

- несоблюдение режима дозирования препаратов (способ введения, разовая доза, интервал введения);

- низкие дозы и концентрация в плазме и тканях;

- к сожалению, подававший большие надежды, антибиотик из класса глицилциклинов — Тигециклин (Тигацил®) не может являться реальной альтернативой при нозокомиальных ацинетобактерных пневмониях (повышение риска смертельного исхода);

- антибиотик, являющийся единственно эффективным при карбапенемоустойчивости — Коллистиметат натрия в стране не зарегистрирован;

- у практического врача отсутствует возможность получения информации о **терапевтической эквивалентности** имеющихся на фармацевтическом рынке страны генериков и оригинальных средств. Такая ситуация может приводить к потере времени при использовании малоэффективного генерика и ухудшению клинической ситуации.

### Заключение

Эффективная антибактериальная терапия нозокомиальной ацинетобактерной инфекции возможна при следующих условиях: эффективной работе микробиологической лаборатории стационара, использовании локальных протоколов антибактериальной терапии (по результатам исследования антибиотикорезистентности), активном привлечении клинического фармаколога, использовании реально эффективных антибактериальных средств.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Горбич, Ю. Л. Инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii*: факторы риска, диагностика, лечение, подходы к профилактике / Ю. Л. Горбич, И. А. Карпов, О. И. Кречикова // Медицинские новости. — 2011. — № 5. — С. 31–39.
2. Тапальский, Д. В. Карбапенемрезистентные штаммы синегнойной палочки — продуценты металло-β-лактамаз: распространение в различных регионах Беларуси / Д. В. Тапальский, В. А. Осипов, Н. Н. Левшина // Современные проблемы инфекционной пато-

логии человека: сб. науч. тр. / РНПЦ эпидемиологии и микробиологии. — Минск, 2010. — Вып. 3. — С. 658–662.

3. Шевченко, О. В. Металло-β-лактамазы: значение и методы выявления у грамотрицательных неферментирующих бактерий / О. В. Шевченко, М. В. Эйдельштейн, М. Н. Степанова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2007. — Т. 9, № 3. — С. 211–218.

4. Antimicrobial, resistance: revisiting the «tragedy of the commons» // Bulletin of the World Health Organization. — 2010. — Vol. 88. — P. 805–806.

5. Сидоренко, С. В. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам / С. В. Сидоренко, В. И. Тишков // Успехи биологической химии. — 2004. — Т. 44. — С. 263–306.

6. Решедько, Г. К. Механизмы резистентности к аминогликозидам у нозокомиальных грамотрицательных бактерий в России: результаты многоцентрового исследования / Г. К. Решедько // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 111–125.

7. Sinha, M. Mechanisms of resistance to carbapenems in meropenem-resistant *Acinetobacter* isolates from clinical samples / M. Sinha, H. Srinivasa // Indian. J. Med. Microbiol. — 2007. — № 25(2). — P. 121–125.

8. Molecular epidemiology of clinical *Acinetobacter baumannii* isolates from Europe and the U.S. using a new MLST scheme / H. Wisplinghoff [et al.] // 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 2006. — Abstract C2-1428. — P. 126.

9. Abbo, S. Impact of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* (MDR-AB) on patients clinical outcomes / S. Abbo, Y. Navon-Venezia, Y. Carmeli // 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 2006. — Abstract K-1302. — P. 336.

10. Turner, P. J. MYSTIC Study Group (Europe) The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997–2000 / P. J. Turner, J. M. Greenhalgh // Clinical Microbiology & Infection. — 2003. — № 9. — P. 563.

11. Принципы диагностики и лечения *A. Baumannii*-ассоциированных инфекций инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Республики Беларусь 08.04.2011. — Минск, 2011. — С. 26.

12. Клинический опыт лечения тяжелых госпитальных инфекций с применением ингибиторзащищенного цефалоспорины III поколения цефоперазона/сульбактама / Н. В. Белобородова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — № 50. — С. 33–41.

13. Suwangool, P. Treatment of nosocomial pneumonia with cefoperazone/sulbactam / P. Suwangool, S. Leelasupasri, C. Chuchotaworn // J. Infect. Dis. Antimicrob. Agents. — 1999. — № 16. — P. 60–68.

14. Munoz-Price, L. S. *Acinetobacter* Infection. / L. S. Munoz-Price, R. A. Weinstein // M.D.N. Engl. J. Med. — 2008. — № 358. — P. 1271–1281.

15. Mattoes, H. M. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem / H. M. Mattoes, J. L. Kuti, G. L. Drusano // Clin Ther. — 2004. — № 26 (8). — P. 1187–1198.

Поступила 19.02.2014

УДК 577.2:575:61

## ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ (обзор литературы)

Н. Е. Фомченко, Е. В. Воропаев

Гомельский государственный медицинский университет

Фундаментальная медицина применяет многие биологические закономерности, и в последнее время в медицинских исследованиях, активно используется молекулярно-филогенетический анализ, позволяющий установить родственные связи между различными организмами и сделать выводы об их эволюции на основании изучения изменений в структуре ДНК, РНК и белков. Полученные данные могут быть использованы при изучении этиологии, патогенеза, для диагностики, профилактики и лечения заболеваний.

**Ключевые слова:** филогенез, филогенетика, молекулярная биология, молекулярная филогенетика, филогенетическое дерево, медицина, заболевания.

## PHYLOGENETIC ASPECTS OF MOLECULAR BIOLOGY IN MEDICINE (literature review)

N. E. Fomchenko, E. V. Voropayev

Gomel State Medical University

Fundamental medicine uses a plenty of biological patterns and molecular phylogenetic analysis is currently used in medical research, which makes it possible to establish relations among various organisms and draw conclu-

sions about their evolution by studying the changes in the structure of DNA, RNA and proteins. The obtained data can be used to study the etiology, pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of a disease.

**Key words:** phylogeny, phylogenetics, molecular biology, molecular phylogenetics, phylogenetic tree, medicine, disease.

### **Введение**

Термин «филогенез» (от греч. *phylon* — род, вид и генез) введен немецким эволюционистом Э. Геккелем в 1866 г. для обозначения исторического развития организмов. Основная задача филогенеза — это реконструкция последовательных эволюционных преобразований организмов, установление их происхождения и родственных связей между таксонами.

Во второй половине XX в. появился самостоятельный раздел биологии, изучающий филогенез и его закономерности — филогенетика или филогенетическая систематика, которая описывает взаимоотношения между организмами, позволяет понять их происхождение на основе генетического единства. Основными принципами филогенетики являются: дивергентный характер эволюционного процесса — расхождение признаков организмов разных филогенетических линий, возникших от общего предка, и монофилия — происхождение таксона любого ранга от единственного родоначального вида на основе дивергенции или адаптивной радиации, вследствие чего ряд групп организмов может иметь одного общего предка [1].

С развитием молекулярной биологии появилось такое направление, как молекулярная филогенетика, которая получает сведения об эволюционных взаимоотношениях между организмами путем сравнения их геномов. Для установления родственных связей между организмами применяется филогенетический анализ, целью которого является изучение эволюционного порядка дивергенции генов и белков, а также восстановление эволюционных событий (мутаций) в предковых линиях этих макромолекул.

В филогенетике визуализация эволюционных взаимоотношений среди групп организмов осуществляется при помощи филогенетических деревьев — дендрограмм (в настоящее время — кладограмм), которые впервые появились в XVI в. и были предложены Ламарком в «Философии зоологии». Первое в истории науки родословное древо органического мира было создано Геккелем, в котором прослеживались принципы монофилии, дивергенции и прогрессирующего приспособления. Для построения современной дендрограммы используют данные последовательностей ДНК, РНК и белков организмов.

Современная филогенетика разрабатывает гипотезы на основе кладистической методологии. Кладистический метод (термин предложил английский биолог Дж. Гексли) используют при анализе фенотипических, генотипических и экс-

трасоматических признаков организмов для установления филогенетического родства разных систематических групп. Основное предположение кладистики заключается в том, что члены группы имеют общую эволюционную историю и поэтому они более близко относятся друг к другу, чем к другим группам организмов.

В рамках современной филогенетики, в зависимости от характера решаемых задач, выделяют следующие направления: общая филогенетика (разрабатывает теорию, понятийный аппарат, методологию и принципы филогенетических реконструкций, определяет критерии состоятельности и применимости ее методов); частная филогенетика (занимается конкретными филогенетическими исследованиями для отдельных групп организмов); сравнительная филогенетика. Также выделяют направления, связанные со спецификой накопления фактологической базы: молекулярная филогенетика; морфобиологическая филогенетика; нумерическая филогенетика (применение количественных методов) [1, 2].

Использование молекулярно-генетических методов для установления филогенетических взаимоотношений между организмами, в частности, вирусов и бактерий, и проведение филогенетического анализа их геномов является весьма перспективным направлением в медицинских исследованиях.

### **Цель работы**

Изучение литературных данных по использованию молекулярно-филогенетических исследований в медицине.

### **Обсуждение**

Изучение молекулярно-эволюционных процессов, происходящих в организмах, связано с молекулярной биологией и популяционной генетикой.

В 1953 г. Дж. Уотсон и Ф. Крик предложили модель двцепочечной спирали ДНК, и поиск эволюционной истории организмов продолжился на молекулярном уровне. Молекулярная эволюция исследует: эволюцию макромолекул (изучает скорость и механизмы изменений в ДНК, РНК и белках); проводит реконструкцию эволюционной истории генов и организмов на основе изучения структуры их ДНК.

Важнейшим свойством макромолекул является их эволюционный консерватизм, который позволяет выявить отдаленное родство между давно разошедшимися в ходе эволюции организмами, а для филогенетического анализа необходимо наличие мутаций, благодаря которым можно восстановить пути эволюции. Наибольшей тенденцией к эволюционной изменчивости и накоплению в ходе эволюции мута-

ций, разрушающих исходную структуру гена, обладают менее функционально значимые участки генов (например, псевдогены).

Эволюция генома — это биологический процесс, в результате которого генетическая информация организма изменяется во времени. Скорость эволюции — это количество мутаций на 100 аминокислот молекулы определенного белка в течение 100 млн лет. Количество молекулярных замен прямо пропорционально времени, прошедшему с момента их происхождения и по ним можно судить о времени, минувшем с момента обособления двух видов, произошедших от общего предка [3, 4].

В молекулярной филогенетике была разработана гипотеза молекулярных часов (метод датирования филогенетических событий), которая утверждает, что нуклеиновым кислотам присуща практически постоянная скорость эволюционно значимых замен нуклеотидов. Гипотеза была выдвинута американскими биологами Э. Цукеркэндли и Л. Полингом, за которую они были удостоены Нобелевской премии. Согласно гипотезе, потомки общего предка в процессе эволюционной дивергенции за определенный промежуток времени накапливают в геноме определенное количество мутаций. Причем разные элементы генома, подвержены разной частоте накопления мутаций и могут быть использованы для выяснения эволюционных событий. Ход названных «часов» приблизительно равномерен и одинаков для разных молекулярных структур и в разных группах организмов. Если известна скорость накопления мутаций, то можно определить время разделения групп организмов и установить генетическое родство [3, 4].

Гипотеза молекулярных часов используется для оценки времени дивергенции видов и построения филогенетических деревьев.

В настоящее время молекулярно-генетический анализ является составной частью любого филогенетического исследования и использует следующие подходы: определение нуклеотидной последовательности отдельных генов или некодирующих участков ДНК и ее сравнение у разных организмов, что позволяет установить конкретные замены нуклеотидов в анализируемом участке ДНК в разных филетических линиях; поиск таксонспецифичных семейств повторяющихся последовательностей или отдельных копий известных повторов, общих для ДНК разных видов (выявление соответствия между эволюцией таксонов и появлением и распространением в геномах отдельных генетических элементов и семейств повторов); сопоставление протяженных анонимных участков генома с неизвестными функциями и часто неясной локализацией путем сканирования мутаций по всему геному, используя разные ва-

рианты ПЦР, ПДРФ (полиморфизм длины рестрикционных фрагментов), молекулярную ДНК х ДНК-гибридизацию [5].

В филогенетических реконструкциях на результат филогенетического анализа организмов влияет выбор молекулярных маркеров, в качестве которых используют: митохондриальные и ядерные гены, сателлитную ДНК, РНК, короткие и длинные ретропозоны. Наиболее информативными генетическими маркерами являются: маркеры, полученные на основе рестрикционного полиморфизма ДНК или прямым секвенированием фрагментов ДНК; ПЦР-маркеры на основе полиморфизма длины продуктов амплификации или полученные с помощью праймеров с произвольной последовательностью; полиморфные маркеры с однонуклеотидными заменами; минисателлиты; микросателлиты [5–9].

В настоящее время в филогенетических исследованиях в качестве маркера наиболее популярна РНК ввиду следующих причин: рРНК консервативна, присутствует у всех организмов, выполняет одни и те же функции, имеет участки с различной степенью изменчивости, что позволяет оценить эволюционное родство; молекула рРНК имеет устойчивую вторичную структуру (наиболее изучены 5S и 16S молекул рРНК прокариот и 5S и 18S рРНК эукариот). В качестве молекулярного маркера эволюции организмов часто используется ген 18S субъединицы рибосомной РНК благодаря целому ряду особенностей: она универсальна, довольно длинная (1800 н.п.), содержит много информации для сравнительного анализа, изменения затрагивают нуклеотидную последовательность, длину и строение структурных участков молекулы. Внутри молекулы 18S рРНК имеются участки с различной степенью изменчивости, которые способны функционировать как более быстрые и более медленные молекулярные часы [6, 8].

С помощью ПЦР возможно получить большую базу данных по структуре рРНК у разных организмов. Так, например, секвенирование нуклеотидной последовательности генов вирусной РНК позволяет: определить эволюционные процессы, тенденции в перестройке популяции возбудителей инфекций, изменения поверхностных антигенов; выявить иммуногенность; идентифицировать мутации вирулентности и лекарственной устойчивости.

В последнее время филогенетический анализ приобретает прикладную значимость и становится весьма актуальным в медицинских исследованиях для установления родственных связей между штаммами микроорганизмов и позволяет изучить эволюцию современных возбудителей инфекционных заболеваний: бактерий, вирусов, паразитов.

Сравнение последовательностей ДНК разных генов у разных организмов говорит об их

эволюционных взаимоотношениях. Например, гены рРНК, гены некоторых гистонов (H4) появились рано в эволюционных преобразованиях и являются наиболее консервативными. Менее консервативны гены и белки систем, которые встречаются у определенных групп видов, например, глобины животных. На основе изучения изменений аминокислот в молекуле гемоглобина можно оценить родство человека и других представителей млекопитающих. Гемоглобин взрослого человека состоит из двух полипептидных  $\alpha$ -цепей и двух  $\beta$ -цепей и присоединенных к ним групп гема. Каждая  $\alpha$ -цепь содержит по 141 аминокислоте, а каждая  $\beta$ -цепь — по 146 (каждая цепь кодируется своим геном). Белки-глобины (гемоглобины крови, миоглобины тканей) и их гены найдены в основном у животных. Миоглобины и гемоглобины некоторых примитивных животных до сих пор представляют собой протомеры (отдельные субъединицы белка). Круглоротые рыбы имеют димерную структуру гемоглобинов, а большинство других позвоночных — тетрамерную структуру, состоящую из двух  $\alpha$ -субъединиц и двух  $\beta$ -субъединиц ( $\alpha_2\beta_2$ ). При выходе позвоночных животных на сушу их гемоглобин приобрел тетрамерную структуру. Ген общего предка гемоглобинов был дублирован, а его копии в ходе дивергенции дали начало двум родственным семействам:  $\alpha$  и  $\beta$ . Новая функциональная структура молекулы гемоглобина в дальнейшем сохраняется у всех наземных позвоночных [10–12].

Наиболее изменчивыми являются гены и белки РНК-содержащих вирусов, которые стремительно изменяются в борьбе с иммунной системой их хозяев: вирус гриппа, ВИЧ (HIV), онкогенные ретровирусы [11, 12].

Примером наиболее быстрой молекулярной эволюции являются гены кодирующих гемагглютинины H3 вируса гриппа, который имеет РНК-геном. Это белок вирусного капсида, некоторые участки которого (антигенные детерминанты) узнаются специфическими антителами хозяина. В результате иммунное сопротивление хозяина препятствует размножению вируса. В XX в. изучены несколько локальных эпидемий и пандемий гриппа (пандемия испанки 1918–1919 гг., пандемии гонконгского гриппа и другие). Образцы большинства эпидемических штаммов вируса гриппа были собраны и сохранены в коллекциях. После 1978 г. РНК этих эпидемических штаммов были секвенированы, а позже построены филогенетические деревья [11, 12].

Филогенетический анализ показал, что все эпидемические штаммы не были прямыми потомками других эпидемических штаммов. Иначе говоря, неэпидемический вирус цирку-

лирует в каком-то «резервуаре» (локальной популяции человека, где к вирусу есть устойчивый иммунитет, или в популяции животных, которые могут быть промежуточными носителями вируса). Эпидемии возникают тогда, когда появляется новый вариант вируса, против которого нет готовых антител, то есть готового иммунитета хозяина (выработан адекватный иммунный ответ). Иммунное сопротивление хозяина размножению вируса является главным селективным фактором, действующим на вирус. Поэтому выплеск эпидемического штамма, не встречающегося иммунного сопротивления хозяина, сопровождается ускорением эволюции. Это размножение высоко адаптивно для вируса и неадаптивно для хозяина-человека. Напротив, после выработки иммунного ответа спокойное размножение вируса становится для него и хозяина нейтральным — в ожидании новых адаптивных мутаций и рекомбинаций [11, 12].

Интересны результаты при сопоставлении истории формирования видового разнообразия паразитов и их хозяев (влияние дивергенции хозяев на дивергенцию их паразитов или эволюцию патогена в организме хозяина). Моделирование регуляции генов, связанных с ответом на стресс у паразитов таксона Apicomplexa, позволяет понять процесс инфицирования клетки хозяина, что может помочь предсказать зависимость эффективности применения антибиотиков от стадии развития паразита [2, 13–15].

Филогенетический анализ позволяет провести сравнительную характеристику генетических особенностей диких и мутантных вариантов вирусов, определить эволюционные взаимосвязи между циркулирующими вирусами, исследовать историю инфекции (реконструкция места появления и распространения).

Так, непوليوмиелитные энтеровирусы (НПЭВ) являются одними из наиболее распространенных вирусных патогенов человека, вызывающих широкий спектр заболеваний различной степени тяжести. Энтеровирусные инфекции (ЭВИ) в короткий промежуток времени охватывают большое количество населения на обширной территории, и проведение молекулярно-эпидемиологических исследований, направленных на изучение циркуляции возбудителей, в рамках единого мирового эпидемического пространства является актуальным. Исследование филогенетических взаимоотношений на генетическом уровне подтвердило принадлежность эпидемически значимых, доминирующих в Беларуси в период 1997–2007 гг. НПЭВ (ЕСНО 30, ЕСНО 6, Coxsackie B5, Coxsackie B4) к соответствующим серотипам вида Enterovirus B. Было доказано эволюционное родство белорусских энтеровирусных агентов с аналогичными серотипами НПЭВ, циркулирующими в других

странах мира: России, Украине, Литве, Польше, Грузии, Финляндии, Австрии, Германии, Франции, США, Корея, Китае [16, 17].

Также представляет интерес изучение полной геномной последовательности и проведение филогенетического анализа вирусов гепатитов В (HBV) и С (HCV). В настоящее время проведены исследования и имеются данные об изучении факторов, влияющих на репликацию HCV в гепатоцитах; проведен генетический анализ изолятов вирусов гепатитов HBV и HCV; изучена диагностическая и клиническая значимость генетической вариабельности S (поверхностного) гена HBV; исследована взаимосвязь мутаций HCV и эффективность противовирусной терапии при лечении интерфероном и рибавирином; проведены исследования в области генетической гетерогенности HBV генотипа S в ходе терапии ламивудином; получены данные о мутации в неструктурном гене — NS5A, HCV и ответ на терапию препаратами интерферона; изучается корреляция вариантов генотипов HBV и HCV с прогрессирующей болезнью печени (хронический гепатит и цирроз); проводится филогенетический анализ изолятов, характерных для местных популяций стран, регионов HCV; изучается роль вариантов HBV в заболевании гепатитом В; проведено исследование связи различных вариантов HBV с клиническими проявлениями; исследуются мутации резистентности к лекарственным препаратам [18–25].

Филогенетические исследования бактерий и их штаммов также представляют научный и практический интерес для медицинской бактериологии, эпидемиологии и молекулярной эпидемиологии бактериальных инфекций. Молекулярная эпидемиология изучает изменение геномов бактерий, что важно для понимания этиологии, механизмов патогенеза, течения заболевания и эффективности противомикробного лечения. Филогенетический анализ позволяет проследить эволюцию паразитических форм бактерий и их штаммов, провести реконструкцию древнего штамма, проследить путь распространения инфекции [26].

Например, молекулярно-генетическое изучение популяционной структуры микобактерий туберкулеза основано на обнаружении в ДНК микроорганизма специфических повторяющихся последовательностей — тандемных повторов. Родственные культуры возбудителя имеют совпадающее число тандемных повторов в специальных участках хромосомы, называемых MIRU — VNTR-локусами. Это позволило изучить эволюционные отношения между отдельными штаммами, входящими в генетическое семейство Beijing (штаммы этого генетического семейства являются наиболее контактнозными и легче всего приобретают устойчивость к противотуберкулезным препаратам, что

делает весьма затруднительным лечение и ухудшает прогноз заболевания), и построить филогенетическое дерево, отражающее эволюционные связи между этими штаммами. Полученные данные позволили высказать предположение о том, что генетическое семейство Beijing сформировалось в Китае (поскольку наиболее древняя его ветвь преобладает именно в Северном Китае), а затем распространялось в западном направлении, что и обеспечило «градиент» частоты его встречаемости и распространения в различных географических регионах Земли в различных этнических группах. Наиболее вероятной гипотезой, объясняющей распространение возбудителя туберкулеза в направлении с Востока на Запад, является миграция населения, произошедшая в историческом прошлом [27, 28].

### Заключение

Использование данных филогенетического анализа в медицине позволяет изучать эволюцию патогенов, проводить реконструкцию генома штаммов бактерий и вирусов, отслеживать путь передачи и распространения инфекции, оценивать наличие генов, ответственных за резистентность либо патогенность возбудителей инфекционных заболеваний, что, в свою очередь, позволит обнаруживать новые генетические маркеры лекарственной устойчивости, разрабатывать новые диагностические методы для инфекционных заболеваний.

Молекулярная филогенетика позволяет по-новому взглянуть на этиологию и патогенез заболеваний: идентификация штаммов близкородственных бактерий и вирусов и их генотипов приобретает актуальность в клинической диагностике болезней, что в дальнейшем может повлиять на прогноз заболевания и выбор терапевтической тактики.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Татаринов, Л. П. Кластический анализ и филогенетика / Л. П. Татаринов // Палеонтологический журнал. — 1984. — № 3. — С. 3–16.
2. Павлинов, И. Я. О структуре филогенеза и филогенетической гипотезы / И. Я. Павлинов // Теоретические и практические проблемы изучения сообществ беспозвоночных: памяти Я. И. Старобогатова. — М.: Тов. науч. изд. КМК, 2007. — С. 81–129.
3. Hughes, D. Impact of homologous recombination on genome organization and stability / Organization of the Prokaryotic Genome / Ed. By R. L. Charlebois. — ASM: Washington, 1999. — P. 109–128.
4. Bromham, L. The modern molecular clock / L. Bromham, D. Penny // Nature Rev. — 2003. — Vol. 4, № 3. — P. 216–224.
5. Сулимова, Г. Е. ДНК-маркеры в генетических исследованиях: типы маркеров, их свойства и области применения / Г. Е. Сулимова // Успехи современной биологии. — 2004. — № 3. — С. 260–271.
6. Банникова, А. А. Молекулярные маркеры и современная филогенетика млекопитающих / А. А. Банникова // Журнал общей биологии. — 2004. — Т. 65, № 4. — С. 278–305.
7. Крамеров, Д. А. Короткие ретропозоны и их использование в филогенетических исследованиях / Д. А. Крамеров, Н. С. Васецкий // Молекулярная биология. — 2009. — Т. 43, № 5. — С. 795–806.
8. ДНК-полиморфизм гена BOLA-DRB3 у крупного рогатого скота в связи с устойчивостью и восприимчивостью к лейкозу / Г. Е. Сулимова [и др.] // Генетика. — 1995. — Т. 31, № 9. — С. 1294–1299.

9. Воронова, Н. В. Подбор молекулярно-генетических маркеров для видовой диагностики тлей и постороение филогенетических систем / Н. В. Воронова, В. П. Курченко, С. В. Буга // Молекулярная биология. Труды БГУ. — 2011. — Т. 6. — С. 181–192.
10. Underhill, P. A. The phylogeography of Y chromosome binary haplotypes and the origins of modern human populations / P. A. Underhill // Human Genetics. — 2001. — Vol. 65. — P. 43–62.
11. Ратнер, А. В. Молекулярная эволюция / А. В. Ратнер // Соросовский образовательный журнал. — 1998. — № 3. — С. 41–47.
12. Ратнер, В. А. Проблемы теории молекулярной эволюции. — Новосибирск: Наука, 1985. — 260 с.
13. Павлинов, И. Я. Основания новой филогенетики / И. Я. Павлинов // Журнал общей биологии. — 2004. — Т. 65, № 4. — С. 334–366.
14. Павлинов, И. Я. Введение в современную филогенетику (кладогенетический аспект). — М.: Изд-во КМК, 2005. — 391 с.
15. Павлинов, И. Я. Филогенетическое мышление в современной биологии / И. Я. Павлинов // Журнал общей биологии. — 2007. — Т. 68, № 1. — С. 19–34.
16. Филогенетические взаимоотношения эпидемически значимых для Беларуси непوليوмиелитных энтеровирусов / Т. В. Амвросьева [и др.] // Медицинский журнал. — 2009. — № 4. — С. 7–9.
17. Prospective identification of HEV-Benteroviruses during the 2005 outbreak / A. Mirand [et al.] // J. Med. Virol. — 2006. — Vol. 78. — P. 1624–1634.
18. Adenovirus-mediated gene transfer of interferon  $\alpha$  inhibits hepatitis C virus replication in hepatocytes / K. Suzuki [et al.] // Biochem. and Biophys. Res. Commun. — 2003. — Vol. 307, № 4. — P. 814–819.
19. De Paula Vanessa, S. Genetic analysis of hepatitis A virus isolates from Brazil / S. De Paula Vanessa [et al.] // J. Med. Virol. — 2004. — Vol. 73, № 3. — P. 378–383.
20. Weber, B. The diagnostic and clinical impact of the genetic variability of the S (surface) gene of hepatitis B virus / B. Weber // Laboratoriumsmedizin. — 2004. — Vol. 28, № 1. — P. 56–69.
21. Subtype mutations in the envelope 2 region including phosphorylation homology domain of hepatitis C virus do not predict effectiveness of antiviral therapy / J. Quer [et al.] // J. Viral Hepatitis. — 2004. — Vol. 11, № 1. — P. 45–54.
22. Polymorphisms of NSSB protein relates to early clearance of hepatitis C virus by interferon plus ribavirin / N. Kumagai [et al.] // J. Viral Hepatitis. — 2004. — Vol. 11, № 3. — P. 225–235.
23. Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates from Tunisian patients / A. Djebbi [et al.] // Eur. J. Epidemiol. — 2004. — Vol. 19, № 6. — P. 555–562.
24. Chronic hepatitis delta virus infection with genotype IIb variant is correlated with progressive liver disease / H. Watanabe [et al.] // J. Gen. Virol. — 2003. — Vol. 84, № 12. — P. 3275–3289.
25. Genotype, serotype, and phylogenetic characterization of the complete genome sequence of hepatitis B virus isolates from Malawian chronic carriers of the virus / F. Sugauchi [et al.] // J. Med. Virol. — 2003. — Vol. 69, № 1. — P. 33–40.
26. Титов, Л. П. Классификация, номенклатура и эволюция значимых для медицины бактерий / Л. П. Титов // Медицинский журнал. — 2006. — № 1. — С. 13–18.
27. Mycobacterium tuberculosis complex lipid virulence factors preserved in the 17,000-year-old skeleton of an extinct bison, Bison antiquus / O. Y. Lee [et al.] // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, № 7. — P. 419–423.
28. First report of Mycobacterium bovis DNA in human remains from the Iron Age / G. M. Taylor [et al.] // Microbiology. — 2007. — Vol. 153, № 4. — P. 1243–1249.

Поступила 18.04.2014

УДК 618.514-001.48:[618.4+618.5-085]:618.5-089.888.61(048.8)

## РАЗРЫВ МАТКИ ПРИ СПОНТАННЫХ И ИНДУЦИРОВАННЫХ РОДАХ ПОСЛЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ: ОЦЕНКА РИСКОВ

О. А. Теслова

Гомельский государственный медицинский университет

**Цель:** оценить по данным современных публикаций риск разрыва матки и успешность попытки вагинальных родов после кесарева сечения при спонтанном и индуцированном вагинальном родоразрешении пациенток с рубцом на матке.

**Материал и методы.** Проведен обзор и систематизация современных публикаций по проблеме разрыва оперированной матки в родах, рассчитаны шансы успешности попытки вагинальных родов при спонтанном их начале и их индукции, риски её неудач и разрыва матки.

**Результаты.** В статье приведены результаты исследований возможности и безопасности родоразрешения пациенток с оперированной маткой через естественные родовые пути. Установлено, что в современных условиях оказания медицинской помощи пациенткам разрыв матки происходит в 1,0–2,3 % случаев, частота успешного вагинального родоразрешения после кесарева сечения составляет 69,3–73,2 %.

**Заключение.** На основании проведенного исследования установлено, что шансы разрыва оперированной матки при родоразрешении через естественные родовые пути составляют 0,00006–0,00036, шансы успешности вагинального родоразрешения пациенток с рубцом на матке — 4,47–5,02. Спонтанно начавшиеся роды у пациенток с оперированной маткой имеют статистически более высокий риск неудачи завершиться через естественные родовые пути ( $p < 0,0001$ ), однако сопряжены со значимо меньшим риском разрыва матки ( $p < 0,0001$ ).

**Ключевые слова:** разрыв матки, вагинальные роды после предшествующего кесарева сечения (ВРпКС), попытка вагинальных родов после предшествующего кесарева сечения (ПВРпКС), индуцированные роды.

## UTERINE RUPTURE IN SPONTANEOUS AND INDUCED LABOR AFTER CESAREAN SECTION: LITERATURE REVIEW AND ASSESSMENT OF RISKS

O. A. Teslova

Gomel State Medical University

**Aim:** based on the data of recent publications to assess the risk of uterine rupture and success of the trial of labor after Cesarean in spontaneous and induced vaginal delivery in patients with a uterine scar.

**Material and methods.** We reviewed and systematized the recent publications on the problem of operated uterine rupture and calculated the chances for successful trial of spontaneous and induced vaginal delivery, risks for its failure and uterine rupture.