

криза (соответственно 57 и 23 %). Наиболее часто применяемыми БАБ были анаприлин, урапилин, метапролол и пропранолол (16; 14; 11 и 10 % соответственно). Наиболее часто применяемым АК являлся нифедипин (80 %). Большинство лиц с АГ получали комбинированное лечение. Наиболее часто использовались ИАПФ + диуретики (26 %), ИАПФ + АК (11 %), диуретики + БАБ (17 %), АК + БАБ (3 %).

Всего 337 торговых наименований антигипертензивных средств зарегистрировано в Государственном реестре лекарственных средств, однако в действительности отсутствуют на фармацевтическом рынке. В целом насыщенность регионального рынка антигипертензивных средств по торговым наименованиям можно расценить как низкую. Наличие в реестре 337 «препаратов-фантомов» тяжело поддается рациональному объяснению.

Как известно, принципы фармакотерапии артериальной гипертензии методологически несложны. В частности, они включают в себя пожизненное назначение одного или нескольких представителей пяти основных антигипертензивных классов. При этом дозировки лекарств титруются в пределах терапевтического диапазона доз. Общепринятым является мнение о равной антигипертензивной активности представителей всех пяти вышеупомянутых классов. Ни одно из контролируемых исследований не показало превосходства какого-либо антигипертензивного класса или их отдельных представителей над другими.

#### **Выводы**

1. Назначаемые лекарственные средства соответствуют препаратам Государственного реестра РБ.

2. Спектр препаратов, назначаемых врачами разных специальностей, по сравнению с общим количеством антигипертензивных средств ничтожен.

3. Имеет место недостаточная насыщенность белорусского рынка международными непатентованными названиями антигипертензивных средств во всех фармакотерапевтических группах.

4. На фармацевтический рынок антигипертензивных средств поступает недостаточное количество комбинированных препаратов.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Петров, В. И. Динамика оценки медицинской общественностью результатов фармакоэпидемиологических исследований в России / В. И. Петров // Качественная клиническая практика. — 2006. — № 2. — С. 29–38.
2. Синькова, Г. М. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в Иркутской области / Г. М. Синькова, А. В. Синьков // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — № 4. — С. 39–41.
3. Maintenance oral nifedipine for preterm labor: randomized clinical trial / D. B. Carr [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1999. — Vol. 181, № 4. — P. 822–827.
4. Antihypertensive effect of carvedilol: a preliminary dose-response study / V. Casadei [et al.] // Clinical Investigator. — 1992. — Suppl. 70. — P. 37–38.
5. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology // Официальный сайт WHO [Электронный ресурс]. — 2010. — Режим доступа: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](http://www.whocc.no/atc_ddd_index). — Дата доступа: 25.03.2010.

**УДК 576.3/7**

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФРАКТАЛЬНОГО АНАЛИЗА АСМ-ИЗОБРАЖЕНИЙ КЛЕТОК ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИХ ТИПА И СОСТОЯНИЯ**

*Стародубцева М. Н., Стародубцев И. Е., Егоренков Н. И.*

**Учреждение образования**

**«Гомельский государственный медицинский университет»**

**г. Гомель, Республика Беларусь**

#### **Введение**

Фрактальная размерность ( $D_F$ ) является одной из фундаментальных характеристик структуры объектов различной природы, включая поверхности биологических клеток и их изображения, полученные методами атомно-силовой микроскопии (АСМ) [1, 2]. Фрактальная размерность характеризует степень развитости поверхности в трехмерном пространстве и принимает для поверхности дробное значение, лежащее между целочисленными тополо-

гическими размерностями двумерной плоскости и трехмерного пространства. Особый интерес представляет оценка фрактальной размерности поверхности, представляющей собой распределение (карту) свойств или сил на изучаемой поверхности. Карты физико-механических свойств поверхности клеток, получаемые на основе данных АСМ, несут информацию о состоянии кортикального цитоскелета, что позволяет использовать их для анализа типа и состояния клеток. Однако, если в случае рельефа (топографической карты) поверхности, когда все три оси координат имеют размерность длины (например, нм), то в случае карт сил (физико-механических свойств) размерность по вертикальной оси  $z$  (например, нН) отличается от размерности осей  $x$ ,  $y$  (нм). Ранее была введена новая фрактальная характеристика числового образа поверхности  $D_F = \varphi(t)$  — зависимость фрактальной размерности от коэффициента масштабирования  $t$  по оси  $z$  [3]. Она позволяет более эффективно характеризовать структуру числового образа поверхности в сравнении с одним значением фрактальной размерности при определенном коэффициенте масштабирования оси  $z$ .

### **Цель**

Оценка эффективности использования фрактальной характеристики  $D_F = \varphi(t)$  для анализа типа и состояния клеток.

### **Материал и методы исследования**

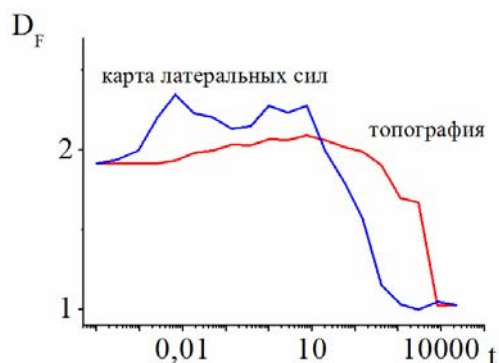
В работе использованы эритроциты периферической крови, культуры первичных фибробластов кожи человека (ФБ), культуры эпителиальных клеток карциномы легкого (A549), гортани (HEp-2) и груди (MCF-7). Для приготовления образцов клеток с целью их исследования с помощью АСМ на специально подготовленные предметные стекла наносили суспензию клеток (клетки ФБ, A549, HEp-2с и MCF-7 дополнительно инкубировали в питательной среде в течение 24 ч при 37 °С и 5 % CO<sub>2</sub>), затем клетки фиксировали в 0,5 % солевом буферном растворе глутарового альдегида (30 мин), трижды отмывали препараты клеток деионизированной водой и высушивали на воздухе при комнатной температуре. АСМ-исследования клеток проводили на атомно-силовом микроскопе «НТ-206» («Микротестмашины», Беларусь) в контактном режиме сканирования с использованием игл-зондов CSC38 («MicroMash»): уровни А и В, коэффициент жесткости 0,01–0,08 Н/м. Сканирование проводили при стандартных комнатных условиях: влажность 55 ± 10% и температура 22 ± 5 °С. Изображения рельефа (топографию) и карты латеральных сил записывали при комнатных температурах (25 ± 5 °С) или при термостатировании образца при температурах в диапазоне 20–80 °С. Термостатирование образца осуществляли с помощью термоплатформы ТТ-01 («Микротестмашины», Беларусь). Фрактальную размерность карт АСМ-изображений при различных значениях коэффициента масштабирования  $t$  рассчитывали с помощью специально разработанного программного комплекса, в котором алгоритм оценки фрактальной размерности основан на методе подсчета кубов (box counting dimension).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

При масштабировании АСМ-изображений по оси  $z$ , т. е. при умножении откладываемых на оси  $z$  данных на коэффициент  $t$ , изменяются расстояния между точками цифрового изображения по вертикальной оси без изменения расстояний между точками в плоскости XY. В связи с дискретным характером цифровых АСМ-изображений реальных поверхностей расчетное значение  $D_F$  для этих поверхностей меняется с изменением коэффициента масштабирования по оси  $z$ . В наиболее общем случае, кривая  $D_F = \varphi(t)$  имеет следующий вид: значение  $D_F$  стремится к 2 при очень малых  $t$  (что соответствует значению  $D_F$  для плоскости при сильном сжатии поверхности по оси  $z$ ) и к 1 при очень больших  $t$  (что соответствует линии при большом растяжении ограниченного участка поверхности по оси  $z$ ) и кривая имеет два максимума, соответствующих наличию на поверхности мелких и крупных структурных элементов.

На рисунке 1 изображены зависимости  $D_F = \varphi(t)$  для микромасштабных АСМ-изображений поверхности эритроцита. Значение  $D_F$  для топографического изображения поверхности эритроцита меньше, чем для ее карт латеральных во всем интервале значений  $D_F \geq 2$ . Область максимальных значений на кривой  $D_F = \varphi(t)$  для топографического изображения клеточной поверхности по отношению к кривой для карт латеральных сил сдвинута в сторону больших

значений  $t$ . Эти изменения кривой  $D_F = \varphi(t)$  отражают различие структуры поверхности топографии и карты латеральных сил для одного и того же участка поверхности клетки. Сравнение трехмерных изображений этих поверхностей свидетельствует о том, что топография в сравнении с картой латеральных сил является более гладкой поверхностью без выраженных мелкомасштабных структурных элементов.

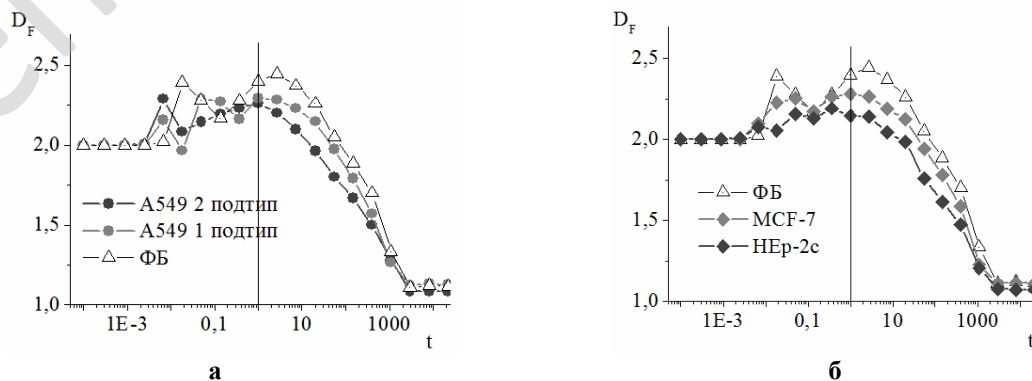


**Рисунок 1** — Зависимости фрактальной размерности ( $D_F$ ) от коэффициента масштабирования оси  $z$  ( $t$ ) для топографии и карты латеральных сил участка поверхности эритроцита

*Примечание.* Размеры области сканирования — 2 мкм × 2 мкм; разрешение — 512 пикселей × 512 пикселей.

В дальнейшей работе анализ зависимости  $D_F = \varphi(t)$  проводился исключительно для карт латеральных сил поверхности клеток в связи с важностью этого типа АСМ-изображений для анализа состояния кортикального цитоскелета. Так, установлено, что при нагреве образцов клеток, превышающей температуру денатурации белков, зависимость  $D_F = \varphi(t)$  для карт латеральных сил сдвигается в сторону меньших значений  $t$  с изменением соотношения пиков, что может свидетельствовать об изменении структуры и свойств кортикального цитоскелета, приводящих к уменьшению жесткости клеточной поверхности. Последующее охлаждение образцов клеток приводит к значительным изменениям кривой  $D_F = \varphi(t)$  и существенному уменьшению значений  $D_F$  в области  $D_F \geq 2$ , что свидетельствует об изменении структуры цитоскелета в результате денатурации белков и последующих структурно-релаксационных процессов.

В работе проведен анализ кривых  $D_F = \varphi(t)$  для клеток различных типов: раковых эпителиальных клеток линий А549 (двух подтипов), НЕР-2с, МСF-7 и фибробластов человека, фиксированных 0,5 % глутаровым альдегидом (рисунок 2). Кривые  $D_F = \varphi(t)$  построены с использованием усредненных для 3 клеток данных (для каждой клетки анализировали по 3–5 участков поверхности в центральной зоне клетки вне ядра). На рисунке 2 вертикальной линией отмечен уровень  $t = 1$ , т. е. именно тот коэффициент масштабирования, при котором обычно и определяют  $D_F$  по АСМ-изображениям (картам). При этом значении  $t$  значения  $D_F$  для клеток А549 (двух подтипов) и МСF-7 не различаются. Если рассматривать значения  $D_F$  в широком диапазоне  $t$ , то хорошо видно, что все типы клеток различаются по структурным и физико-механическим свойствам поверхности, отражающим различие структур кортикального цитоскелета.



**Рисунок 2** — Зависимости фрактальной размерности ( $D_F$ ) микромасштабных карт латеральных сил клеток разных типов от коэффициента масштабирования  $t$  оси  $z$

Так, в клетках обоих подтипов A549 в сравнении с фибробластами более выражены мелкие структурные элементы: 1 пик сдвинут в сторону меньших значений  $t$  в сравнении со значениями, характерными для фибробластов. Формы зависимости  $D_F = \varphi(t)$  также различаются для A549 клеток двух подтипов: на кривой для 1 подтипа появляется третий максимум, в то время как на кривой для 2 подтипа имеются только два максимума (рисунок 2а). Таким образом, имеются различия в структурах кортикального цитоскелета не только фибробластов и A549 клеток, но и в структурах цитоскелета двух подтипов A549 клеток. Наши данные подтверждают полученные методом цейтраферной киносъемки данные о функциональной неоднородности культуры A549 клеток, в которой присутствуют как клетки «фибробластоидного» типа с высокой степенью подвижности, так и неподвижные клетки «эпителиоидного» типа [4]. Анализируя зависимости  $D_F = \varphi(t)$  для двух других раковых клеток HEP-2c и MCF-7, можно заключить, что эти клетки также различаются структурой цитоскелета с фибробластами и между собой (рисунок 2б).

### **Вывод**

Проведенные исследования показали, что новая фрактальная характеристика  $D_F = \varphi(t)$  АСМ-изображений клеточной поверхности может являться уникальной характеристикой структурных и физико-механических свойств поверхности клеток и быть эффективной для анализа типа и состояния клеток.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Atomic force microscopy comes of age / L. W. Francis [et al.] // *Biol. Cell.* — 2010. — Vol. 102. — P. 133–143.
2. Dokukin, M. E. Cell surface as a fractal: normal and cancerous cervical cells demonstrate different fractal behavior of surface adhesion maps at the nanoscale / M. E. Dokukin, N. V. Guz, I. Sokolov // *Phys. Rev. Lett.* — 2011. — Vol. 107. — P. 28–101.
3. Starodubtsev, I. E. Fractal dimension as a characteristic of biological cell AFM images / I. E. Starodubtsev // *Data Analysis and Modeling: Theoretical and Applied Stochastics: Proc. of the Eleventh Intern. Conf., Minsk, Sept. 6–10, 2016.* — Minsk: Publishing center of BSU, 2016. — P. 305–308.
4. Functional heterogeneity of non-small lung adenocarcinoma cell sub-populations / I. Bechyne [et al.] // *Cell Biol. Int.* — 2012. — Vol. 36. — P. 99–103.

УДК 614.2:613

## **ЗДОРОВЬЕ КАК ЦЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ, ЕГО ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ**

*Степанцов В. М., Сергейчик Н. А., Науменко Н. Т.*

**Учреждение образования**

**«Белорусский торгово-экономический университет потребительской кооперации»  
г. Гомель, Республика Беларусь**

### **Введение**

Жизнь человека зависит от состояния здоровья организма и масштабов использования его психофизиологического потенциала. Все стороны человеческой жизни в широком диапазоне социального бытия — производственно-трудовом, социально-экономическом, политическом, семейно-бытовом, духовном, оздоровительном, учебном — в конечном счете, определяются уровнем здоровья (таблица 1).

Таблица 1 — Удельный вес факторов, определяющих риск для здоровья

Сфера	Значение для здоровья, примерный удельный вес, %	Группы факторов риска
Образ жизни	49–53	Вредные условия труда, плохие материально-бытовые условия, стрессовые ситуации, гиподинамия, испорченность семей, одиночество, низкий образовательный и культурный уровень, чрезмерно высокий уровень урбанизации, несбалансированное, неритмичное питание, курение, злоупотребление алкоголем и лекарствами и др.
Генетика, биология человека	18–22	Предрасположенность к наследственным и дегенеративным болезням
Внешняя среда, природно-климатические условия	17–20	Загрязнение воздуха, воды и почвы канцерогенами и другими веществами, резкая смена атмосферных явлений, повышенные гелиокосмические, магнитные и другие излучения
Здравоохранение, медицинская активность	8–10	Неэффективность личных гигиенических и общественных профилактических мероприятий, низкое качество медицинской помощи, несвоевременность ее оказания