


Методология ведения научно-исследовательской работы:

как эффективно искать и правильно читать научную литературу



Подготовила:
студентка 3 курса
лечебного факультета
Шестакова Анна

«Знание бывает двух видов.
Мы сами знаем предмет или же знаем, где найти о нем сведения»
- С. Джонсон



Google Академия,
PubMed, Springer,
Sci-Hub





Google

[Search Google](#) [I'm feeling lucky!](#)

Язык поиска



Недостаточно грамотно сформулировать запрос по теме на русском языке

Язык поиска



Английский язык - международный язык науки, и на нем пишутся и публикуются все новейшие исследования и тезисы.

gastrointestinal stromal tumor



Все

Картинки

Новости

Видео

Карты

Запрос на английском языке: 875 000 результатов

Результатов: примерно 875 000 (0,25 сек.)

Гастроинтестинальная (GIST) — это

https://ru.wikipedia.org/wiki/Гастроинтестинальная_стромальная_опухоль

Гастроинтестинальная стромальная мезенхимальная опухоль желудка. История · Патологическая физиология

Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

https://en.wikipedia.org/wiki/Gastrointestinal_stromal_tumor

Gastrointestinal stromal tumors arise in the gastrointestinal tract. GISTs arise in the background · Pathophysiology · Epidemiology

Gastrointestinal Stromal Tumors

www.cancer.org/cancer/gastrointestinal-stromal-tumors

Whether you (or a loved one) are v... have just been diagnosed, are going to be diagnosed, or are being treated

What are gastrointestinal stromal tumors?

www.cancer.org > ... > Detailed Guide

8 февр. 2016 г. - Gastrointestinal stromal tumors, also known as GISTs, are a type of cancer that starts in the lining of the stomach or the lining of the small intestine.

Gastrointestinal Stromal Tumors

emedicine.medscape.com/article/2000000/gastrointestinal-stromal-tumors-overview

30 мар. 2015 г. - Gastrointestinal stromal tumors, but they are the most common type of cancer that starts in the lining of the stomach or the lining of the small intestine.

гастроинтестинальные стромальные опухоли



Все

Картинки

Видео

Карты

Новости

Ещё ▾

Инструменты поиска

Результатов: примерно 10 500 (0,28 сек.)

Гастроинтестинальные стромальные опухоли желудка - Институт ...

www.vishnevskogo.ru/.../гастроинтестинальные-стромальные-опухоли-желудка

Гастроинтестинальные стромальные опухоли желудка. Распространенность и локализация.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли

www.gosonk.ru

автор: ДА

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ: ПОНЯТИЕ, ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ЕДИНИЦА И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ.

Гастроинтестинальная стромальная опухоль — Википедия

https://ru.wikipedia.org/wiki/Гастроинтестинальная_стромальная_опухоль

Гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО, англ. GIST) — наиболее распространённая мезенхимальная опухоль желудочно-кишечного тракта ...

История · Патологическая физиология · Эпидемиология · Клиническая картина

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО)

www.mnoi.ru/clinic/otdel.../torakabd/gastrointestinalnye-stromalnye-opukholi-giso/

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО). Home · Лечение · Отдел торакоабдоминальной онкохирургии · Торакоабдоминальное отделение ...

Гастроинтестинальные стромальные опухоли

www.rusmedserv.com/oncoclinic/Oncology/Gastrointestinalnyestromalnytumors/

Гастроинтестинальные стромальные опухоли занимают всего один процент от новообразований ЖКТ, однако они представляют огромную опасность ...

Язык поиска

Google

Переводчик

С языка: английский



На: русский

Перевести

английский китайский русский Определить язык

русский английский немецкий

Russian loves you

Русский не любит тебя



* актуально на 28.11.2012

Язык поиска

словарь ABBYY Lingvo:
www.lingvo-online.ru/ru

ABBYY Lingvo Live

Вам понравится **новый Lingvo - Lingvo Live!**

-  15 языков     ...
-  В 4 раза больше уникальных словарей
-  10 000 000 примеров из популярных текстов
-  Помощь в переводе от экспертов
-  Учите слова на мобильных устройствах
-  **Офлайн доступ** к словарям в мобильных приложениях

Войдите через

B

Вконтакте

f

Facebook



Google

или используйте учетную запись
Lingvo Online



 App Store



 Google Play



 chrome

Язык поиска

Перевод медицинской терминологии:

www.multitran.ru



СЛОВАРИ

ФОРУМ

КУПИТЬ

СКАЧАТЬ

ОТЗЫВЫ

КОНТАКТЫ

[в тестовом режиме открыт новый сайт Мультитрана](#)

Англо-русский и русско-английский словарь

Введите слово или словосочетание

[Список тематик словаря](#)

[О словаре](#) | [FAQ](#) | [Вход](#) | [Регистрация](#) | [Настройки](#)



СЛОВАРИ

ФОРУМ

КУПИТЬ

СКАЧАТЬ

ОТЗЫВЫ

КОНТАКТЫ

[в тестовом режиме открыт новый сайт Мультитрана](#)

 Eng

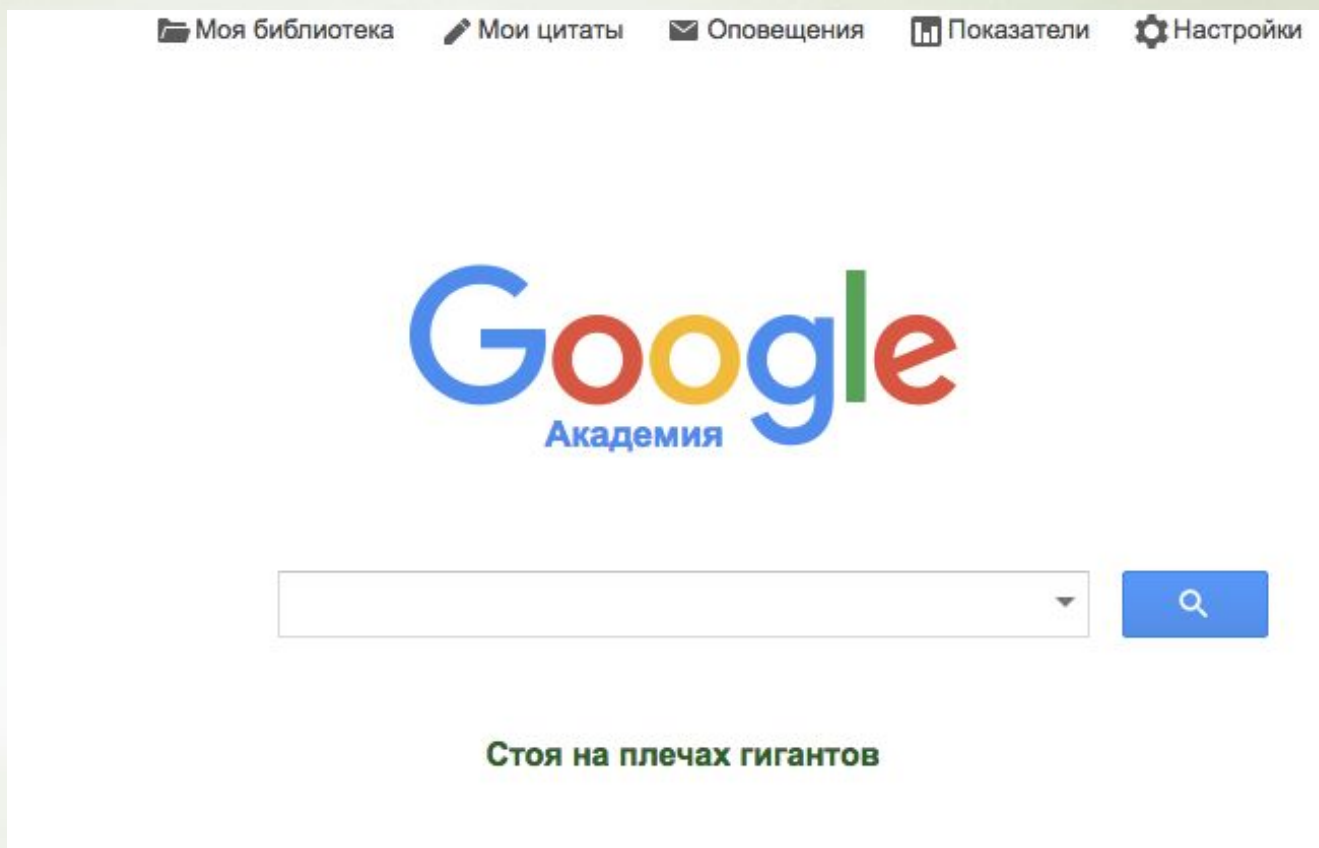
гастроинтестинальная стромальная опухоль

мед. [gastrointestinal stromal tumour \(Dimpassy\); GIST \(mesentsev\)](#)

онк. [gastrointestinal stromal tumor \(Игорь_2006\)](#)

Сайты поиска

Академия Google:
scholar.google.ru/



позволяет находить научные работы из рецензируемых источников, в т.ч. электронных, на всех оперируемых системой языках

Моя библиотека

Мои цитаты

Оповещения

Показатели

Настройки

Google
Академия



Расширенный поиск в Академии

Стоя на плечах гигантов

Найти статьи, ✕

в которых встречаются все слова

в которых встречается точное словосочетание

в которых встречается хотя бы одно из слов

в которых нет слов

в которых встречаются мои слова

в любом месте статьи ▾

Показать статьи следующих авторов:

напр., Семенов или "Каплан И. А."

Показать статьи, опубликованные в следующих изданиях:

напр., "Наука и жизнь" или "Природа"

Показать статьи, датированные следующим периодом:

 —

напр., 1996





gastrointestinal stromal tumor



Академия

Результатов: примерно 204 000 (0,04 сек.)

Мои цитаты

Статьи

Моя библиотека

За все время

С 2016

С 2015

С 2012

Выбрать даты

По релевантности

По дате

включая патенты

показать цитаты

Создать оповещение

[HTML] **Gastrointestinal stromal tumor**

M Stamatakos, E Douzinas... - World Journal of ..., 2009 - wjso.biomedcentral.com

Background GISTs are a subset of mesenchymal tumors and represent the most common mesenchymal neoplasms of GI tract. However, GIST is a recently recognized tumor entity and the literature on these stromal tumors has rapidly expanded. Methods An extensive ...

Цитируется: 131 [Похожие статьи](#) [Все версии статьи \(18\)](#) [Цитировать](#) [Сохранить](#) [Ещё](#)

Gastrointestinal stromal tumors

B Liegl-Atzwanger, JA Fletcher, CDM Fletcher - Virchows Archiv, 2010 - Springer

Abstract Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) have emerged from being poorly defined, treatment-resistant tumors to a well-recognized, well-understood, and treatable tumor entity within only one decade. The understanding of GIST biology has made this tumor a ...

Цитируется: 199 [Похожие статьи](#) [Все версии статьи \(13\)](#) [Цитировать](#) [Сохранить](#)

Gastrointestinal stromal tumors.

S Suster - Seminars in diagnostic pathology, 1996 - europepmc.org

Stromal tumors of the gastrointestinal tract represent relatively rare lesions that are thought to arise from connective tissue elements located along the entire length of the gut. For many years these tumors have been the subject of much controversy and debate in the literature ...

Цитируется: 298 [Похожие статьи](#) [Все версии статьи \(4\)](#) [Цитировать](#) [Сохранить](#) [Ещё](#)

[PDF] **Gastrointestinal stromal tumors**

L Strickland, GD Letson, CA Muro-Cacho - Cancer control, 2001 - insidemoffitt.org

Background: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. A relationship to the interstitial cells of Cajal (ICCs) has been proposed, and expression of CD117, the c-kit receptor present in ICCs, has been ...

Цитируется: 172 [Похожие статьи](#) [Все версии статьи \(16\)](#) [Цитировать](#) [Сохранить](#) [Ещё](#)

Gastrointestinal stromal tumor

P Gupta, M Tewari, HS Shukla - Surgical oncology, 2008 - Elsevier

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal tumors of the

[HTML] [biomedcentral.com](#)

[PDF] [sarcomabcb.org](#)

[PDF] [insidemoffitt.org](#)

Сайты поиска

англоязычная база медицинских и биологических публикаций **PubMed**:
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

The screenshot shows the PubMed website interface. At the top, there is a navigation bar with "NCBI Resources" and "How To" dropdown menus, and a "Sign in to NCBI" link. Below this is the "PubMed.gov" logo and the text "US National Library of Medicine National Institutes of Health". A search bar is present with a "PubMed" dropdown menu, a search input field, and a "Search" button. A "Help" link is also visible. The main content area features a "PubMed" section with a description: "PubMed comprises more than 26 million citations for biomedical literature from MEDLINE, life science journals, and online books. Citations may include links to full-text content from PubMed Central and publisher web sites." To the right of this section is the "PubMed COMMONS" section, which includes a row of social media icons and a "Featured comment" dated "Sep 14" about a Duke RNA Biology Journal Club review. Below the main content are three columns of links: "Using PubMed" (including Quick Start Guide, Full Text Articles, FAQs, Tutorials, and a RSS feed for New and Noteworthy), "PubMed Tools" (including Mobile, Single Citation Matcher, Batch Citation Matcher, Clinical Queries, and Topic-Specific Queries), and "More Resources" (including MeSH Database, Journals in NCBI Databases, Clinical Trials, E-Utilities (API), and LinkOut).

бесплатная версия базы данных MEDLINE
возможность поиска в более чем 3800 изданиях

Article types

- Clinical Trial
- Review
- Customize ...

Text availability

- Abstract
- Free full text
- Full text

PubMed Commons

- Reader comments
- Trending articles

Publication dates

- 5 years
- 10 years
- Custom range...

Species

- Humans
- Other Animals

Clear all

Show additional filters

Format: Summary Sort by: Most Recent

Send to Filters: Manage Filters

Search results

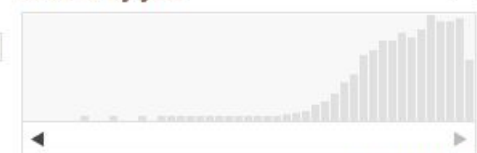
Items: 1 to 20 of 8048

<< First < Prev Page 1 of 403 Next > Last >>

Sort by Relevance to quickly find articles that most closely match your query.

- [Atractylone, an active constituent of KMP6, attenuates allergic inflammation on allergic rhinitis in vitro and in vivo models.](#)
Kim HY, Nam SY, Hwang SY, Kim HM, Jeong HJ.
Mol Immunol. 2016 Sep 13;78:121-132. doi: 10.1016/j.molimm.2016.09.007. [Epub ahead of print]
PMID: 27636508
[Similar articles](#)
- [An inhibitor of the acetyltransferases CBP/p300 exerts antineoplastic effects on gastrointestinal stromal tumor cells.](#)
Gu ML, Wang YM, Zhou XX, Yao HP, Zheng S, Xiang Z, Ji F.
Oncol Rep. 2016 Sep 12. doi: 10.3892/or.2016.5080. [Epub ahead of print]
PMID: 27633918
[Similar articles](#)
- [Laparoscopic wedge resection for suspected large \(≥5 cm\) gastric gastrointestinal stromal tumors.](#)
Khoo CY, Goh BK, Eng AK, Chan WH, Teo MC, Chung AY, Ong HS, Wong WK.
Surg Endosc. 2016 Sep 8. [Epub ahead of print]
PMID: 27631317
[Similar articles](#)
- [Primary Effusion Lymphoma-like Lymphoma in a Patient with Neurofibromatosis Type 1.](#)
Oki M, Naga T, Shinoda T, Tsuda A, Yasuda A, Seki T, Ozawa H, Nakamura N, Takagi A

Results by year

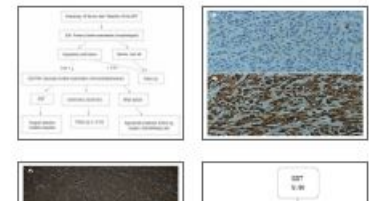


Download CSV

Related searches

- [gastrointestinal stromal tumor review](#)
- [gastrointestinal stromal tumor guideline](#)
- [gastrointestinal stromal tumor dog](#)
- [gastrointestinal stromal tumor imatinib](#)
- [gastrointestinal stromal tumor metastasis](#)

PMC Images search for gastrointestinal stromal tumor



Сайты поиска

PubPDF:
pubpdf.com



Helping You Find Full Text Journal Articles

HOME CATEGORIES AUTHORS RECENT FINDS ABOUT US

FIND FULL TEXT ARTICLES

Use our search tool to find primary source articles.

Keywords / Terms



Author Name



Journal Name



ресурс помогает отыскать первоисточник, где находится полный текст статьи в формате PDF

SEARCH RESULTS:

'gastrointestinal stromal tumor' (8048)

1 2 3 4 » Last Page »

Sep
2016

ATRACTYLONE, AN ACTIVE CONSTITUENT OF KMP6, ATTENUATES ALLERGIC INFLAMMATION ON ALLERGIC RHINITIS IN VITRO AND IN VIVO MODELS.

Mol Immunol 2016 Sep 13;78:121-132. Epub 2016 Sep 13.

[Hee-Yun Kim](#), [Sun-Young Nam](#), [Sung-Yeoun Hwang](#), [Hyung-Min Kim](#), [Hyun-Ja Jeong](#)

KMP6 (Pyeongwee-San) is a Korean Medicine used to treat gastrointestinal disorders. Recently, we reported KMP6 had beneficial effects on allergic inflammatory diseases. The aim of this study was to evaluate the effects of atractylone (Atr), a constituent of KMP6, on allergic rhinitis (AR) and to identify the mechanism responsible for these effects.

[VIEW FULL TEXT PDF LISTINGS](#)

< [View primary source full text article PDFs.](#)

Sep
2016

AN INHIBITOR OF THE ACETYLTRANSFERASES CBP/P300 EXERTS ANTINEOPLASTIC EFFECTS ON GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR CELLS.

Oncol Rep 2016 Sep 12. Epub 2016 Sep 12.

[Meng-Li Gu](#), [Ya-Mei Wang](#), [Xin-Xin Zhou](#), [Hang-Ping Yao](#), [Song Zheng](#), [Zun Xiang](#), [Feng Ji](#)



ARTICLE SEARCH

Search terms



Author Name



Journal Name



Geographic Area



[SEARCH](#)

Categories -

Allergy and Immunology (86)	>	Neurology (592)	>
Cardiology (181)	>	Obstetrics and Gynecology (193)	>
Clinical Procedures (703)	>	Oncology (530)	>
Critical Care (178)	>	Pathology (81)	>
Dermatology (887)	>	Perioperative Care (12)	>
Emergency Medicine (1117)	>	Physical Medicine and Rehab (186)	>
Endocrinology (214)	>	Psychiatry (115)	>
Gastroenterology (292)	>	Pulmonology (156)	>
Genomic Medicine (23)	>	Radiology (584)	>
Hematology (172)	>	Rheumatology (98)	>
Infectious Diseases (495)	>	Sports Medicine (130)	>
Nephrology (108)	>		

ARTICLE SEARCH



Home / Top Authors

Top Searched Authors

Jean Weissenbach	>	Benedict Wilmes	>
Denis Le Paslier	>	Nicholas Schork	>
Paul Aisen	>	Mariza de Andrade	>
Frank Schreiber	>	Emily Hallberg	>
Tracey O	>	Albert V Smith	>
Rollin McCraty	>	Herminia Guadalupe Martinez-Rodriguez	>
Eggert Stockfleth	>	Kamlesh Khunti	>
Tobias Hagemann	>	Yasushi Enokido	>
Heinz Wilkes	>	Chih-Ko Yeh	>
David Elashoff	>	Jean-Charles Lambert	>
Nada Santrac	>	Anna Randon-Vitanova	>
George Ani Mathew	>	Jutta Schade	>
Sadao Aoki	>	Elizabeth G Holliday	>
Henrike J Vriend	>	Etienne Müller	>
Daniele Cusi	>	Thomas Elbert	>

ARTICLE SEARCH



SEARCH

Сайты поиска

Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU

<http://elibrary.ru/>



ПОИСК

Найти

Расширенный поиск

ВХОД

IP-адрес компьютера:
212.113.234.94

Название организации:
не определена

Имя пользователя:

Пароль:

Вход

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА

eLIBRARY.RU

ЧИТАТЕЛЯМ | ОРГАНИЗАЦИЯМ | ИЗДАТЕЛЬСТВАМ | АВТОРАМ | БИБЛИОТЕКАМ

ОСНОВНЫЕ ПРОЕКТЫ НА ПЛАТФОРМЕ eLIBRARY.RU

Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU - это крупнейший российский информационно-аналитический портал в области науки, технологии, медицины и образования, содержащий рефераты и полные тексты более 22 млн научных статей и публикаций, в том числе электронные версии более 4800 российских научно-технических журналов, из которых более 3800 журналов в открытом доступе. Подробнее...

РОССИЙСКИЙ ИНДЕКС НАУЧНОГО ЦИТИРОВАНИЯ

Национальная библиографическая база данных научного цитирования, аккумулирующая более 9 миллионов публикаций российских ученых, а также информацию о цитировании этих публикаций из более 6000 российских журналов

SCIENCE INDEX ДЛЯ ОРГАНИЗАЦИЙ

Информационно-аналитическая система Science Index для анализа публикационной активности и цитируемости научных организаций

SCIENCE INDEX ДЛЯ АВТОРОВ

Инструменты и сервисы, предлагаемые для зарегистрированных авторов научных публикаций

RUSSIAN SCIENCE CITATION INDEX

Совместный проект компаний Thomson Reuters и Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU - коллекция лучших российских журналов на платформе Web of Science

ПОДПИСКА НА НАУЧНЫЕ ЖУРНАЛЫ

НОВОСТИ И ОБЪЯВЛЕНИЯ

- 06.09 Открыта регистрация на семинар "Использование РИНЦ и Science Index для анализа и оценки научной деятельности"
- 01.06 Опубликованы презентации конференции SCIENCE ONLINE XX
- 18.05 Опубликована программа конференции SCIENCE ONLINE XX
- 13.05 Опубликован список участников конференции SCIENCE ONLINE XX

Другие новости

ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ

Число наименований журналов:	56150
Из них российских журналов:	13829
Из них выходящих в настоящее время:	12021
Число российских журналов, индексируемых в РИНЦ:	5986
Число журналов с полными текстами:	9888
Из них в открытом доступе:	4627
Из них российских журналов:	5081
Из них российских журналов в открытом доступе:	4144



Подписка научных организаций на информационно-аналитическую систему


SCIENCE INDEX




Подписка на 2016 год на российские научные журналы на платформе

eLIBRARY.RU

крупнейший российский информационно-аналитический портал в области науки, технологии, медицины и образования

Поиск в библиотеке 

Вход в библиотеку 

Навигатор 

[Начальная страница](#) ▶

[Каталог журналов](#) ▶

[Авторский указатель](#) ▶

[Список организаций](#) ▶

[Тематический рубрикатор](#) ▶


[Поисковые запросы](#) ▶


[Новые поступления](#) ▶


[Настройка](#)


Текущая сессия 

Легенда 

 Доступ к полному тексту документа открыт

 Полный текст доступен на сайте издателя


 Полный текст может быть получен через систему заказа

 Доступ к полному тексту закрыт

- Если иконки нет - полный текст документа отсутствует в НЭБ


РЕЗУЛЬТАТЫ ПОИСКОВОГО ЗАПРОСА


ВСЕГО НАЙДЕНО ПУБЛИКАЦИЙ: **221** из **23348820**


№	Публикация	Цит.
1	ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ. СТАНДАРТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  Мазурин В.С., Казанцева И.А., Фролов А.В., Прищепо М.И., Андреева И.Л. Альманах клинической медицины. 2007. № 16. С. 122-125.	1
2	ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ  Дубова Е.А., Щеголев А.И., Егоров В.И., Мишиев О.Д. Российский медицинский журнал. 2008. № 2. С. 22-25.	2
3	ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ (ЛЕКЦИЯ)  Дубова Е.А., Щеголев А.И., Мишнев О.Д., Кармазановский Г.Г. Медицинская визуализация. 2007. № 1. С. 25-31.	5
4	ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ: КЛИНИЧЕСКИЕ МАСКИ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ  Овчинников В.А., Абелевич А.И., Володин А.Н., Артифковская А.А., Кузнецов С.С. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2009. № 7. С. 63-65.	6
5	ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ  Егоров В.И., Кубышкин В.А., Вишневецкий В.А., Щеголев А.И., Кармазановский Г.Г., Яшина Н.И., Степанова Ю.А., Солодина Е.Н., Дубова Е.А. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2007. № 10. С. 66-72.	3
6	ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ: ОБЗОР МАТЕРИАЛОВ ASCO 2010  Никулин М.П., Стилиди И.С. Современная онкология. 2010. № 3. С. 7-11.	1
7	ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ  Серяков А.П. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. Т. 20. № 4. С. 49-57.	9
8	ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ - СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО КОНТРОЛЯ  Мещеряков А.А. Трудный пациент. 2006. Т. 4. № 11-1. С. 14-15.	0
9	GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS: UPDATE  Xiu Yan S.X., Carter N., Darwin P., Drachenberg C. Архив патологии. 2004. Т. 66. № 2. С. 36-40.	1
10	ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ  Никулин М.П., Сельчук В.Ю.	0


Возможные действия


 [Следующая страница](#)


 [Выделить все публикации на этой странице](#)


 [Снять выделение](#)

 [Добавить выделенные статьи в подборку:](#)

Новая подборка 

 [Добавить все страницы с результатами поиска в указанную выше подборку](#)

 [Вернуться к поисковой форме и изменить условия запроса](#)

 [Создать новый поисковый запрос](#)

 [Продолжить поиск среди найденных результатов](#)

Сайты поиска

Научная электронная библиотека КиберЛенинка

<https://cyberleninka.ru/>



научная электронная библиотека открытого доступа (Open Access), основными задачами которой является популяризация науки и научной деятельности, общественный контроль качества научных публикаций, развитие междисциплинарных исследований, современного института научной рецензии и повышение цитируемости российской науки.

CYBERLENINKA



CYBERLENINKA



НАУЧНЫЙ ПОИСК: ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

[найдено результатов: 139, показано: 139]

Вход

Регистрация

поделиться с друзьями



- НАУЧНЫЕ СТАТЬИ
- НАУЧНЫЕ ЖУРНАЛЫ
- ПРОЕКТЫ
- ПОИСК**
- О НАС

ML в социальных сетях



ВЕСТИ
НАУКА



Научные базы

BAK 104 Scopus 19 RSCI 18 PubMed 15 CAS 2

Разделы каталога

Медицина и здравоохранение 132 Общие и комплексные проблемы естественных и точных наук 2

Сельское и лесное хозяйство 1

Гастроинтестинальные стромальные опухоли. Стандарты диагностики и лечения

Мазурин В. С., Казанцева И. А., Фролов А. В., Прищепо М. И., Андреева И. Л.

2007 / [Альманах клинической медицины](#)

al. // Int. Surg. - 1994. - V. 79. - P. 378-381. 12. Weatherford D., Stephenson J., Taylor S., Blackhurst D. // Amer. Surg. - 1995. - V. 61. - P. 83-86. **ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ. СТАНДАРТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ** В.С. Мазурин, И.А. Казанцева, А.В. Фролов, М.И. Прищепо, И.Л. Андреева МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского Термин «gastrointestinal

«gastrointestinal stromal tumor» (GIST) предложили в 1983 г. М. Mazur и Н. Clark для описания лейомиом и лейомиосарком, имеющих признаки гладкомышечной и нейрогенной дифференцировки. Эти **опухоли** происходят из клеток стенки кишечника, известных под названием интерстициальных клеток Кахала. Было установлено, что GIST (ГИСТ) экспрессируют иммуногистохимический маркер

Сайты поиска

Поиск журналов
<http://www.scimagojr.com/>

[Journal Rankings](#)

[Country Rankings](#)

[Viz Tools](#)

[Help](#)

[About Us](#)



SJR

Scimago Journal & Country Rank

Enter Journal Title, ISSN or Publisher Name



WHAT IS SCIMAGOJR FOR?

Мировые журналы с сортировкой по рейтингу

[Home](#)[Journal Rankings](#)[Country Rankings](#)[Viz Tools](#)[Help](#)[About Us](#)

All subject areas



All subject categories



All regions / countries



All types



2015

 Display only Open Access Journals

Display journals with at least 0

Citable Docs. (3years)



Apply

Download data

1 - 50 of 29713



Title	Type	↓ SJR	H index	Total Docs. (2015)	Total Docs. (3years)	Total Refs.	Total Cites (3years)	Citable Docs. (3years)	Cites / Doc. (2years)	Ref. / Doc.	
1 Nature Reviews Molecular Cell Biology	journal	32.928 Q1	324	170	539	8084	7978	202	37.10	47.55	
2 Annual Review of Immunology	journal	32.720 Q1	254	26	74	5684	2937	74	35.72	218.62	
3 Nature Reviews Genetics	journal	32.615 Q1	267	157	676	6584	8171	212	36.13	41.94	
4 CA - A Cancer Journal for Clinicians	journal	32.242 Q1	117	43	139	3741	8650	117	80.54	87.00	
5 Cell	journal	28.188 Q1	616	651	1794	25257	40673	1626	23.40	38.80	
6 Annual Review of Astronomy and Astrophysics	journal	27.065 Q1	138	16	41	3575	1373	40	35.04	223.44	
7 Nature Reviews Immunology	journal	26.850 Q1	292	163	551	7895	7353	195	39.23	48.44	

Сайты поиска

Sci-Hub

<http://sci-hub.cc/>



The banner features a black crow with a starry pattern on its wings, holding a red key in its beak. The background is a light-colored brick wall. The text 'SCI-HUB' is written in large, bold, red letters. Below it, a red arrow points to the right with the text '...устраняя преграды на пути распространения знаний'. A search bar contains the text 'URL статьи, PMID / DOI или строка для поиска'. To the right of the search bar is a red button with a white key icon and the text 'открыть'. In the top right corner, there is a gold medal icon and a black box with white text: 'первый в мире проект, который открыл публичный и массовый доступ к научным первоисточникам'. At the bottom, a black bar contains the text 'о проекте', 'принципы', 'сообщество', and 'поддержать'.

первый в мире проект, который открыл публичный и массовый доступ к научным первоисточникам

SCI-HUB

...устраняя преграды на пути распространения знаний

URL статьи, PMID / DOI или строка для поиска

открыть

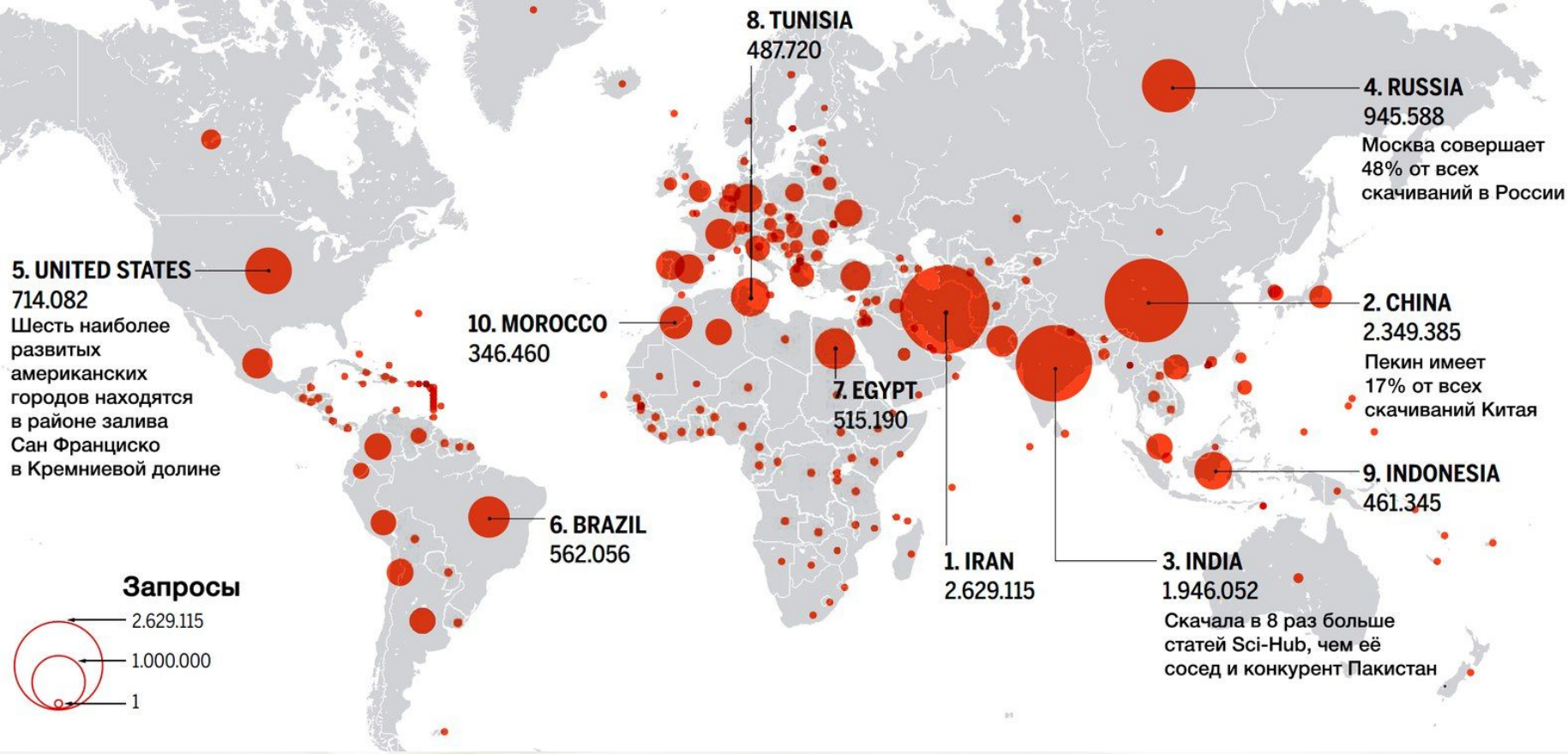
сделано Александрой Элбакян

о проекте принципы сообщество поддержать

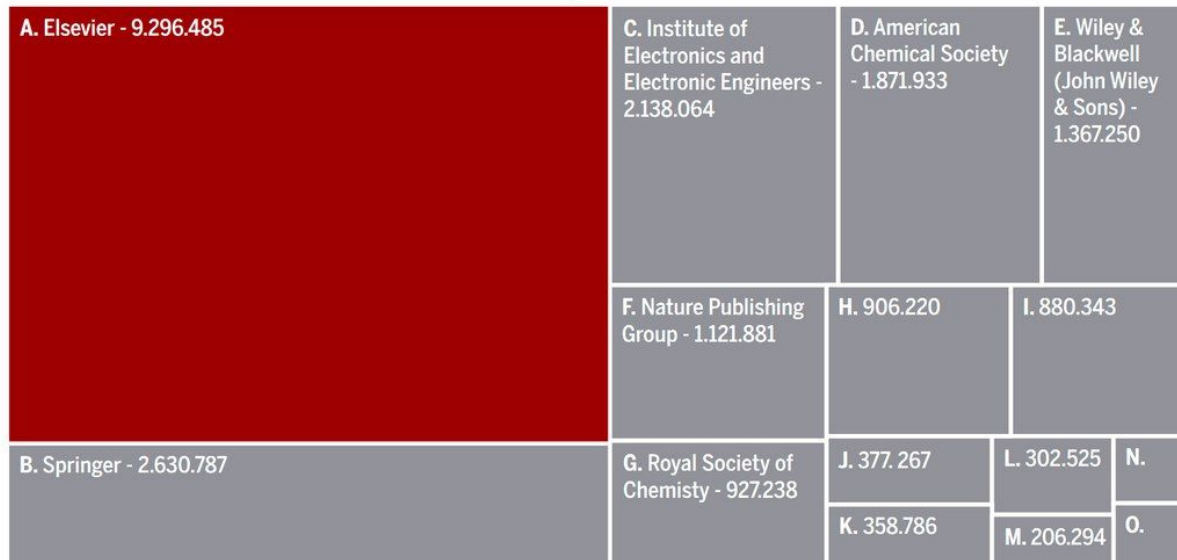
интернет-ресурс, предоставляющий нелегальный доступ к более чем 46 миллионам научных статей и других трудов

Это мир Sci-Hub

Серверные логи веб-сайта Sci-Hub с сентября 2015 по февраль 2016 составляют изобличающий портрет его пользователей и освещают разнообразие их интересов. Sci-Hub получил 28 миллионов запросов на загрузку, охватывающих большинство научных дисциплин из всех регионов мира.



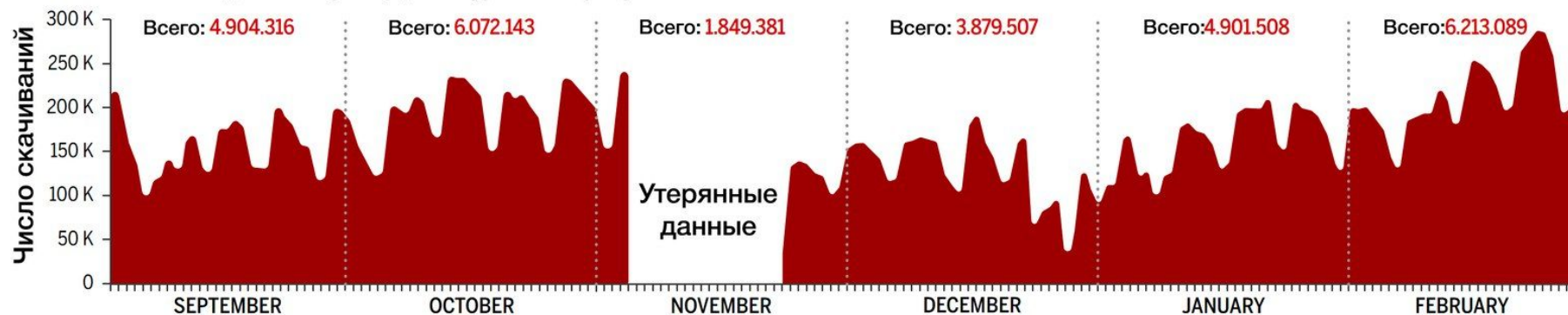
Пятнадцать самых скачиваемых издательств



H. Informa UK (T&F) I. Wiley Blackwell (Blackwell Publishing) J. SAGE Publications K. JSTOR L. Oxford University Press M. AAAS
N. Informa UK (IH) 165,735 O. IOP Publishing 160,073

Активность Sci-Hub за 6 месяцев

Смена домена Sci-Hub в ноябре 2015, вызванная судебным процессом против него, привела к потере части данных из 6-месячного периода, но использование достигло рекордного уровня в феврале 2016.



Пять самых скачиваемых статей

1. Full-scale modal wind turbine tests: comparing shaker excitation with wind excitation, *Structural Dynamics and Renewable Energy*, 2010
7988
2. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas, *The New England Journal of Medicine*, 2015
6117
3. Photosensitive field emission study of SnS₂ nanosheets *Journal of Vacuum Science & Technology B*, 2015
2991
4. Griffiths effects and quantum critical points in dirty superconductors without spin-rotation invariance: One-dimensional examples, *Physical Review B*, 2001
2890
5. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment, *Hematology* 2015, 2015
2528

Проверка ценности

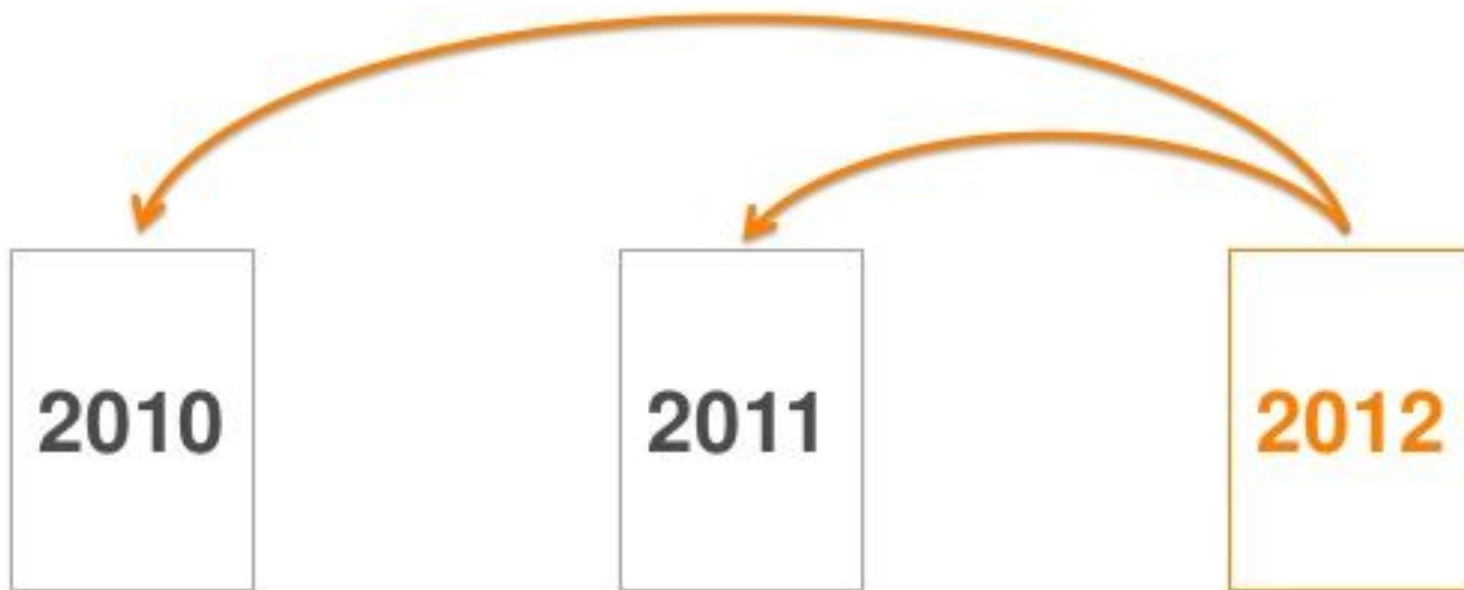
Индекс цитирования (ИЦ) — показатель поисковой системы, вычисляемый на основе числа ссылок на данный ресурс с других ресурсов сети Интернет.



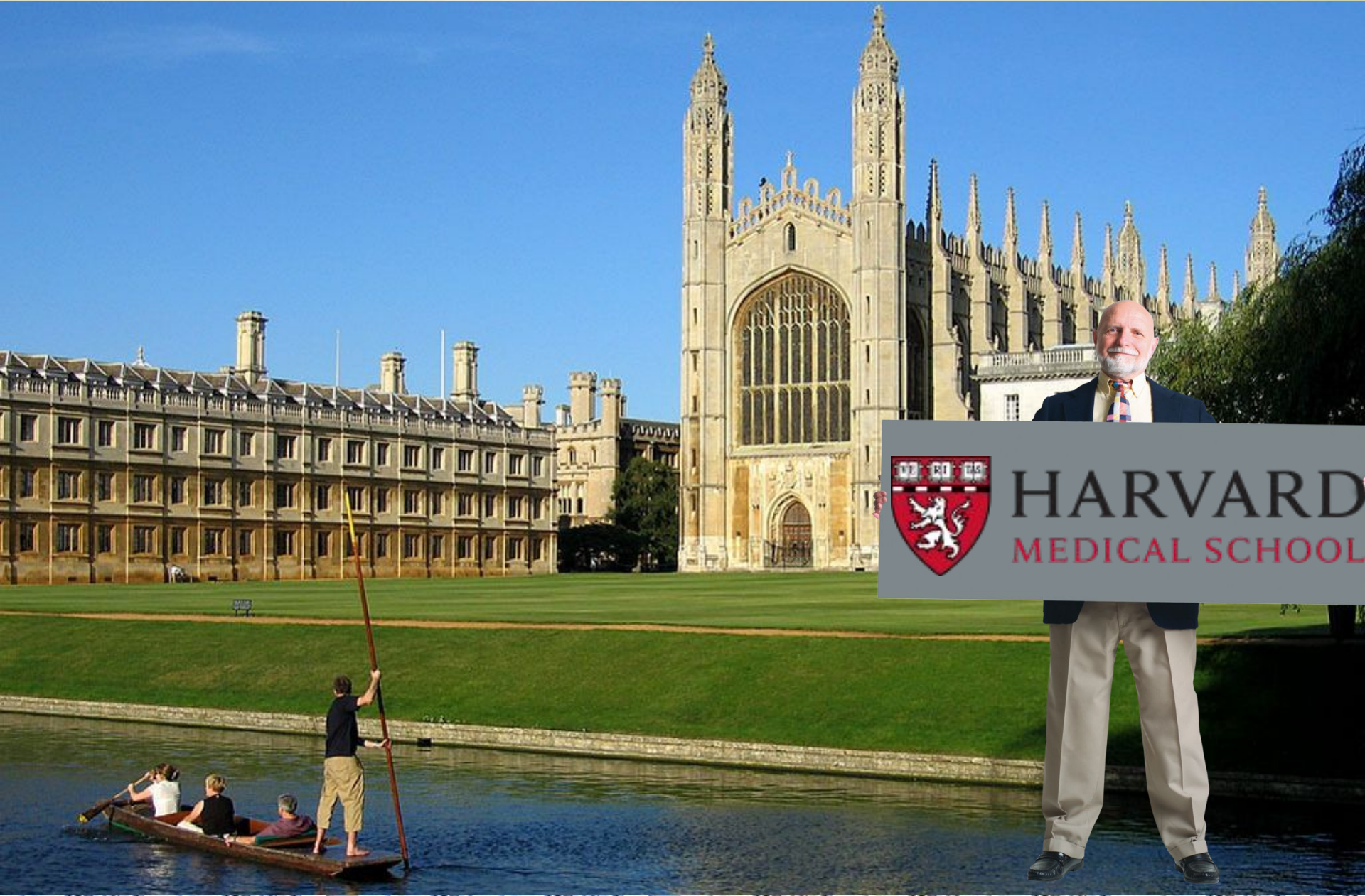
Проверка ценности

Импакт-фактор — численный показатель важности научного журнала. Основанный на трехлетнем периоде, он является отношением числа цитирований статей, опубликованных в журнале за период, к общему числу статей. Чем он больше, тем лучше.

$$\text{ИФ}_{2012} = \frac{\text{количество цитирований в 2012}}{\text{количество статей в 2010 и 2011}}$$



Проверка ценности



Проверка ценности

Исследование должно быть двойным (или даже тройным) слепым плацебо-контролируемым рандомизированным



Рис. 1. Пример рандомизации в клинических исследования — распределение участников по группам методом случайной выборки

Проверка ценности

Если исследование проведено на людях, выборка должна быть достаточно большой (это не 30 или 50 человек, хотя для включения исследования в мета-анализ минимальная выборка должна составлять 10 человек)



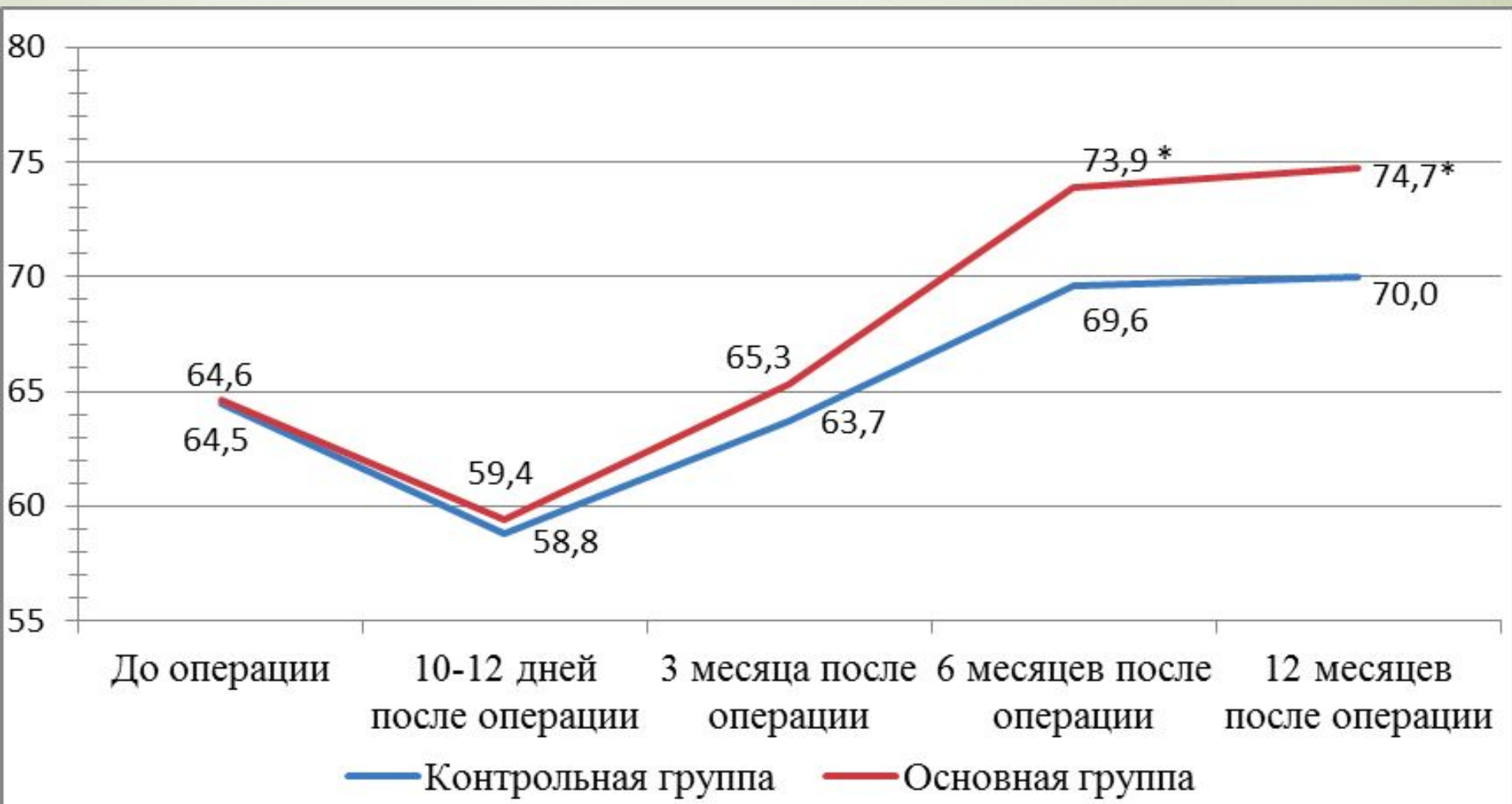
Проверка ценности

в каждой исследуемой группе, включая контрольную, должно быть как минимум трое животных



Проверка ценности

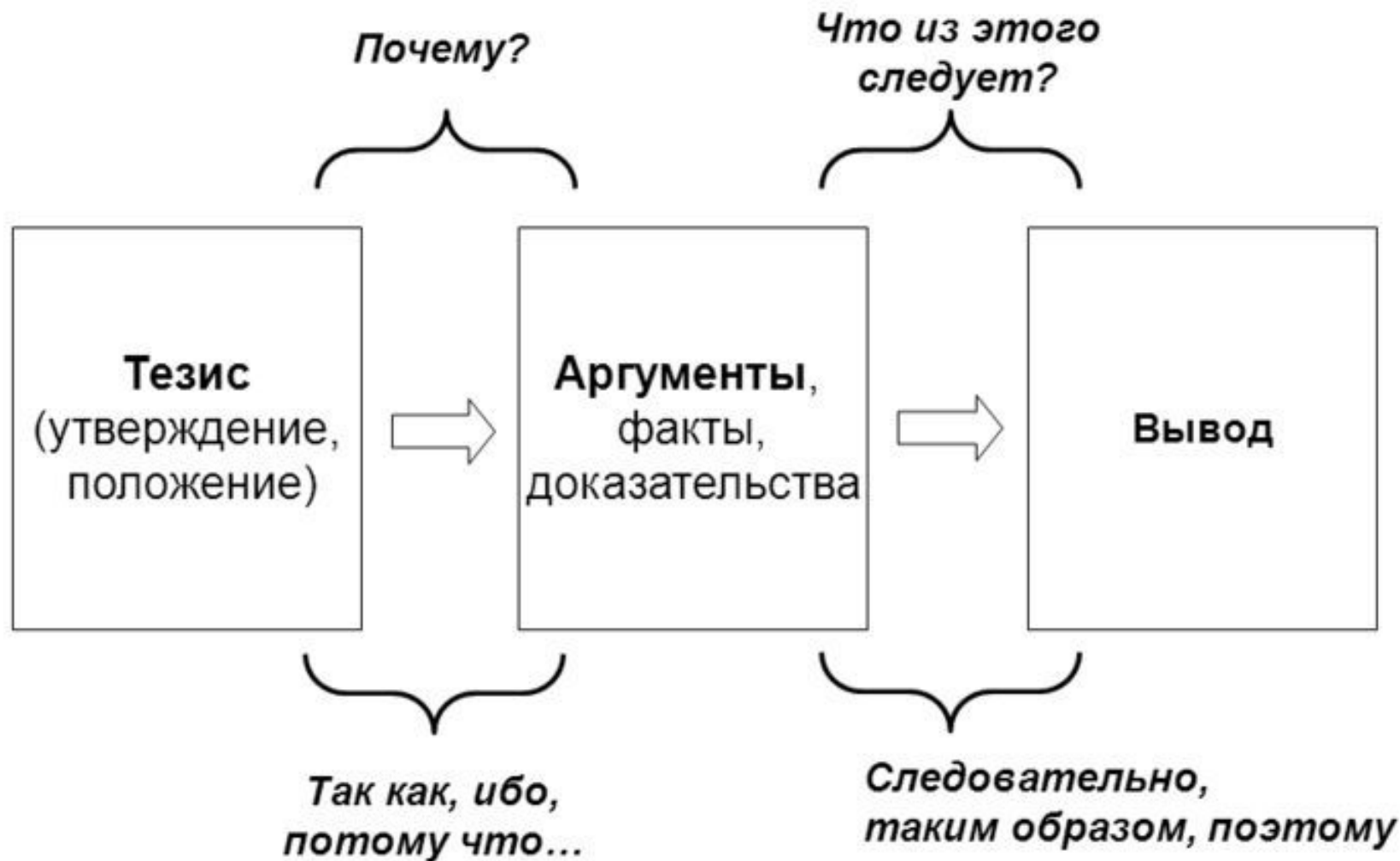
Наличие контрольной группы обязательно, и разница между контрольной и опытной группами должна быть статистически значимой.



Проверка ценности

Статья должна быть стройной, логичной.

После каждого тезиса-утверждения, особенно в разделе “обсуждение результатов” желательна ссылка на источник.



Как читать научные статьи

ВВЕДЕНИЕ

- Литературный обзор исследовательских наработок по теме вашего исследования

ГИПОТЕЗА

- Обычно формулируется в последнем абзаце введения

МЕТОДЫ

- Что является предметом исследования?
- Какие научные методы и инструменты были использованы?

РЕЗУЛЬТАТЫ

- Каковы результаты исследования?
- Какова сфера их применимости?

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

- Насколько полученные результаты соответствуют первоначальной гипотезе автора?
- Какие дальнейшие исследования они предполагают?

УДК 616.137.34-006

Гастроинтестинальные стромальные опухоли

А.П. Серяков

(Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко)

Gastrointestinal stromal tumors

A.P. Seryakov

Цель обзора. Представить современные данные о диагностике гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST) и опыте ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в лечении таких больных.

Основные положения. Гастроинтестинальные стромальные опухоли, описанные в 1983 г. М.Т. Мазур и Н.В. Clark, относят к группе редких опухолей желудочно-кишечного тракта мезенхимального происхождения с характерной морфологической и иммуногистохимической картиной. Остро стояли на повестке дня вопросы лечения данной категории больных.

Хирургическая резекция являлась терапией первой линии, однако медиана выживаемости после успешного оперативного лечения составляла всего 5 лет, даже при полном удалении опухоли. В случае развития рецидива или метастазов хирургические методы были неэффективны, а химио- или лучевая терапия позволяла получать весьма ограниченный эффект (в частности, сроки выживаемости при поздних стадиях GIST не превышали 1 года).

Диагностика, лечение и исход у пациентов с GIST претерпели значительные изменения за последние 10 лет благодаря открытию молекулярных механизмов, приводящих к развитию опухоли: активированные мутации KIT- и PDGFR α -тирозиновой киназы. Эти открытия способствовали разработке ингибитора тирозиновой киназы – иматиниба, который показал существенное преимущество по срокам выживаемости пациентов. Опыт лечения GIST в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко соответствует уровню ведущих клиник.

Заключение. Открытия в области биологии GIST позволили внедрить в практику новые научно-практические разработки, касающиеся лечения больных.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, иматиниб.

The aim of review. To present up-to-date data on diagnostics of *gastrointestinal stromal tumors* (GIST) and experience N.N. Burdenko Chief military clinical hospital in treatment of such patients.

Original positions. Gastrointestinal stromal tumors, that were described in 1983 by M.T. Mazur and H.B. Clark, fall into to group of rare tumors of gastro-intestinal tract of mesenchymal origin with characteristic morphological and immunohistochemical pattern. Issues of treatment of these patients were extremely actual.

Surgical resection was the first line treatment, however the mean survival rate after successful operative treatment was only 5 years, even at complete resection. In the case if relapse or metastases occurs surgical methods were ineffective, and chemo- or radiation therapy allowed to receive rather limited response (in particular, survival rate at late stages of GIST did not exceed 1 year).

Diagnostics, treatment and outcome at patients with GIST underwent significant changes for last 10 years due to discovering of molecular mechanisms, resulting in development of tumor: activated mutations of KIT- and PDGFR α -tyrosine kinase. These findings promoted development of tyrosine kinase inhibitor – imatinib which demonstrated essential advantage in terms of survival rate of patients. Experience of treatment GIST within N.N. Burdenko Chief military clinical hospital corresponds the level of leading clinics.

Conclusion. Discoveries in the area of GIST biology allowed to introduce the new scientific and practical developments in treatment of patients.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, imatinib.

Серяков Александр Павлович – доктор медицинских наук, профессор, начальник радиологического центра Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко. Контактная информация для переписки: a.seryakov@urysk.msk.ru; 105229, Москва, Госпитальная пл., д. 3, ГВКГ им. Н.Н. Бурденко

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (термин «gastrointestinal stromal tumors» – GIST ввели в 1983 г. М.Т. Мазур и Н.В. Clark) являются наиболее распространенными саркомами *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), составляя 1% всех злокачественных новообразований указанной локализации, но 80% от всех сарком ЖКТ. Эта опухоль имеет признаки поражения как нервной, так и гладкомышечной ткани и происходит из клеток стенки ЖКТ, известных под названием интерстициальных клеток Кацала (ICCa) – первоначально описаны Кацалом в 1889 г. Это KIT-положительные фибробластоподобные клетки, принимающие участие в целом комплексе межклеточных взаимодействий между автономной нервной системой (интрамуральным нервным сплетением) и гладкомышечными клетками кишечника. Как считается, они координируют перистальтику (пейсмейкерные клетки ЖКТ) и генерируют медленно-волновую электрическую активность [1, 30].

Сходство гистологической структуры между клетками GIST и клетками Кацала, а также возможность иммуногистохимической идентификации обоих типов клеток при помощи антител к рецептору тирозиновой киназы доказывает, что GIST происходит из клеток Кацала или имеют общую клетку-предшественника.

Частота встречаемости GIST составляет 10–20 случаев на 1 000 000 населения в год. В США ежегодно регистрируется около 5000–6000 новых случаев подобных заболеваний. Расчетные данные в России – 2000–2500 случаев. Распространенность GIST одинакова в разных географических районах и этнических группах населения. Однако часто поражаются мужчины и женщины. Медиана возраста пациентов с GIST приходится на 55–65 лет, редко на лиц моложе 40 лет [1].

Верификация GIST должна проводиться по результатам биопсии опытным патоморфологом. Получение небольшого образца нередко затрудняет постановку диагноза, поскольку опухоль может иметь различную гистологическую картину в пределах одного образца и меняться на фоне терапии [9].

Гистологический спектр GIST выглядит следующим образом (рис. 1) [1, 13]:

- веретенноклеточный тип (70%) – с палисадообразными структурами, мономорфными ядрами округлой или сигарообразной формы;
- эпителиовидный тип (20%) – наличие клеток округлой или полигональной формы со светлой цитоплазмой и светлыми ядрами;
- плеоморфный тип (10%) – с выраженным полиморфизмом, высокой митотической активностью.

Редко:

- перистенивдо-клеточный тип – крупные округлые клетки с разнотипной цитоплазмой (слизь-, цитокератин-);

- мелотелиомоподобный тип;
- овкоцитарный тип.

При стандартной окраске гематоксилином и эозином неопластические клетки GIST часто характеризуются светлой эозинофильной цитоплазмой с нечеткими краями, овальными ядрами и мономорфной структурой [4].

Отмечается широкий диапазон в дифференциальной диагностике GIST, которая включает в себя: истинную лейомиосаркому, лейомиому, шванному, злокачественную меланому и фиброматоз [1, 9, 23]. Многие пациенты, которым ранее был поставлен один из указанных диагнозов, на самом деле страдали GIST. От лейомиомы GIST отличается большей клеточностью. Может наблюдаться экспрессия маркеров мышечной ткани, таких как актин и виметин, однако при GIST десмин выявляется значительно реже, чем при других опухолях гладкой мускулатуры [2].

Первоначально KIT был идентифицирован как продукт протоонкогена c-KIT и отнесен к семейству высокомолекулярных тирозинкиназных рецепторов ростовых факторов [22, 27]. Впоследствии был обнаружен стволочный клеточный фактор, являющийся лигандом KIT [37], и установлено, что взаимодействие между стволочным клеточным фактором и KIT обуславливает активацию системы внутриклеточной передачи сигналов, ответственных за пролиферацию стволочных клеток и дифференцировку клеток Кацала [19]. В опытах на мышах также было показано, что KIT играет существенную роль для перистальтики во время эмбрионального развития [18].

Мутация гена KIT, кодирующего рецептор тирозиновой киназы, которая принимает участие в важнейших клеточных механизмах, контролирующих пролиферацию и дифференцировку кле-

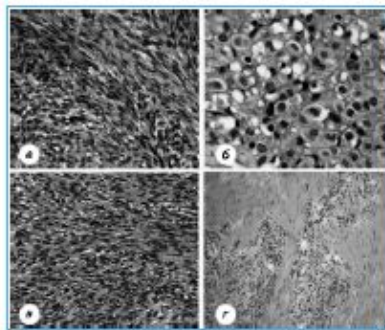


Рис. 1. Варианты гастроинтестинальных стромальных опухолей: а – веретенноклеточный; б – эпителиовидный; в – смешанный; г – злокачественная GIST, инвазия мышечного слоя стенки желудка

Таблица 1
Иммуногистохимическое исследование GIST

Маркер	Встречаемость
CD117	>90%
CD34 (связан с кровеносными, сосудистыми, эндотелиальными клетками)	60–70%
SMA (гладкомышечный актин)	30–40%
Desmin	Редко
S-100	5%
Ki-67	Редко
Специфический диагностический тест при GIST	DOC1 (98%) с-KIT (90%)
PKC	

ток, приводит к нарушению данных сигнальных путей. Это открытие способствовало не только улучшению методов диагностики GIST, но и, что более важно, предоставило научную базу для разработки направленной терапии на молекулярный дефект, вызывающий развитие GIST [1].

Иммуногистохимическое исследование позволяет подтвердить диагноз GIST путем исключения других опухолей ЖКТ. Примерно 95% GIST имеют положительную реакцию с антителами к экстрацеллюлярному лиганду KIT – CD117 [16, 29]. Опухоли, с которыми дифференцируются GIST, редко экспрессируют KIT, хотя существует много других CD117-положительных новообразований, таких как мастоцитарные опухоли, локальные глиомы и мелкоклеточный рак легких [26]. Окраска на CD117 при GIST может быть парабельной, фокальной или диффузной, но в большинстве случаев для GIST характерно четкое, диффузное мембранозное или цитоплазматическое распределение CD117 [13]. В некоторых случаях отмечается точечное диффузное окрашивание. Характер окраски на CD117 может варьировать как внутри самой опухоли, так и изменяться на фоне терапии. При иммуногистохимическом исследовании на CD117 не рекомендуется пользоваться методами с выделением антигена, поскольку данная процедура может приводить к получению ложноположительных результатов. Стромальные мастоцитарные клетки, которые всегда имеют

положительную окраску на CD117, могут служить в качестве положительного контроля при проведении исследования. В табл. 1 приведены иммуногистохимические маркеры, наиболее характерные для GIST, хотя по своей специфичности они несколько уступают окраске на CD117.

В табл. 2 представлены иммуногистохимические особенности дифференциальной диагностики GIST. Наличие семейных синдромов, характеризующихся наследственной предрасположенностью к GIST, еще раз подтверждает, что причиной неопластической трансформации при GIST являются генные мутации [25]. Было показано, что эти опухоли, а также наследственные GIST экспрессируют активированные мутантные формы KIT [17, 19].

Около 70–85% мутаций выявляется в гене с-KIT, наиболее часто в экзонах 11 и 9 [20]. В 5% мутации происходит в другом гене, который кодирует тирозинкиназный рецептор тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor receptor, alpha polypeptide, – PDGFR α). В 10–15% случаев мутации носят «дикий тип». Последние данные и кооперированные клинические исследования говорят о том, что сайт мутации может иметь важное клиническое значение (табл. 3).

В нескольких работах было продемонстрировано наличие взаимосвязи между анатомическим расположением первичной GIST, ее гистологическим строением и наличием специфических мутаций [35, 36]. В другом исследовании показано, что среди GIST, не экспрессирующих KIT, миксидно-эпителлиальный тип строения был ассоциирован с PDGFR α мутациями [28].

Типичной локализацией GIST являются желудок (60–70%), тонкая кишка (25–35%), толстая и прямая кишка (5%). В редких случаях опухоль может выявляться в пищеводе, брыжейке тонкой или толстой кишки, саленке, забрюшинном пространстве и непарных органах (поджелудочная железа, матка, предстательная железа). Однако нет четкого объяснения, почему GIST обнаруживается в непарных органах.

Поскольку первичная опухоль локализуется в подслизистом слое, то существуют определенные трудности в гистологической верификации диагноза на предоперационном этапе. С помощью эндоскопических методов, таких как *фиброэкто-*

Таблица 2

Иммуногистохимические особенности дифференциальной диагностики GIST

Нозологическая форма	Маркер
Шпаннома	S100(+), KIT (–)
Гладкомышечные опухоли	Desmin (+), actin (+), KIT (–)
Одиночная фиброма	CD34 (+), KIT (–/+)
Меланома (Mts)	S100 (+), KIT (–/+), Tyrosinase (+), Melan-A (+)
Липосаркома дифференцированная	MDM2 (+), CD4 (+), KIT (–)
Веретеноклеточная карцинома	Keratin (+), KIT (–)

Клиническое значение различных мутаций гена с-KIT

Таблица 3

Сайт мутации	% всех мутаций	Клиническое значение
Эксон 9 (с-KIT) (внеклеточный домен)	5–15	Многие опухоли тонкой кишки чувствительны к иматинибу мезилату (Гливексу), но меньше, чем при мутации в 11 экзоне, эффективна оксалацин Гливекса до 800 мг
Эксон 11 (с-KIT) (интраклеточный домен)	60–70	Встречается при всех локализациях, хороший эффект на Гливек
Эксон 13	1	Гливек эффективен
Эксон 17	1	Гливек эффективен
PDGFR α , экзон 12	1	Опухоли локализируются в желудке, Гливек эффективен
PDGFR α , экзон 14	<1	Крайне редкие случаи
PDGFR α , экзон 18	5	Чаще опухоли желудка, вариант D842 не чувствителен к Гливексу
Дикий тип	10–15	Только 40% отвечают на Гливек, выражена первичная резистентность
GIST у детей	3	Мутации в генах с-KIT и PDGFR α отсутствуют
Триада Карниа	<1	Мутации в генах с-KIT и PDGFR α отсутствуют
GIST в сочетании с нейрофиброматозом	<1	Мутации чаще отсутствуют, возможна мутация в гене NF1

дуоденоскопия (ФГДС) и *фиброскопия* (ФКС), гистологический диагноз удается установить лишь в 50% случаев. Небольшие образования чаще всего не дают клинических симптомов и вследствие других причин являются случайными находками при проведении эндоскопических исследований или лапаротомии. Нередко GIST диагностируется в ходе экстренных операций, связанных с перфорацией органа или кровотечением. На момент диагностирования заболевания у 15–50% больных уже имеются метастазы, но распространение процесса, как правило, ограничено пределами брюшной полости. При этом в 65% наблюдений выявляются метастазы в печени, в 21% встречается диссеминация по брюшине. Крайне редко поражаются регионарные лимфатические узлы, кости, легкие и головной мозг.

Бессимптомное течение GIST отмечается в 20% случаев. В 20–50% наблюдаются боли в животе без четкой локализации. Развитие острых кровотечений из различных отделов ЖКТ диагностируют в 50%, а непроходимость – в 10–30% случаев. В спектре симптомов также – увеличение в объеме живота, анемия, слабость, потеря массы тела, тошнота, рвота, пальпируемые опухолевые массы. Но перечисленные признаки не являются строго патогномоничными и могут быть присущи опухоли ЖКТ любого гистогенеза.

Рациональный диагностический алгоритм при подозрении на GIST включает:

1. Ультразвуковое исследование, в том числе эндосонаграфию.
2. *Компьютерную томографию* (КТ) с контрастированием:

- для определения стадии опухолевого процесса и планирования объема хирургического лечения;
- при метастазировании GIST в печень и брюшную полость;
- при GIST небольших размеров, выявленных эндоскопически.

3. *Магнитно-резонансную томографию* (МРТ):

- при подозрении на GIST, особенно локализованных в прямой кишке.
- 4. Эндоскопическую диагностику (ФГДС, ФКС).
- 5. Рентгенологическое исследование ЖКТ.

6. *Позитронно-эмиссионную томографию* – ПЭТ (лучше ПЭТ/КТ):

- для оценки эффекта терапии (с целью выполнения органосохраняющих операций при локализации GIST в прямой кишке, пищеводе);
- для выявления метастазов в кости, плевру, легкие, мягкие ткани, лимфатические узлы;
- при подозрении на рецидив.

Лечение GIST носит комплексный характер и включает хирургический подход и лекарственную терапию.

Хирургический подход остается основным при отсутствии признаков диссеминации процесса. Однако его эффективность ограничена и определяется степенью локальной распространенности болезни и радикальностью вмешательства. При локальном поражении частота рецидивов после радикальной операции приближается к 35%, при местнораспространенном заболевании (с вовлечением окружающих органов и тканей)

достигает 90%. При рецидивах опухолевый процесс в основном локализован интраабдоминально. В среднем 5-летняя выживаемость больных после хирургического лечения варьирует от 35 до 65%.

В случае рецидива заболевания или при первом диагностированном диссеминированном/неоперабельном процессе медиана выживаемости не превышает 10–20 мес. Хирургическое удаление рецидивных образований в целом не приводит к улучшению выживаемости.

Основным хирургическим принципом является полная резекция опухоли. Частичная резекция – метод выбора только при локализации GIST в пищеводе, поджелудочной железе и прямой кишке. Хирург должен быть готов к возможной резекции части органов, в том числе печени. Поскольку риск лимфогенного метастазирования низок (6–8%), то нет необходимости в лимфаденэктомии. Последняя проводится в случае увеличенных лимфатических узлов.

Установлен ряд особенностей хирургической техники при GIST различных локализаций.

- Пищевод – возможна энуклеация (крайне редкая локализация для истинной GIST).

- Желудок – при небольшой опухоли ее клиновидная резекция, более 5 см – гастрэктомия и резекция.

- Двенадцатиперстная кишка – панкреатодуоденальная резекция.

- Тонкая кишка – резекция участка кишки с участком брыжейки.

- Ободочная кишка – гемиколэктомия.

- Обязательный этап любой операции в брюшной полости – удаление большого сальника.

У значительной части пациентов даже после полного удаления опухоли отмечается прогрессирование заболевания. Основными факторами, влияющими на выживаемость при хирургическом лечении GIST, являются: размер первичной опухоли (>5 см) и митотический индекс, локализация, развитие рецидива, перфорация или разрыв опухоли во время операции.

Результаты хирургического лечения GIST:

- при полной резекции 5-летняя выживаемость 50%;
- выживаемость менее 20% если опухоль >10 см;
- в течение 2 лет рецидив в 80% наблюдений (локальный – 75%, локальный + печень – 50%).

Лечение злокачественных GIST при помощи системной химиотерапии не дает удовлетворительных результатов. Уровень ответа, по данным разных авторов, составляет от 0 до 27% [9, 21]. Медиана выживаемости пациентов, получивших цитостатическую химиотерапию, варьирует от 14 до 18 мес.

Имеются отдельные сообщения о проведении лучевой терапии, однако они весьма ограничены ввиду риска облучения окружающих тканей [8].

Данный вид терапии возможен при ректальной локализации опухоли.

Развитие молекулярно-направленной терапии иматинибом мезилолом (Гливек®) в последние 10 лет привело к значительному улучшению прогноза у больных с метастатическими или неоперабельными GIST. Иматиниб – это оральный аналог фениламинопириримидина. Механизм действия препарата заключается в конкурентном взаимодействии с АТФ-связывающим участком специфических тирозиназных рецепторов (RTKs), а именно KIT, PDGFR α , PDGFR β , и родственных им рецепторов киназомакрофаг-колонизирующего фактора (c-fms), а также с внутриклеточными тирозиназами киназами ARG, ABL и химерного белка BCR-ABL хронического миелоидного лейкоза [7, 12, 24]. Такой профиль киназ ингибирующего действия позволил иматинибу занять достойное место в молекулярно-направленном лечении GIST в качестве терапии первой линии при метастатических или неоперабельных опухолях, а также в качестве адъювантной терапии [5, 6, 9]. Препарат отличается высокой эффективностью и безопасностью.

Результаты клинических исследований I и II фазы, представленные в 2001 г., показали незабываемое впечатление на онкологов и вселили надежду пациентам, страдающим GIST. В ходе этих исследований была изучена безопасность препарата и определена эффективная терапевтическая доза.

В первом исследовании изучались дозовые режимы 400–1000 мг/сут у 40 больных с прогрессирующими саркомами, в том числе у 35 пациентов с GIST [33]. Частичная регрессия была зафиксирована у 19 (54%) из числа обследованных последней группы. Еще у 13 (37%) больных отмечена стабилизация процесса. В итоге клиническое улучшение было зарегистрировано у 91% больных. При минимальном времени наблюдения 10 мес частичный эффект и стабилизация сохраняются соответственно у 18 (51%) и 11 (31%) пациентов. Препарат демонстрировал активность на всех дозовых уровнях. Максимальной переносимой была признана доза 800 мг/сут, по оставалось неясным, есть ли преимущество у данного дозового режима с точки зрения его эффективности в сравнении с минимальной дозой 400 мг/сут. Токсичность иматиниба оказалась невысокой и в основном не выходила за пределы III степени. В 5% случаев отмечалась нейтропения IV степени. Гематологическая токсичность III степени в виде лейкопении, нейтропении и анемии наблюдалась у 10, 12 и 12% больных соответственно. Преобладали главным образом негематологическая токсичность II–III степени, выражавшаяся в виде периферических (40%) и периферических (37%) отеков, кожной сыпи (30%), слабости (30%) и тошноты/рвоты (25%). Негематологическая дозолимитирующая токсичность не регистрировалась при приеме

дозы 400 мг/сут. Все токсические явления легко контролировались и в целом препарат обладал хорошей переносимостью. Представляло интерес наблюдение, касающееся 2 больных с прогрессирующим заболеванием, у которых через 4 мес и 5 мес после начала терапии была проведена эскалация дозы с 400 до 800 мг/сут и зарегистрированы частичный эффект и стабилизация соответственно.

В данном исследовании эффективность терапии оценивалась согласно RECIST критериям с использованием стандартных методов (КТ и МРТ), а также ПЭТ. При этом снижение метаболической активности опухоли, определяемое на 0, 8 и 28-й день терапии с помощью радиоактивного аналога глюкозы F-фтор-2-дезоксид-глюкозы (FDG), коррелировало с объективными эффектами или стабилизацией, зарегистрированными при КТ-исследовании на 8-й неделе лечения. Причем если медиана времени до наступления полной или частичной ремиссии (по данным КТ или МРТ) составляет 13 нед, то метаболический эффект может наблюдаться уже через 24–48 ч после начала терапии иматинибом [31]. Таким образом, в проблемных случаях ПЭТ может оказать существенную помощь клиницистам в правильной оценке результатов лечения.

В другом исследовании, проведенном в рамках II фазы, 147 пациентов были рандомизированы в две группы [10]. В первой группе иматиниб использовался в дозе 400 мг/сут, во второй – 600 мг/сут. Общая частота объективных эффектов составила 54%, стабилизаций – 28%. Неопосредственные результаты лечения в обеих группах статистически не отличались. Медиана выживаемости на момент публикации не была достигнута, в то время как 1-летняя выживаемость составила 88%. Не отмечено это и в отношении продолжительности ремиссии при медиане наблюдения 24 нед после регистрации эффекта. У всех больных с имеющимся КТ/МРТ данными метаболическая активность опухоли, измеренная ПЭТ, значительно снижалась уже через 24 ч от начала терапии. Частота и степень выраженности побочных реакций на лечение не зависели от дозовых режимов. Наиболее опасными осложнениями являлись интратуморальные (2,7%) и желудочно-кишечные (2,7%) кровотечения. В этом исследовании еще раз были подтверждены безопасность иматиниба и терапевтическая эффективность дозы 400 мг/сут.

Предварительные итоги последующих многоцентровых исследований III фазы, результаты которых были впервые представлены на ASCO в 2003 г., пока также указывают на раннюю эффективность двух дозовых режимов – 400 и 800 мг/сут [3, 34].

На сегодняшний день иматиниб считается стандартом лечения рецидивных и метастатических опухолей. Продолжительность жизни больных с диссеминированными GIST увеличилась более чем в 2 раза. Стандартная доза составляет 400 мг

в сутки. Молекулярные характеристические мутации (асон, в котором произошли мутации) влияют на эффективность проводимой таргетной терапии. Наилучшие результаты достигаются при мутации в 11 экзоне для c-KIT, лечение неэффективно при отсутствии мутации c-KIT и PDGFR β .

Длительность ремиссии при применении иматиниба представлена на основании результатов II фазы исследования (Blanke и соавт., 2006). Медиана наблюдения за 147 больными с метастатическими или диссеминированными GIST составила 52 мес, медиана длительности эффекта – 27 мес. Следует отметить, что при мутации в 11 экзоне c-KIT медиана выживаемости не достигнута, а при мутации в 9 экзоне она была значительно меньше – 45 мес.

Отмена препарата (экономическая либо временная) показала при явной непереносимости или при выраженном прогрессировании болезни. Считается, что в последнем случае опухоль приобретает многоклеточную природу и иматиниб контролирует основную массу новообразований. Для воздействия на неуязвимые очаги требуются иные подходы: возможны повышение дозы до 800 мг/сут (эффективно при мутации в 9 экзоне), хирургическое удаление распухших узлов, применение препаратов второй линии, радиочастотная термобляция метастазов в печени.

Интересно, что метаболический эффект при назначении иматиниба фиксируется с помощью ПЭТ уже в первые сутки от начала терапии. В 4–5% случаев наступает полная регрессия опухоли, частичная ремиссия регистрируется в 47–67%, стабилизация болезни – в 18–32% от CD117-позитивных опухолей. Медиана до ответа на лечение составляет 12–15 нед, максимальный эффект в виде уменьшения опухоли и размерах обнаруживается через 4–6 мес. Именно этот срок считается наиболее приемлемым для попытки удаления GIST, которые до лечения иматинибом считались неоперабельными. Кроме того, максимальный эффект может наблюдаться и через год от начала терапии. Особенности ответа на лечение следует считать тот факт, что при применении иматиниба отмечается распад внутри опухоли и появление кистозного компонента внутри ее. При этом возможно даже увеличение опухоли в размерах, что ошибочно может быть принято за прогрессирование процесса. Стандартом оценки ответа на терапию считается КТ с определением плотности опухоли. Иматиниб назначается амбулаторно, переносимость контролируется частым осмотром и мониторингом анализов. Кооперированные исследования показывают, что при мутации в 9 экзоне может быть эффективна доза в 800 мг. Медиана до прогрессирования болезни составляет 18–26 мес.

Целесообразность назначения адъювантной терапии иматинибом после резекции локализованной GIST в настоящее время доказана ран-

Таблица 4

Первичная локализация GIST, %

Локализация	Данные ГВКГ им. Н.Н. Бурденко (n=18)	Данные зарубежных авторов
Желудок	50,0	70,0
Тонкая кишка	33,3	20,0
Толстая и прямая кишка	1,1 (прямая кишка)	5,0
Пищевод	0	<5,0
Внеорганный опухоль	5,6 (лабиринтное пространство)	Редко

доминированным клиническим исследованием (Z9001/ACOSOG) [Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 1097–1104]. Одна группа больных получала препарат в дозе 400 мг/сут, другая – плацебо. Лечение проводилось в течение года после операции. В результате показано, что по сравнению с плацебо иматиниб значительно повышал безрецидивную выживаемость (через год она составила 98% в группе иматиниба и 83% в группе плацебо). Сейчас иматиниб зарегистрирован для использования в адъювантном режиме (в России с октября 2009 г.). Проводятся также исследования по оценке его эффективности в неадекватном режиме с последующим хирургическим лечением.

Большое внимание уделяется изучению причин исходной и приобретенной резистентности к иматинибу. J. Fletcher и соавт., анализируя данные генетических и биохимических исследований у 26 больных с прогрессирующим течением заболевания, выделили 4 механизма резистентности к препарату [14]: сохраняющаяся активность с-KIT рецептора вследствие мутации его АТФ-связывающего (экзон 13) и тирозинкиназного (экзон 17) доменов; гиперэкспрессия с-KIT рецептора; активация альтернативной рецепторной тирозинкиназы, сопровождающаяся потерей экспрессии с-KIT; новые приобретенные точечные мутации с-KIT или PDGFR. При этом резистентность и прогрессирование процесса могут проявляться в виде как местного рецидива, так и отдаленных метастазов, чаще всего в печень.

Параллельно изучаются факторы прогноза эффективности и токсичности терапии иматинибом. Уже выделены клинические параметры, ассоциированные с высокими показателями выживаемости без прогрессирования, к которым на сегодняшний день относят хороший общий соматический статус пациента, высокий уровень гемоглобина и локализацию первичной опухоли в желудке [32].

Требуется своего решения и ряд других клинических вопросов. Какова оптимальная продолжительность терапии иматинибом? Как влияет характер мутации на вероятность развития рецидива заболевания после хирургического лечения? Должен ли использоваться иматиниб у больных

при отсутствии мутации с-KIT? Каково место неадекватной терапии в комплексном лечении больных GIST? Вероятно, проводимые клинические исследования в скором будущем ответят на поставленные вопросы. Но уже сейчас можно с уверенностью сказать, что это один из первых положительных примеров рационального использования в онкологии препарата с молекулярно-направленным действием, который открыл дорогу интенсивному клиническому изучению ингибиторов внутриклеточной передачи сигнала при других злокачественных новообразованиях.

Опыт лечения GIST в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко соответствует уровню ведущих клиник. Анализ общей выживаемости пациентов с GIST проведен за 8-летний период (2002–2010 гг.). Из 52 200 госпитальных случаев онкологических заболеваний, выявленных в исследуемые годы, на долю GIST пришлось 0,034 (n=18). Мужчин было 11 (61%), женщины – 7 (39%). У 3 пациентов (17%) диагностирована II стадия, у 14 (83%) – IV стадия заболевания. Медиана возраста пациентов – 64,5 года (от 54 до 73 лет). Первичная локализация GIST по данным ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и зарубежных авторов представлена в табл. 4.

Высокий уровень экспрессии тирозинкиназы с-KIT (CD117) отмечен в 61,1% случаев (+++), умеренный – в 38,9% (++). Оперативное лечение проведено у 94,4% больных (релазаротомии – 50%). Химиотерапия (доксорубин, дасарбаин) назначалась 3 пациентам – эффекта не отмечено ни в одном случае. Двое пациентов (11,1%) находятся под динамическим наблюдением. Таргетная терапия иматинибом проводится (или ранее проводилась) 16 из 18 больных (88,9%). Начальная суточная доза у всех пациентов составляла 400 мг. При прогрессировании болезни доза была увеличена до 800 мг/сут у 5 (27,8%) больных, до 600 мг/сут – у 2 (11,1%). Средняя длительность лечения – 19,9 мес (от 2 до 76 мес). Эффективность его оценивалась по состоянию на 28.02.2010 г. На фоне терапии достигнуто 16,7% полных и 16,7% – частичных ремиссий. Стабилизация заболевания отмечена также у 16,7% больных. Прогрессирование опухолевого процесса с летальным исходом – 33,3%,

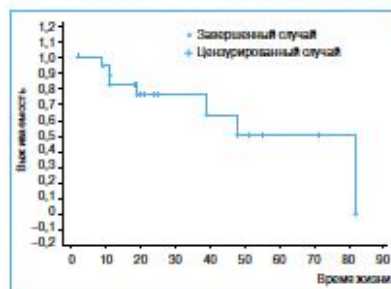


Рис. 2. Общая выживаемость больных GIST (n=18)

без детального исхода – 16,7%. Таким образом, общий объективный ответ составил 50%, медиана общей выживаемости – 82 мес (рис. 2).

Побочные эффекты (редко миелодисплазия, диарея, усталость, судороги мышц, отек периферических областей, раздражение глаз, кашель) купировались временной отменой препарата, назначением диуретиков, глюкокортикостероидов и других препаратов симптоматической терапии. Госпитальное корпорное исследование продолжается.

В настоящее время зарегистрирован новый таргетный препарат сунитиниб (Сутен[®]) для второй линии лечения GIST после развития резистентности к иматинибу. Сунитиниб, как и иматиниб, является низкомолекулярным селективным ингибитором активности рецепторов с тирозинкиназной активностью. Препарат ингибирует около 80 тирозинкиназных рецепторов, в том числе с-KIT и PDGFRα. Проведенные исследования показали, что применение сунитиниба после иматиниба при GIST существенно увеличивает время до прогрессирования процесса (27 нед против 6 нед), объективная регрессия отмечена у 7–9% больных [11]. Причем, по данным другого исследования [15], клинический эффект сунитиниба (частичная регрессия или стабилизация заболевания минимум на 6 мес) наблюдается при трех наиболее распространенных первичных генотипах GIST: мутации в экзоне 9 KIT (58%), экзоне 11 KIT (34%), и

диком KIT/ PDGFRα (56%). Продолжительность жизни без прогрессирования статистически значимо больше у больных с первичной мутацией в экзоне 9 KIT или с диким генотипом по сравнению с теми, у кого обнаружена мутация в экзоне 11 KIT. Такая же картина наблюдалась и в отношении общей продолжительности жизни. Продолжительность жизни без прогрессирования и общая продолжительность жизни были больше при вторичных мутациях в экзонах 13 и 14 KIT.

Планируется применение новых таргетных препаратов (AMG 706, ватиксин, нилотиниб, сорафениб, IPI-504, дазатиниб, AZD2171, XL820), эффективных при повторных мутационных генотипах пациентов с GIST.

Таким образом, диагностика, лечение и исход у пациентов с GIST претерпели значительные изменения за последние 10 лет благодаря открытию молекулярных механизмов, приводящих к развитию опухоли. Такими являются конституционные активированные мутации KIT- и PDGFRα-тирозиновой киназы. Новые открытия в области клинической, молекулярной биологии, иммуногенетики, изучение морфологических особенностей с периферической стадией болезни, а также разработка адекватной тактики хирургического лечения GIST позволили внедрить в практику новые подходы в дифференциальной диагностике данной группы опухолей и их лечении. Эти открытия способствовали разработке ингибитора тирозиновой киназы, иматиниба, который доказал преимущество концентрации о молекулярно-направленной терапии при опухолях. Несмотря на то, что полный ответ на иматиниб удается получить достаточно редко, в большинстве случаев был достигнут частичный ответ или стабилизация заболевания. На фоне терапии иматинибом показано преимущество в сроках выживаемости пациентов с GIST. Новым таргетным препаратом сунитинибом, зарегистрированным во второй линии лечения GIST после развития резистентности к иматинибу, удалось увеличить выживаемость этой категории больных. Разработка новых препаратов откроет еще большие горизонты с целью улучшения прогноза жизни при GIST.

Список литературы

1. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (диагностика, лечение)/ Практическое руководство. – М., 2008. – 53 с.
2. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST): Клиническая монотграфия. – Тираж: 000 «Издательство «Триад», 2005. – 40 с.
3. Benjamin R., Rankin C., Fletcher C. et al. Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (ST1571) for GIST: intergroup S0033 early results // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 22. – P. 3271.
4. Blay J.Y., Bonnatot S., Casali P. et al. Конференция по выживанию в терапии гастроинтестинальных стромальных

- опухолей, 20–21 марта 2004 г. при поддержке ESMO. Ответ по результатам конференции // Ann. Oncol. – 2005. – Vol. 16. – P. 566–578.
5. Cohen M.H., Johnson J.R., Pazder R. Заключение, принятое управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США: полное подтверждение применения таблетированной формы иматиниба мезилата (ST1571; Glivec) // Clin. Cancer Res. – 2005. – Vol. 11. – P. 12–19.
6. Dagher R., Cohen M., Williams G. et al. Заключение: терапия иматинибом метастазов у пациентов с метастатической и/или нерезектабельной злокачественной стромальной опухолью // Clin. Cancer Res. – 2002. – Vol. 8. – P. 3034–3038.

Написание и оформление научно-исследовательской работы



НОРМАТИВНЫЕ АКТЫ

- ГОСТ 7.32-2001. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления;
- ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления;
- ГОСТ Р705-2008. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления;
- МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ, РЕКОМЕНДАЦИИ и СТАНДАРТЫ ВУЗа.

СТРУКТУРА НАУЧНОЙ РАБОТЫ

- ✓ ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ
- ✓ СОДЕРЖАНИЕ
- ✓ ВВЕДЕНИЕ
- ✓ ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ
- ✓ ЗАКЛЮЧЕНИЕ
- ✓ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК
- ✓ ПРИЛОЖЕНИЯ

ПАРАМЕТРЫ ОФОРМЛЕНИЯ ТЕКСТА РАБОТЫ

- **БУМАГА:** формат А4. Допускается использование листов формата А3 для представления иллюстраций, таблиц и т.д.
- **ПЕЧАТЬ:** черно-белая. Допускается использование цветной печати для предоставления иллюстраций, таблиц и т.д.
- **ПОЛЯ – ОПРЕДЕЛЯЮТСЯ РЕКОМЕНДАЦИЯМИ ВУЗа**
Стандартно: левое – 30 мм, правое – 10 мм, верхнее и нижнее – 20 мм.
- **ШРИФТ:** Обычный, Times New Roman, размер шрифта – 14.
- **ИНТЕРВАЛ:** 1,5.
- **АБЗАЦНЫЙ ОТСТУП:** 5 печатных знаков (1,25 см).

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

- ОФИЦИАЛЬНОЕ НАЗВАНИЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
- НАЗВАНИЕ РАБОТЫ
- АВТОР
- ДРУГИЕ РЕКВИЗИТЫ

! РЕКВИЗИТЫ - данные, которые должны содержаться в акте или ином документе для признания его действительным.

СОДЕРЖАНИЕ

- ПЕРЕЧЕНЬ РАЗДЕЛОВ РАБОТЫ С УКАЗАНИЕМ СТРАНИЦ

! НАЗВАНИЕ РАЗДЕЛОВ РАБОТЫ В
СОДЕРЖАНИИ ДОЛЖНО СОВПАДАТЬ С
НАЗВАНИЕМ РАЗДЕЛОВ РАБОТЫ

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ – это обязательное требование к любой научно-исследовательской работе. Освещение актуальности должно быть немногословным, достаточно в пределах 1-1,5 страниц показать главное - суть проблемной ситуации, из чего и будет видна актуальность темы. Ответна вопрос: Почему Вы занимаетесь исследованием данной проблемой?

ВВЕДЕНИЕ

ЦЕЛЬ отражает конечный результат Вашей работы.

ЗАДАЧИ: что нужно сделать, чтобы достичь результата Вашей работы. (изучить..., описать..., установить..., выявить..., проанализировать...).

ВВЕДЕНИЕ

- **ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ** – это явление или процесс, порождающие проблемную ситуацию и избранное для изучения (определенный круг общественных, социально-экономических и аналогичных отношений).
- **ПРЕДМЕТ ИССЛЕДОВАНИЯ** – отдельная сторона или аспект явления или процесса, подвергающиеся научному анализу. Предмет исследования как правило отражен в теме научной работы.

ВВЕДЕНИЕ

- **Методы исследования** подразделяются на общенаучные и специальные.

К общенаучным методам относятся наблюдение, сравнение, измерение, эксперимент, абстрагирование, анализ и синтез, индукция и дедукция, моделирование, диалектический, формально-логический, системного анализа и другие.

Специальные методы ретроспективный анализ, экономико-математическое моделирование, графический метод, группировка и типология, экономико-математический метод, картографический метод и другие.

- **Теоретическая основа исследования** (перечисляются авторы, труды которых явились наиболее значимыми источниками при написании работы), нормативно-правовая (указываются характер и предмет анализируемого законодательства, например, гражданское законодательство Российской Федерации, регулирующие отношения по ...) и эмпирическая база или

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ РАБОТЫ

ГЛАВА 1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ

1.1. ПОНЯТИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

1.2. НОРМАТИВНО-ПРАВОВАЯ БАЗА

1.3. ИСТОРИЯ, ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ, ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ И Т.Д.

ГЛАВА 2. АНАЛИЧЕСКАЯ

ВСЕСТОРОНИЙ АНАЛИЗ (СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ, РИСКИ И ПРОЧ.)

ГЛАВА 3. ПРАКТИЧЕСКАЯ

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ

ПУТИ РАЗВИТИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ✓ **ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ ПО РАБОТЕ.**
- ✓ **В ЗАКЛЮЧЕНИИ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ОТРАЖЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ ИССЛЕДОВАНИЯ.**
- ✓ **ОБЯЗАТЕЛЬНО ДОЛЖНО БЫТЬ ПРОПИСАНО ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛИ.**

**ПРОДОЛЖАЙ ИДТИ,
ПОКА ДРУГИЕ ОТСТУПАЮТ.**



Спасибо за внимание!

