой алопеции шириной 1-3 см, спускающейся на кожу лба, спинку носа и верхнюю губу. По форме и расположению атрофический рубец напоминает след от удара саблей.
6.	Поражения в/ч головы при фолликулярной форме КПЛ	Высыпания в виде мелких папул в устьях фолликулов на волосистой части головы. Формируется атрофия кожи и деструкция волосяных фолликулов

Таблица 2 – Проявления рубцовой алопеции волосистой части головы при дискоидной красной волчанке с нерубцующимися дерматозами

№	Диагноз	Проявления заболевания
1.	Розацеа	Центробежная эритема, папуло-пустулы, телеангиэктазии.
2.	Себорейный дерматит	Нечеткая эритема, мелкие папулы с явлениями дерматита.
3.	Псориаз	Четкие бляшечные папулезные элементы с беловатым серебристым шелушением и кровяными каплями при поскабливании папул.
4.	Центробежная эритема Биетта	Четкая центрофациальная эритема с поражением участков скуловых костей.
5.	Дерматомиозит	Периорбитальный лиловый оттенок век и скуловых костей, крыльев носа и носогубных складок.
6.	Сифилис	Папулезные, пустулезные и бугорковые сифилиды.
7.	Микроспория, трихофития в/ч головы	Очаги с эритематозно-сквамозными изменениями и поражениями волосистой части головы, КОН-тест+.
8.	Кожная злокачественная Т-клеточная лимфома	Расплывчатые эритематозно-сквамозные очаги и картонные бляшки (I и II стадии грибовидного микоза).
9.	Солнечная и многоформная экссудативная эритема	Дифференцируют с центробежной эритемой.
10.	Лимфоцитарная инфильтрация Джесснера-Канофа	Напоминает кольцевидную гранулему, которая самопроизвольно исчезает.
11.	Эозинофильная гранулема лица	Красновато-бурого цвета бляшка без явлений фолликулярного гиперкератоза с изъязвлением

ентки Д., 39 лет, с диагнозом «Дискоидная красная волчанка. Рубцовая алопеция волосистой части головы» иллюстрирует трудности диагностики, т.к. рубцовая алопеция на лице и волосистой части головы наблюдается при ряде дерматозов.

2. Наличие дискоидных очагов на лице и патоморфологическое исследование рубцовых очагов на волосистой части головы подтверждают диагноз «Хроническая кожная красная волчанка с поражением волосистой части головы».

3. При наличии у пациентки рубцовой алопеции специалистам необходимо проводить клинические, включая дерматоскопию, трихоскопию и патогистологические исследования кожи из очагов поражения для верификации диагноза.

Литература

1. Скрипкин, Ю. К. Кожные и венерические болезни : учеб. пособие для педиатр. фак. мед. ин-тов / Ю. К. Скрипкин, Г. Я. Шарапова. – М. : Медицина, 1980. – 319 с.
2. Боулинг, Дж. Диагностическая дерматоскопия : иллюстрир. рук. : пер. с англ. / Дж. Боулинг ; под общ. ред. А. А. Кубановой. – М. : Изд-во Панфилова : БИНОМ. Лаб. знаний, 2013. – 160 с.
3. Антоньев, А. А. Дифференциальная диагностика кожных болезней / А. А. Антоньев, Р. С. Бабаянц, Б. А. Беренбейн ; под ред. А. А. Студничина. – М. : Медицина, 1983. – 560 с.
4. Хебиф, Т. П. Кожные болезни. Диагностика и лечение : пер. с англ. / Т. П. Хебиф ; под ред. А. А. Кубановой. – М. : Медпресс-информ, 2006. – 671 с.
5. Дерматология : атлас-справ. : пер. с англ. / Т. Фицпатрик [и др.]. – М. : Практика, 1999. – 1044 с.
6. Адашкевич, В. П. Диагностические индексы в дерматологии / В. П. Адашкевич. – М. : Изд-во Панфилова : БИНОМ, 2014. – 343 с.

Поступила 11.06.2018 г.

Принята в печать 25.09.2018 г.

References

1. Skripkin YuK, Sharapova GYa. Skin and venereal diseases: ucheb posobie dlia pediatri fak med in-tov. Moscow, RF: Meditsina; 1980. 319 p. (In Russ.)
2. Bouling Dzh; Kubanova AA, red. Diagnostic dermatoscopy: illiustrir ruk: per s angl. Moscow, RF: Izd-vo Panfilova: BINOM Lab znani; 2013. 160 p. (In Russ.)
3. Anton'yev AA, Babayants RS, Berenbeyn BA; Studnitsin AA, red. Differential diagnosis of skin diseases. Moscow,

RF: Meditsina; 1983. 560 p. (In Russ.)

4. Khebif TP; Kubanova AA, red. Skin disease. Diagnosis and treatment: per s angl. Moscow, RF: Medpress-inform; 2006. 671 p. (In Russ.)
5. Fitzpatrick T, Dzhonson R, Vulf K, Polano M, Syurmon DD. Dermatology: atlas-sprav: per s angl. Moscow, RF: Praktika; 1999. 1044 p. (In Russ.)
6. Adaskevich VP. Diagnostic indices in dermatology. Moscow, RF: Izd-vo Panfilova: BINOM; 2014. 343 p. (In Russ.)

Submitted 11.06.2018

Accepted 25.09.2018

Сведения об авторах:

Козин В.М. – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Козина Ю.В. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Kozin V.M. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Kozina Y.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра дерматовенерологии. E-mail: kozinayulia@mail.ru – Козина Юлия Владимировна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Dermatovenereology. E-mail: kozinayulia@mail.ru – Yuliya V. Kozina.

АБДОМИНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ И АНДРОГЕНЕТИЧЕСКАЯ АЛОПЕЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ-МУЖЧИН ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

ТИХОНОВСКАЯ И.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №5. – С. 142-147.

ABDOMINAL OBESITY AND ANDROGENETIC ALOPECIA IN MALE PATIENTS OF THE DERMATOLOGICAL PROFILE

TIKHONOVSKAYA I.V.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(5):142-147.

Резюме.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – одно из основных направлений медицины. Абдоминальное ожирение является базовым признаком в диагностике метаболического синдрома, осложнениями которого являются сердечно-сосудистые заболевания. В зависимости от популяции, начала и клинических проявлений, андрогенетическая алопеция может быть ассоциирована с метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью, гиперлипидемиями.

Цель работы – изучить частоту встречаемости абдоминального ожирения и андрогенетической алопеции у пациентов-мужчин дерматологического профиля.

Материал и методы. Обследовались 100 пациентов-мужчин в возрасте 30 лет и старше, страдающих различной кожной патологией. Использовались клинический, антропометрический методы исследования.

Результаты. Все обследованные пациенты были трудоспособного возраста (средний возраст – 50,9±11,6 лет). Абдоминальное ожирение диагностировано у 62 (62%) пациентов, 44 (44%) имели андрогенетическую алопецию с преобладанием ее макушечной формы легкой и средней степени тяжести. Среди пациентов с андрогенетической алопецией тридцать (68,1%) страдали абдоминальным ожирением, что чаще, чем среди пациентов без андрогенетической алопеции – 32 (57,1%). Артериальная гипертензия различной степени тяжести диагностирована у 17 (40,4%) пациентов с макушечной формой андрогенетической алопецией, что чаще, чем у пациентов без андрогенетической алопеции – 14 (25%). Андрогенетическая алопеция сочеталась с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением у 13 (29,5%) пациентов; артериальной гипертензией и псориазом у 12 (27,2%) пациентов; артериальной гипертензией, абдоминальным ожирением и псориазом у 11 (25%) пациентов.

Заключение. Дополнительные исследования необходимы для окончательных выводов сочетания этих заболеваний и возможной патогенетической связи.

Ключевые слова: андрогенетическая алопеция, абдоминальное ожирение, псориаз.

Abstract.

The prevention of cardiovascular diseases is one of the major directions of medicine. Abdominal obesity is the main sign in the diagnosis of metabolic syndrome, complications of which are cardiovascular diseases. Depending on the population, onset and clinical manifestations androgenetic alopecia can be associated with metabolic syndrome, insulin resistance, hyperlipidemia. The aim of this study was to investigate the occurrence rate of abdominal obesity and androgenetic alopecia in dermatological male patients.

Material and methods. One hundred male patients at the age of 30 years and older who had different skin pathologies were observed. Clinical, anthropometric methods of investigation were used.

Results. All examined patients were able-bodied (mean age – 50,9±11,6 years). Abdominal obesity was diagnosed in

62 (62%) of patients, 44 (44%) of them had androgenetic alopecia with the predominance of its vertex type of mild and moderate severity. Thirty (68,1%) male patients with androgenetic alopecia suffered from abdominal obesity, this occurred more frequently than in patients without androgenetic alopecia – 32 (57,1%) persons. Seventeen (40,4%) patients with the vertex type of androgenetic alopecia had arterial hypertension of various severity degree, this occurred more often than in patients without androgenetic alopecia – 14 (25%) subjects. The combination of androgenetic alopecia, arterial hypertension and abdominal obesity was observed in 13 (29,5%) male patients. The combination of androgenetic alopecia, arterial hypertension and psoriasis was observed in 12 male patients (27,2%). The combination of androgenetic alopecia, arterial hypertension, abdominal obesity and psoriasis was observed in 11 male patients (25%).

Conclusions. Further studies are needed for drawing definitive conclusions concerning the combination of these diseases and possible pathogenetic connection between them.

Key words: androgenetic alopecia, abdominal obesity, psoriasis.

Большое число заболеваний, в том числе и метаболических, могут проявляться на коже. Например, черный акантоз, липоидный некробиоз, перфорирующие дерматозы при сахарном диабете, хроническое телогеновое выпадение волос при гипо/гипертиреозе, ксантомы при нарушении метаболизма липидов. Патогенетическая взаимосвязь одних состояний установлена, других – выясняется. Есть исследования, позволяющие сделать заключение, что выдающийся подбородок, андрогенетическая алопеция (АГА), складка мочки уха, ксантелазма и дуга роговицы (*Arcus corneae*) независимо от возраста и других известных факторов риска кардиоваскулярных заболеваний ассоциированы с повышенным риском развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [1, 2].

Андрогенетическая алопеция (АГА) или алопеция по мужскому типу, – прогрессирующая нерубцовая потеря волос, в результате которой терминальные волосяные фолликулы в андрогензависимых зонах постепенно заменяются vellusными. Процесс этот медленный и гистологически проявляется минитюаризацией волосяного фолликула, размеры которого, как известно, зависят от размеров дермального сосочка. В конечном итоге на месте фолликула возникает фиброз, и рост волос становится невозможным. Особую роль в развитии этого процесса играет мышца, поднимающая волос, которая в конечной стадии АГА замещается жировой тканью. В развитии заболевания имеют значения генетические, эндокринные и возрастные факторы, но основную роль у мужчин играют андрогены и рецепторы к ним. Доказано, что волосяные фолликулы в области АГА экспрессируют больше андрогеновых рецепторов и содержат более высокий уровень 5 α -редуктазы (фермент, который превращает тестостерон в более активный дигидротестосте-

рон). У пациентов, имеющих АГА, уровень андрогенов в крови в большинстве случаев остается нормальным. По различным данным, АГА может встречаться у 50-95% мужчин в зависимости от популяций и возраста, причем с возрастом число пациентов с АГА увеличивается, достигая до 80-95% в возрасте 80 лет. Есть исследования, подтверждающие, что тяжелые стадии макушечной формы АГА являются локальным проявлением системного атеросклероза. Возможно, этим можно объяснить эффект топического миноксидила при лечении АГА [3, 4]. Ряд исследований указывает на то, что АГА ассоциирована с метаболическим синдромом, основным клиническим признаком которого является абдоминальное ожирение [5, 6].

Ожирение – крайне актуальная проблема современности и количество людей, страдающих им, постоянно увеличивается, особенно в экономически развитых странах. Большинство исследователей считают, что абдоминальное ожирение, а не индекс массы тела, является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний. Абдоминальное (висцеральное) ожирение определяется по количеству жира в брюшной полости. Уровень жира в брюшной полости можно определить магнитно-резонансной томографией, компьютерной томографией или по соотношению объема талии и объема бедер (нормальные показатели у мужчин-европейцев менее 1, что соответствует объему талии менее 102 см). С другой стороны, объем талии менее 94 см у мужчин-европейцев считается целевым для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и по критериям диагностики метаболического синдрома, абдоминальное ожирение у мужчин определяется при объеме талии больше, чем 94 см [7, 8]. Опасность абдоминального ожирения в том, что оно приводит к развитию артериальной гипертензии,

инсулинорезистентности и сахарному диабету 2 типа, дислипидемиям с формированием метаболического синдрома.

Цель настоящего исследования – изучить частоту встречаемости андрогенетической алопеции и абдоминального ожирения у пациентов-мужчин дерматологического профиля.

Материал и методы

Наблюдались 100 пациентов-мужчин, находящихся на лечении в кожном и микологическом отделениях Витебского областного клинического центра дерматовенерологии и косметологии за период ноябрь 2015 года – январь 2016 года в возрасте 30 лет и старше. Исключены пациенты, получающие препараты для контроля веса, и пациенты, получающие статины. Методы обследования включали в себя сбор анамнеза, измерение антропометрических данных (рост, масса тела, окружность талии), расчет ИМТ по формуле: масса тела (кг) / рост (м). Ожирение определялось по индексу массы тела Кетле: менее 18,5 – недостаточная масса тела, 18,5-24,9 – нормальная масса тела, 25,0-29,9 – избыточная масса, 30,0-39,9 – ожирение, 40,0 и выше – выраженное ожирение. Объем талии измерялся в сантиметрах как наименьший объем между грудной клеткой (нижний край ребер) и гребнем подвздошной кости. Для классификации уровня артериального давления (АД) использовались следующие критерии: оптимальное АД - < 120/80 мм рт. ст., нормальное АД – 120-129 / 80-84 мм рт. ст., высокое нормальное АД 130-139 / 85-89 мм рт. ст., АГ (артериальная гипертензия) 1-й степени (мягкая АГ) – 140-159 / 90-99 мм рт. ст., АГ 2-й степени – 160-179 / 100-109 мм рт. ст., АГ 3-й степени – АД выше 180 / 110 мм рт. ст. [7, 8].

АГА классифицировалась по Гамильтону – Норвуду (Hamilton–Norwood) следующим образом: отсутствие АГА (I, II); лобная АГА (IIa, III, IIIa, IVa); макушечная АГА легкой степени (IV); средней степени (V, Va); тяжелой (VI, VII). Для сравнительного анализа были выделены 2 группы пациентов: группа 1 – пациенты с лобной АГА (IIa, III, IIIa, IVa) и группа 2 – пациенты с макушечной АГА (IV; V, Va; VI, VII).

Результаты

Средний возраст обследованных пациентов составил 50,9±11,6 лет. Среди них страдающих

псориазом было 68 человек (68%), различными видами экзем 10 (10%), микозами 10 (10%), розацеа – 4 (4%), красным плоским лишаем – 4 (4%), другими дерматозами (контактно – аллергический дерматит, многоформная экссудативная эритема, токсикодермия, вирусная экзантема) – 4 (4%).

Пациентов с I и II степенью АГА, что расценивается как отсутствие АГА, было 56 (56%). Средний возраст этих пациентов составил 46,6±11,7 года. По индексу массы тела пациенты этой группы распределились следующим образом: с нормальным весом было 26 (46,4%), с повышенным – 20 (35,7%), с ожирением – 7 (12,5%), с выраженным ожирением – 3 (5,4%). Окружность талии более 94 см была у 32 (57,1%) пациентов. Артериальная гипертензия различной степени тяжести была диагностирована у 14 (25%) пациентов. Два пациента из этой группы перенесли инфаркт в раннем возрасте (27 и 50 лет).

Андрогенетическая алопеция наблюдалась у 44 (44%) обследованных пациентов. Среди них лобный (IIa, III, IIIa, IVa) тип был диагностирован у двоих (4,5%), макушечный у 42 (95,4%) пациентов. Из 42 пациентов с макушечной АГА, АГА легкой степени (IV) была у 23 (54,7%), средней степени тяжести (V, Va) у 9 (21,4%) и тяжелой (VI, VII) у 10 (23,8%) пациентов. По индексу массы тела пациенты с макушечной формой АГА распределились следующим образом: с нормальным весом было 9 (21,4%), с повышенным весом – 19 (45,2%), с ожирением – 11 (26,1%), с выраженным ожирением – 3 (7,1%). Окружность талии более 94 см наблюдалась у 30 (71,4%) пациентов. Артериальная гипертензия различной степени тяжести была установлена у 17 (40,4%) пациентов.

Сравнительные антропометрические данные обследованных пациентов отражены в таблице 1, частота встречаемости АГ у пациентов с АГА – в таблице 2.

АГА (лобный и макушечный тип) сочеталась с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением у 13 (29,5%) пациентов; артериальной гипертензией и псориазом у 12 (27,2%) пациентов; артериальной гипертензией, абдоминальным ожирением и псориазом у 11 (25%) пациентов.

Обсуждение

Есть наблюдения, что АГА, в зависимости от тяжести, возраста начала заболевания и по-

Таблица 1 – Антропометрические данные у обследованных пациентов

Тип АГА	Нормальный вес	Повышенный вес	Ожирение	Выраженное ожирение	Окружность талии > 94 см
Без АГА (I, II)	26 (46,4%)	20 (35,7%)	7 (12,5%)	3 (5,4%)	32 (57,1%)
Макушечная АГА	9 (21,4%)	19 (45,2%)	11 (26,2%)	3 (7,1%)	30 (71,4%)

Примечание: в виду малого числа, в таблицу не включены пациенты с лобным типом АГА.

Таблица 2 – Частота встречаемости АГ у обследованных пациентов

Степень артериальной гипертензии	Тип АГА	
	Без АГА (56 пациентов)	Макушечная АГА (42 пациента)
АГ 1 степени	5 (8,9%)	12 (28,5%)
АГ 2 степени	8 (14,2%)	2 (4,8%)
АГ 3 степени	1 (1,8%)	3 (7,1)
Итого	14 (25%)	17 (40,4%)

пуляции, ассоциирована с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом, основным проявлением которого является абдоминальное ожирение. Такая связь прослеживается особенно у молодых пациентов [5, 9, 10]. Как эти состояния могут быть связаны между собой, остается непонятным. Одна из теорий объясняет взаимосвязь АГА и метаболического синдрома инсулинорезистентностью, наблюдаемой при последнем, и дисрегуляцией инсулиноподобного фактора роста 1 у людей с ожирением. Как известно, инсулин и инсулиноподобный фактор роста могут индуцировать активность 5 α – редуктазы, фермента, играющего основную роль в развитии АГА у мужчин. Есть точка зрения, что у пациентов с ранним началом макушечной формы АГА следует исключать инсулинорезистентность [10]. Ряд исследований указывает на то, что из – за липотоксичности, возникающей при ожирении, развивается оксидативный стресс [11], который оказывает значительное влияние на старение волосяного фолликула и стимулирует секрецию факторов, угнетающих его рост [12]. Кроме депонирования энергии, жировая ткань является активной субстанцией и секретирует биологические медиаторы, которые способны регулировать кровяное давление, гомеостаз глюкозы, ангиогенез и иммунные реакции. Семейство этих медиаторов может синтезироваться непосредственно жировыми клетками (адипокины) и клетками иммунной системы, которые обнаруживаются в стромально - васкулярной фракции жировой ткани (цитокины). Адипокины и цитокины реализовывают про- и противовоспалительный от-

вет, поддерживают хроническое (микровоспаление) воспаление. Как известно, микровоспаление играет определенную роль в развитии фиброза при АГА. При вертикальном разрезе биоптата очагов алопеции определяются воспалительные инфильтраты, локализующиеся в верхней части фолликула (нижняя часть воронки и перешеек), а при иммуногистохимическом исследовании выявлено увеличенное количество коллагена I и утолщение перифолликулярной оболочки, особенно у пациентов старшей возрастной группы [13-15].

С другой стороны, в данном исследовании большинство пациентов с АГА страдали псориазом, который является независимым фактором риска развития метаболического синдрома и ассоциирован с ожирением. Многочисленные исследования указывают на то, что у пациентов, страдающих псориазом, значительно повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что 44% дерматологических пациентов имеют АГА с преобладанием ее макушечной формы легкой и средней степени тяжести, причем большинство пациентов являются лицами трудоспособного возраста. Абдоминальное ожирение встречается у 62% дерматологических пациентов, несколько чаще у пациентов с АГА по сравнению с пациентами без АГА (68,1% и 57,1% соответственно).

Учитывая данные литературы и собственные наблюдения, можно предположить, что в

случае сочетания АГА с абдоминальным ожирением (оба признака можно определить визуально любому специалисту), необходимо дополнительное, целенаправленное обследование пациентов для исключения/подтверждения метаболического синдрома, что в конечном итоге будет вносить неопределимый вклад дерматологов в профилактику сердечно-сосудистых заболеваний. Для установления же патогенетической взаимосвязи этих заболеваний необходимы дополнительные клинические, биохимические, иммунологические и молекулярно-генетические исследования.

Литература

- Visible Age-Related Signs and Risk of Ischemic Heart Disease in the General Population A Prospective Cohort Study / M. Christoffersen [et al.] // *Circulation*. – 2014 Mar. – Vol. 129, N 9. – P. 990–998.
- Lebwohl M. Prominent mental (chin) crease: A new sign of pseudoxanthoma elasticum / M. Lebwohl, E. Lebwohl, L. Bercovitch // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2003 Apr. – Vol. 48, N 4. – P. 620–622.
- Sivagnanam G. Baldness, a new marker for coronary heart disease risk / G. Sivagnanam // *J. Pharmacol. Pharmacother.* – 2013. – Vol. 4, N 3. – P. 223–224.
- Male pattern baldness and its association with coronary heart disease: a meta-analysis / T. Yamada [et al.] // *BMJ Open*. – 2013. – Vol. 3, N 4. – P. e002537.
- Su L. H. Association of androgenetic alopecia with metabolic syndrome in men: a community-based survey / L. H. Su, T. H. Chen // *Br. J. Dermatol.* – 2010 Aug. – Vol. 163, N 2. – P. 371–377.
- Yosipovitch G. Obesity and the skin: Skin physiology and skin manifestations of obesity / G. Yosipovitch, A. DeVore, A. Dawn // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007 Jun. – Vol. 56, N 6. – P. 901–916.
- Мамедов, М. Н. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике / М. Н. Мамедов, Н. А. Чепурина ; под ред. Р. Г. Оганова. – М., 2007. – 40 с.
- Международная Федерация Диабета (IDF): консенсус по критериям метаболического синдрома // *Ожирение и метаболизм*. – 2005. – № 3. – С. 47–49.
- Androgenetic alopecia and insulin resistance in young men / J. G. González-González [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2009 Oct. – Vol. 71, N 4. – P. 494–499.
- Matilainen V. Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance / V. Matilainen, P. Koskela, S. Keinänen-Kiukaanniemi // *Lancet*. – 2000 Sep. – Vol. 356, N 9236. – P. 1165–1166.
- Жук, Т. В. Ожирение, репродукция и оксидативный стресс / Т. В. Жук, С. Д. Яворская, В. В. Востриков // *Ожирение и метаболизм*. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 16–22.
- Oxidative stress associated senescence in dermal papilla cells of men with androgenetic alopecia / J. H. Upton [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2015 May. – Vol. 135, N 5. – P. 1244–1252.
- Стромально-васкулярная фракция жировой ткани как альтернативный источник клеточного материала для регенеративной медицины / А. В. Веремеев [и др.] // *Гены и клетки*. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 35–42.
- Mancuso P. The role of adipokines in chronic inflammation / P. Mancuso // *Immunotargets Ther.* – 2016 May. – Vol. 5. – С. 47–56.
- Androgenetic alopecia in males: a histopathological and ultrastructural study / M. El-Domyati [et al.] // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2009 Jun. – Vol. 8, N 2. – P. 83–91.

Поступила 27.02.2018 г.

Принята в печать 25.09.2018 г.

References

- Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, Schnohr P, Jensen GB, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Visible Age-Related Signs and Risk of Ischemic Heart Disease in the General Population A Prospective Cohort Study. *Circulation*. 2014 Mar;129(9):990-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001696
- Lebwohl M, Lebwohl E, Bercovitch L. Prominent mental (chin) crease: A new sign of pseudoxanthoma elasticum. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Apr;48(4):620-2. doi: 10.1067/mjd.2003.195
- Sivagnanam G. Baldness, a new marker for coronary heart disease risk. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(3):223-4.
- Yamada T, Hara K, Umematsu H, Kadowaki T. Male pattern baldness and its association with coronary heart disease: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2013;3(4):e002537. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002537
- Su LH, Chen TH. Association of androgenetic alopecia with metabolic syndrome in men: a community-based survey. *Br J Dermatol*. 2010 Aug;163(2):371-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09816.x
- Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: Skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jun;56(6):901-16. doi: 10.1016/j.jaad.2006.12.004
- Mamedov MN, Chepurina NA; Oganov RG, red. Total cardiovascular risk: from theory to practice. Moscow, RF; 2007. 40 p. (In Russ.)
- International Diabetes Federation (IDF): consensus on metabolic syndrome criteria. *Ozhirenie Metabolizm*. 2005;(3):47-9. (In Russ.)
- González-González JG, Mancillas-Adame LG, Fernández-Reyes M, Gómez-Flores M, Lavalle-González FJ, Ocampo-Candiani J, et al. Androgenetic alopecia and insulin resistance in young men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Oct;71(4):494-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03508.x
- Matilainen V, Koskela P, Keinänen-Kiukaanniemi S. Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *Lancet*. 2000 Sep;356(9236):1165-6. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02763-X
- Zhuk TV, Yavorskaya SD, Vostrikov VV. Obesity, reproduction and oxidative stress. *Ozhirenie Metabolizm*. 2017;14(4):16-22. (In Russ.)
- Upton JH, Hannen RF, Bahta AW, Farjo N, Farjo B, Philpott MP. Oxidative stress associated senescence in

- dermal papilla cells of men with androgenetic alopecia. J Invest Dermatol. 2015 May;135(5):1244-52. doi: 10.1038/jid.2015.28
13. Veremeev AV, Bolgarin RN, Petkova MA, Kats N, Nesterenko VG. Stromal-vascular fraction of adipose tissue as an alternative source of cellular material for regenerative medicine. Geny Kletki. 2016;11(1):35-42. (In Russ.)
14. Mancuso P. The role of adipokines in chronic inflammation. Immunotargets Ther. 2016 May;5:47-56. doi: 10.2147/ITT.S73223
15. El-Domyati M, Attia S, Saleh F, Abdel-Wahab H. Androgenetic alopecia in males: a histopathological and ultrastructural study. J Cosmet Dermatol. 2009 Jun;8(2):83-91. doi: 10.1111/j.1473-2165.2009.00439.x

Submitted 27.02.2018

Accepted 25.09.2018

Сведения об авторах:

Тихоновская И.В. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Tikhonovskaya I.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenerology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра дерматовенерологии. E-mail: semen200567@mail.ru – Тихоновская Ирина Владимировна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Dermatovenerology. E-mail: semen200567@mail.ru – Irina V. Tikhonovskaya.

К ЮБИЛЕЮ ВЛАДИСЛАВА ПАВЛОВИЧА ПОДПАЛОВА 60 лет со дня рождения



9 августа 2018 года исполнилось 60 лет профессору, доктору медицинских наук, заслуженному деятелю науки Республики Беларусь, заведующему кафедрой терапии №1 ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета Владиславу Павловичу Подпалову.

Владислав Павлович, ученый, педагог, клиницист и организатор здравоохранения, широко известен как в нашей стране, так и далеко за ее пределами.

Владислав Павлович Подпалов возглавляет научное направление по изучению развития и профилактики сердечно-сосудистой патологии среди населения различных регионов Республики Беларусь, в том числе и на территориях, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Под его руководством проводятся фундаментальные и прикладные научные исследования в области охраны здоровья, демографии, профилактической медицины и кардиологии, защищено 5 и выполняется 3 кандидатские диссертационные работы. Особое внимание на протяжении многих лет уделяется вопросам профилактической кардиологии. Результатом плодотворной работы явились 11 изобретений, защищенные патентами, и разработка более 10 инструкций на методы по первичной и вторичной профилактике болезней системы кровообращения, которые внедрены в практическое здравоохранение во многих регионах нашей республики. Результаты научных исследований докладывались на международных конгрессах, съездах и конференциях в Оттаве, Амстердаме, Милане, Праге, Париже, Фукуоко, Гданьске, Кракове, Калининграде, Екатеринбурге, Москве, Санкт-Петербурге и в других городах. Им опубликовано свыше 350 научных и научно-методических трудов, а также 3 книги.

В 2000 году профессор В.П. Подпалов организовал и возглавил Белорусское общественное объединение по артериальной гипертензии. Под его руководством проведено девять международных конференций «Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний», в которых принимали участие ученые из более чем 20 стран мира, в том числе из России, США, Канады, Нидерландов, Швеции, Польши, Греции, Латвии, Литвы, Филиппин и Сирии. Активно ведется международное сотрудничество с Государственным научно-исследовательским центром профилактической медицины Росздрава (Москва, Россия), сотрудничество со Смоленским медицинским университетом (Смоленск, Россия), Балтийским федеральным университетом имени Иммануила Канта, Гданьским медицинским университетом.

С 1997 по 2005 год на должности проректора по клинической работе и последиplomной подготовке Владиславом Павловичем разрабатывались и внедрялись новые концептуальные подходы к вопросам развития здравоохранения и совершенствования постдипломного медицинского образования. Кафедра терапии №1 ФПК и ПК является ведущей в системе Министерства здравоохранения по раз-

работке учебно-методической документации по подготовке врачей-интернов по специальности «Терапия» и «Общая врачебная практика» и переподготовке по специальности «Общая врачебная практика». Под руководством профессора В.П. Подпалова кафедра приняла участие в Белорусско-Нидерландском проекте МАТРА по совершенствованию первичной медико-санитарной помощи в Республике Беларусь.

Владислав Павлович Подпалов является одним из ведущих организаторов здравоохранения Республики Беларусь. В 2007-2010 гг. в качестве заместителя председателя рабочей группы Совета Министров принимал участие в подготовке и реализации Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь.



Профессор В.П. Подпалов с президентом Европейского общества кардиологов, профессором Жероном Баксом.

Значительное внимание Владислав Павлович уделяет экспертизе научно-исследовательских проектов и диссертаций как на республиканском, так и на международном уровне. Он являлся заместителем председателя экспертной комиссии по проблемам сердечно-сосудистой патологии Ученого медицинского Совета Министерства здравоохранения Республики Беларусь, членом специализированных Советов в Белорусском государственном медицинском университете и в Смоленском государственном медицинском университете Российской Федерации, членом Координационного Совета по Государственной комплексной целевой научно-технической программе «Здоровье» на 2006-2010 гг. при Совете Министров Республики Беларусь, членом рабочей группы некоммерческого Международного консорциума (ICNOM).

Профессор В.П. Подпалов выполняет огромную лечебно-консультативную работу. Проводит утренние конференции, плановые обходы и консилиумы в кардиологическом и терапевтическом отделениях областного кардиологического

центра и 1-ой городской клинической больницы г. Витебска, консультирует наиболее сложных пациентов, оказывает консультативную помощь в районах Витебской и Могилевской областей. В качестве главного внештатного кардиолога Витебской области профессор В.П. Подпалов проводит активную образовательную деятельность, целью которой является повышение качества оказания кардиологической помощи. Активно внедряет передовые медицинские технологии в практическое здравоохранение.

За успехи в подготовке врачей и провизоров, огромную помощь практическому здравоохранению и выдающуюся научную деятельность Владислав Павлович Подпалов был награжден медалью Франциска Скорины, значком «Отличник здравоохранения», памятной медалью «За заслуги в развитии ВГМУ», Почетной грамотой Национального собрания Республики Беларусь. В 2014 г. ему присвоено звание заслуженного деятеля науки Республики Беларусь.

Не останавливаясь на уже полученных результатах своей работы, Владислав Павлович ставит перед собой новые задачи, подавая пример работоспособности и целеустремленности новому поколению ученых.

Коллектив кафедры терапии №1 ВГМУ

ВИЗИТ ДЕЛЕГАЦИИ БЕЛГОРОДСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО НАЦИОНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В ВГМУ

18 июля 2018 г. ВГМУ посетила делегация Белгородского государственного национального исследовательского университета (НИУ «БелГУ») в составе Полухина О.Н., ректора НИУ «БелГУ», Куликовского В.Ф., директора медицинского института НИУ «БелГУ» и Белоусова Н.И., заместителя директора медицинского института НИУ «БелГУ».

В ходе визита гости познакомились с работой нашего университета, его материально-технической базой, организацией учебного процесса на кафедрах анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии, патологической анатомии, клинической микробиологии, а также посетили анатомический музей, электронную библиотеку и музей ВГМУ.

Во время встречи с руководством ВГМУ обсуждались вопросы, касающиеся дальнейшего межвузовского сотрудничества, перспектив двухсторонних проектов по линии академической мобильности студентов и преподавателей, программы включенного обучения, а также затрагивались темы совместных научных исследований.

По итогам визита делегации был подписан протокол «О программе мероприятий на 2018-2019 учебный год», касающийся направлений сотрудничества между ВГМУ и НИУ «БелГУ». Обе стороны выразили большую заинтересованность в выведении межвузовских отношений на более высокий уровень.

ВИЗИТ ДЕЛЕГАЦИИ ВГМУ В ЛИВАНСКУЮ РЕСПУБЛИКУ



С целью наращивания экспорта образовательных услуг в Ливанскую Республику с 6 по 13 августа 2018 года состоялся визит делегации ВГМУ в составе проректора по международным связям и работе с иностранными гражданами М.М. Савчука и начальника отдела международных связей О.В. Матющенко.

В ходе данной поездки состоялось много официальных встреч с политической и религиозной элитой Ливана, во время которых нашей делегации выпала честь познакомить оппонентов с возможностями и условиями для обучения иностранных граждан в ВГМУ, а также ответить на все интересующие их вопросы.

Во всех областях Ливана проводились рекламно-информационные семинары, на которых присутствовали школьники и их родители, директора престижных ливанских школ и другие граждане, заинтересованные в поступлении в медицинский университет.

Совместно с компанией Медикал Лайн, являющейся официальным представителем ВГМУ в Ливане, была достигнута договоренность об открытии образовательного центра ВГМУ в г. Триполи, который имеет все шансы стать региональным образовательным кластером по подготовке абитуриентов из разных областей Ливана к поступлению в ВГМУ.

В ходе визита в Ливанскую Республику делегация нашего университета имела также возможность посетить больницу Медикал Лайн имени Шейха Халафа эль-Хабтура в г. Храр, область Аккар, где уже трудятся выпускники ВГМУ. На базе данного медицинского учреждения ливанские студенты могут проходить летнюю практику во время обучения в нашем университете, а также, возможно, получить трудоустройство после окончания ВУЗа.

По завершении поездки в Ливане для иностранных абитуриентов, желающих обучаться в ВГМУ, были проведены вступительные испытания, что явилось отправной точкой к формированию новых, более прогрессивных и удобных для иностранных граждан условий для поступления в наш университет.

ВТОРОЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС DENTSPLY SIRONA WORLD СНГ

21-23 сентября 2018 года состоялся Второй международный стоматологический конгресс Dentsply Sirona World СНГ, который объединил в Московском международном Доме музыки в Москве более 1200 специалистов стоматологического профиля всех направлений: профилактика, реставрация, эндодонтия, имплантология, включая отдельный блок по эффективному управлению клиникой. В течение 3-х дней специалисты с мировыми именами представляли насыщенные клинические лекции и говорили об актуальных вопросах современной стоматологии – от профилактики до имплантологии. Отдельные сессии были посвящены ортодонтии, протезированию и цифровой стоматологии.

Среди докладчиков конгресса были лекторы мировой величины. Благодаря синхронному переводу и одновременной онлайн-трансляции, конгресс предоставил возможность врачам обменяться практическим опытом с коллегами из стран СНГ, Восточной Европы и других регионов мира. В качестве приглашенного специалиста от нашего университета в конгрессе принял участие заведующий кафедрой терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК, доцент Чернявский Юрий Павлович.



21 сентября 2018 года Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет участвовал в работе конгресса благодаря прямой онлайн-трансляции из г.Москвы. Совместно с преподавателями кафедр и студентами стоматологического факультета в конференц-зале УО «ВГМУ» состоялась презентация докладов «Будущее современной адгезивной стоматологии. Наши дни» (лектор – д-р Андре Рейс, Бразилия), «Секреты композитных реставраций – и не только» (лектор – д-р Гаэтано Паллоне, Италия), «Выбор алгоритма действий в

сложных клинических случаях и при повторном эндодонтическом лечении» (лектор – д-р Майкл Дж. Шанамбло, США) первого дня конгресса. Преподаватели и студенты стоматологического факультета, врачи-стоматологи практического здравоохранения выражают большую благодарность руководству нашего университета в лице ректора ВГМУ, профессора Щастного Анатолия Тадеушевича и руководству компании Dentsply Sirona за предоставленную возможность принять участие в работе Второго международного стоматологического конгресса, узнать современные мировые тенденции лечения и диагностики на эндодонтическом и терапевтическом приеме. Мы надеемся на дальнейшее сотрудничество, что сможет повысить рейтинг нашего вуза не только в странах СНГ, но и на международном уровне, а также улучшить качество образовательного процесса и мотивировать студентов к активному освоению теоретических знаний и практических навыков.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Вестник ВГМУ» публикует статьи на русском и английском языках по следующим отраслям науки:

- медицинским;
- биологическим (медико-биологические аспекты);
- фармацевтическим;
- психологии и педагогике.

Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что за правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программу Microsoft Word. Размеры полей: сверху – 2 см; снизу – 2 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Рукопись печатается через двойной интервал с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к резюме). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

Структура рукописи

Рукопись статьи должна включать следующие части:

1. Титульный раздел
2. Структурированное резюме и ключевые слова на русском и английском языках
3. Введение
4. Материал и методы
5. Результаты
6. Обсуждение
7. Заключение
8. Литература
9. Рисунки и таблицы

1. Титульный раздел должен содержать:

Название статьи – должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи.

Фамилию и инициалы автора (авторов) – при написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества;

Официальное название учреждений, в которых выполнялась работа.

Сведения об авторах – указываются полностью фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела), ORCID (если есть). Все лица, обозначенные как авторы, должны соответствовать критериям этого понятия (см. рекомендации ICJME).

Адрес для корреспонденции – приводятся рабочий почтовый адрес места работы или домашний адрес, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Благодарности – авторы могут выразить благодарности людям или организациям, способствовавшим публикации рукописи в журнале, но не являющимся её авторами (научное руководство или консультация, критический анализ исследования, сбор данных, финансирование, техническое и лингвистическое редактирование, предоставление пациентов для участия в исследовании и их лечение, предоставленные данные, в том числе рисунки и пр.). Хорошим тоном считается выражение благодарности анонимным рецензентам.

Информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов: указывается источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.).

Наличие / отсутствие конфликта интересов. Наиболее частая причина возникновения конфликта интересов – финансовые отношения. Возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество.

Количество рисунков и таблиц. Если количество рисунков и таблиц не указано на титульной странице, редакции и рецензентам бывает трудно определить, все ли рисунки и таблицы, которые должны сопровождать рукопись, были в неё включены.

2. **Структурированное резюме** оригинальной научной статьи должно точно отражать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от нее, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Резюме должно включать разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», «Ключевые слова» (не менее 6) и «Источники финансирования» и быть представленным на двух языках: русском и английском. Объем резюме должен составлять около 200-250 слов.

Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150 слов.

В резюме на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также приставные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

3. В разделе «**Введение**» статьи описывается состояние изучаемой проблемы и её актуальность. Указывается цель исследования либо гипотеза, проверяемая исследованием или наблюдением и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

4. Раздел «**Материал и методы**» должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки.

При описании экспериментов, проводившихся на людях, авторы должны указать, соответствовала ли процедура этическим стандартам локального и национального комитета, отвечающего за эксперименты на людях, а также требованиям Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. При описании экспериментов на животных авторы должны указать, действовали ли они в соответствии с локальными и национальными требованиями к использованию и обращению с лабораторными животными.

5. Раздел «**Результаты**» должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. Важно, чтобы проиллюстрированная информация не дублировала уже приведенную в тексте. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

Представленные в статье результаты желательно сопоставить с предыдущими работами в этой области как автора, так и других исследователей. Такое сравнение дополнительно раскроет новизну проведенной работы, придаст ей объективности.

Формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте.

6. В разделе **«Обсуждение»** полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

7. **Заключение.** Должны быть четко сформулированы выводы и в сжатом виде отразить основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. Выводы необходимо сопоставить с целями исследования.

8. **Литература** оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок, например: [1, 2].

В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. Желательно цитировать источники, опубликованные в течение последних 5-7 лет. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости.

Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников.

Редакция с целью максимального снижения неполноты или неточности информации в приводимых пристатейных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок и сама оформляет References (литературу на английском языке) в формате Vancouver.

9. **Таблицы, иллюстрации и рисунки** должны быть набраны в отдельном файле, через один интервал, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Убедитесь, что каждая таблица и рисунок процитированы в тексте. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Непосредственно в таблицах (в заголовках строк или столбцов) или в их названии указывается, какие статистические показатели приводятся.

Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы, выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате .xls, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различный характер линий.

Подписано в печать 25.09.2018 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 17,90.

Тираж 200 экз. Заказ

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Лицензия ЛП № 02330/453 от 30.12.2013.

Адрес: пр-т Фрунзе, 27, г. Витебск, Республика Беларусь, 210009.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.
