

### **Выводы**

Выявлена зависимость частоты ПЯ от фаз синодического Лунного цикла: максимальный показатель частоты ПЯ ( $35,1 \pm 5,05$ ) зафиксирован в ДБП, минимум ( $17,6 \pm 3,6$ ) — в 1ПП.

Частота ПЯ в разные фазы лунного цикла в отдельно взятом календарном году имеет достоверные объективные различия в соответствии с фазами синодического лунного цикла. Совокупная же частота ПЯ в различные фазы лунного цикла характеризуется нелинейными взаимосвязями. Проблема требует дальнейшего изучения.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Дубров, А. П. Лунные ритмы у человека (краткий очерк по селеномедицине) / А. П. Дубров. — М.: Медицина, 1990. — 160 с.
2. Корнилова, Л. С. Процессы цикличности в течении язвенной болезни / Л. С. Корнилова, Е. Г. Жук, Г. А. Никитин // Клиническая медицина. — 2002. — № 10. — С. 39–43.
3. Fasi lunari e malattia peptica ulcerosa / P. Cugini [et al.] // Minerva Dietol. Gastroenterol. — 1987. — Vol. 3. — P. 189–192.
4. Perforated peptic ulcers and Moon cycles / V. M. Lobankov [et al.] // Przegł. Lekar. — 2000. — Vol. 57, Suppl. B. — P. 105.
5. Swain, C. P. Gastrointestinal haemorrhage / C. P. Swain // Clin. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 14, № 3. — P. 357–515.

**УДК 618.146:616.153.96**

## **РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ФИЗИОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ**

*Каплан Ю. Д., Захаренкова Т. Н.*

**Учреждение образования**

**«Гомельский государственный медицинский университет»**

**г. Гомель, Беларусь**

Шейка матки является сложным органом, который выполняет абсолютно противоположные функции во время беременности и родов. Во физиологически протекающей беременности происходит прогрессивное растяжение тела матки на фоне увеличения размеров плода. Весь этот период шейка матки должна оставаться плотной и выполнять функцию сфинктера, обеспечивая тем самым удержание продуктов зачатия в полости матки до завершения процессов гестации, а также для предупреждения распространения восходящей инфекции. В родах происходит размягчение, сглаживание и раскрытие шейки матки, необходимые для беспрепятственного рождения плода.

Основным компонентом шейки матки является соединительная ткань (85–92 %), образованная большим количеством внеклеточного матрикса, который окружает отдельные клетки. В дистальной части шейки содержится небольшое количество гладкомышечных клеток (8–15 %). Внеклеточный матрикс — полужидкий, вязкий гель, в котором располагаются клетки и волокна соединительной ткани, представленные в виде коллагеновых, эластических и ретикулярных волокон, каждый из которых выполняет свою определенную функцию. Коллагеновые волокна шейки матки представлены преимущественно в виде I, III и IV типов коллагена, с преобладанием коллагена I типа на который приходится около 70 % органа. Коллаген I и III типов относится к фибриллярным коллагенам и представлен в тканях в виде микрофибрилл. Значительное содержание именно этих типов коллагена объясняется тем, что они являются основными структурными компонентами органов и тканей, испытывающих постоянную или периодическую механическую нагрузку. Коллаген IV типа является сетчатым коллагеном, образуя опорную сеть базальных мембран. Особенностью этого типа коллагена является его гибкость [2].

Ремоделирование соединительной ткани, необходимое для структурной перестройки шейки матки, связано с дифференцировкой и миграцией клеток участвующих в процессе деструкции и синтеза внеклеточного матрикса. Основная роль в катаболизме белков, клеток и межклеточного матрикса отводится матриксным металлопротеиназам (ММП)[4].

Матриксные металлопротеиназы или матрексины — относятся к семейству внеклеточных  $Zn^{2+}$  и  $Ca^{2+}$ -зависимых эндопептидаз, включающее 20 энзимов, которые обеспечивают обмен белков внеклеточного матрикса путем расщепления компонентов соединительной ткани. Матрексины в зависимости от структурной организации и субстратной специфичности подразделяют на 3 семейства:

1. ММП секреторного типа:

- коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13);
- желатиназы (ММП-2, ММП-9, ММП-14);
- стромелизины (ММП-3, ММП-10, ММП-15);
- матрилизины (ММП-7).

2. ММП, связанные с клеточными мембранами (мембранный тип МТ-ММП-14, -15, -16, -17).

3. ММП неклассифицированные (ММП-12, -19, -20).

Структура всех ММП схожа и состоит из сигнального пептида, пропептидного участка, каталитического домена, концевой гемопексинподобного домена. Сигнальный пептид необходим для успешной секреции ММП из клетки. При отщеплении пропептидного домена происходит активация ММП. Каталитический домен (N-конец) отвечает за разрушение связей коллагена. Концевой гемопексинподобный домен (C-конец) является центром связывания с субстратом. У отдельных представителей ММП есть дополнительные специфические домены. Все ММП обладают субстратной специфичностью, участвуя в распаде нативного коллагена I, II, и III типов, период полужизни которого измеряется неделями или месяцами. Коллагеназы рассекают все три пептидные  $\alpha$ -цепи молекулы нативного коллагена с образованием растворимых в воде и способных к денатурации фрагментов. С этого момента пептидные связи коллагена становятся доступными для гидролиза другими пептидазами. При участии желатиназ и стромелизинов происходит гидролиз коллагенов базальных мембран, а также эластина, фибронектина, ламинина, и желатина. В структуре ММП-2, ММП-9 присутствует дополнительный участок включения в каталитическом домене, схожий с фибронектином 2-го типа, который обеспечивает высокое сродство желатиназ к мембранным компонентам. Субстратами ММП также могут быть и нематричные компоненты, такие как плазминоген, фибрин, фибронектин, казеин, предшественники цитокинов [3,4].

Основными продуцентами ММП являются клетки внеклеточного матрикса (нейтрофилы, моноциты, макрофаги, фибробласты, эндотелиоциты, эпителиальные клетки и др.), некоторые из них продуцируют ММП только определенного вида. В норме содержание ММП в тканях незначительное однако, матрексины относятся к «индуцированным» ферментам, а это значит, что их синтез и распад контролируется активаторами и ингибиторами на всех уровнях их организации. Регуляция активности ММП происходит на нескольких уровнях. Синтез ММП начинается внутри клетки-продуцента, на этом этапе количество синтезированных ММП зависит от уровня экспрессии генов, который регулируется противовоспалительными цитокинами: интерлейкинами (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6), фактором некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ , ФНО- $\gamma$ ), бактериальными липополисахаридами, факторами роста, химическими соединениями (форболовый эфир, липополисахариды, колхицин, цитохалазины и др.), факторами действующими на поверхности клеток (конканавалин А, фрагменты фибронектина и др.). Некоторые из этих регуляторных молекул могут быть протеолитически активированы или инактивированы ММП по механизму обратной связи [1, 3, 4].

Концентрация глюкокортикоидов, эстрогенов, прогестерона является одним из факторов тормозящих механизм регуляции экспрессии генов ММП на внутриклеточном уровне. Прогестерон в большей степени, чем эстрогены и глюкокортикоиды снижает экспрессию ММП, а также увеличивает транскрипцию генов, кодирующих тканевые ингибиторы матриксных ме-

таллопротеиназ (ТИММП). Выявлена высокая корреляционная зависимость между повышением сывороточного уровня пролактинина и увеличением активности ТИММП [5].

В итоге клетки-продуценты через сигнальный пептид секретируют в межклеточный матрикс вновь синтезированных предшественников ММП (проММП), так называемых зимогенов или проферментов, не обладающих активностью и не способных реорганизовывать соединительную ткань. На посттрансляционном уровне происходит либо активация проММП и запускается процесс разрушения соединительной ткани, либо проММП уничтожаются ТИММП, для поддержания в норме гомеостаза соединительной ткани. Процесс активации зимогенов на посттрансляционном уровне в большинстве случаев носит ступенчатый характер. На первом этапе происходит освобождение активного  $Zn^{2+}$ -связывающего центра (пропептидного домена), связанного с концевой аминокислотой цистеином (Cys). Эта связь носит название «цистеинового выключателя». При взаимодействии активатора происходит разрыв этой связи и высвобождение активного иона  $Zn^{2+}$  и Cys, который необратимо реагирует с активирующим агентом, предотвращая тем самым обратную реакцию присоединения  $Zn^{2+}$  и Cys. Такая внутренняя перестройка проММП приводит к повышению его активности. На следующем этапе происходит дальнейшая постепенная каскадная активация профермента в конечный продукт — активную ММП, способную денатурировать соединительную ткань. Для каждой ММП существует свой ступенчатый путь активации и свои активаторы, то, что может активировать одни проММП, никак не влияет на активность других [3, 4].

Активаторами коллагеназ на посттрансляционном уровне могут выступать химические агенты, протеиназы (трипсин, плазмин, плазменный калликреин, химотрипсин, эластаза нейтрофилов и др.), низкая рН, гипертермия, сами активированные ММП. Активаторам прожелатиназы А (проММП-2) выступает только мембраносвязанная ММП (МТ1ММП-1), которая инициирует отщепление пропептида.

Специфическими ингибиторами ММП на посттрансляционном уровне в физиологических условиях выступают ТИММП, которые строго контролируют процессы активации зимогенов. Существует 4 вида ТИММП, которые различаются по специфичности ингибирования матриксинов, причем ТИММП может ингибировать как активные формы ММП, так и их предшественников. Сами ингибиторы могут быть инактивированы с помощью ряда протеиназ — трипсина, химотрипсина, стромелизина-3 и эластазы нейтрофилов. Активация ТИММП происходит как ответная реакция на увеличение концентрации активных и неактивных форм ММП в межклеточном матриксе. В результате С-концевой домен ТИММП, отвечающий за субстратную специфичность, присоединяется к концевому гемопексидиноподобному домену (центру связывания субстрата) ММП или зимогену, а N-концевой домен отвечающий за ингибирование ММП или зимогенов, присоединяется к активному иону  $Zn^{2+}$  каталитического домена, при этом Cys, входящий в структуру ТИММП связывается с цинком активного центра, переводя ММП в неактивную форму [1, 3, 4].

Существует и другой способ ингибирования ММП с помощью связывания с  $\alpha_2$ -макроглобулином. Предполагается, что  $\alpha_2$ -макроглобулин является основным регулятором коллагенолиза в физиологических условиях, так как до 95 % ингибированной коллагеназы находятся в комплексе с  $\alpha_2$ -макроглобулином в плазме крови [3].

Так как основной биологической функцией ММП является разрушение внеклеточного матрикса, знание механизмов активации и ингибирования данного процесса позволит производить своевременную коррекцию структурных изменений в шейке матки. А именно, блокируя функцию ММП во время беременности, тем самым способствовать поддержанию шейки матки в закрытом состоянии, и наоборот, активация матриксинов в процессе родов позволит шейке матки беспрепятственно проходить процессы размягчения сглаживания и раскрытия необходимые для успешных родов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Analysis of intra-uterine cytokine concentration and matrix-metalloproteinase activity in women with recurrent failed embryo transfer / N. Inagaki [et al.] // Human Reproduction. — 2003. — Vol. 18, № 3. — P. 608–615.
2. Immunohistochemical studies on collagen types in the uterine cervix in pregnant and nonpregnant states / T. Minamoto [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1987. — Vol. 156, № 1. — P. 138–144.
3. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in preterm perinatal complications / J. V. Cockle [et al.] // Reproductive Sciences. — 2007. — Vol. 14, № 7. — P. 629–645.
4. Matrix metalloproteinases: Contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation / T. Sorsa [et al.] // Annals of Medicine. — 2006. — Vol. 38. — P. 306–321.
5. Sex steroids modulate human aortic smooth muscle cell matrix protein deposition and matrix metalloproteinase expression / A. K. Natoli [et al.] // Hypertension. — 2005. — Vol. 11. — P. 1129–1134.

УДК 614.88+614.881

### СКОРАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ В БЕЛАРУСИ НАЧАЛА XX ВЕКА: ПРОБЛЕМЫ СТАНОВЛЕНИЯ

*Каплиев А. А., Каплиева М. П.*

**Учреждение образования**

**«Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины»**

**Учреждение образования**

**«Гомельский государственный медицинский университет»**

**г. Гомель, Республика Беларусь**

#### *Введение*

Многие важнейшие открытия и сдвиги в истории человечества происходили из-за ужасных трагедий и катастроф. Так и появление службы скорой медицинской помощи (СМП) связано с пожаром Венского оперного театра 1881 г., в результате которого погибло 479 человек. Свидетелем бедствия стал хирург Ярослав Мунди, который сразу начал создание Венского добровольного спасательного общества, которое было преобразовано в СМП. В Беларуси скорая помощь зародилась позднее, но подобно венской, также на общественных началах.

#### *Цель*

Изучить историю создания и развития СМП в Беларуси по материалам источников.

#### *Материалы и методы исследования*

Нами изучены материалы уставов первых организаций скорой помощи, статистические материалы, архивные данные с помощью историко-генетического, историко-сравнительного и историко-аналитического методов.

#### *Результаты исследования*

В Российской империи, в состав которой входила в конце XIX в. и территория Беларуси, основная нагрузка на медицинское обслуживание населения возлагалась на органы самоуправления — земства, созданные в 60-х годах XIX в., причем на медицинскую помощь отводилась более 1/3 средств местных бюджетов. Первая станция СМП появилась на ее территории в 1897 г. в Варшаве, затем в городах Лодзь, Вильно, Рига, Киев, Одесса.

Чуть позднее станции скорой помощи стали открываться в Харькове, Петербурге и Москве. Однако, на территории Беларуси земства были введены только в 1911 г., соответственно и служба СМП введена позднее. Вопрос о создании службы СМП в г. Минске впервые поднимался врачебным инспектором Минской губернии С. Урванцевым в 1909 г. 7 октября 1910 г. был утвержден устав «О ночных дежурствах врачей». Обслуживание больных было платным, стоимость одного вызова составляла до 1 рубля. На каждой станции были конные кареты, носилки, лекарственные средства и перевязочный материал. Поначалу экипажи скорой помощи использовали в основном конную тягу, поэтому за ними и закрепилось название «карета» [1]. Важно отметить, что уже в начале работы сложился состав бригады, который остается неизменным и сегодня: