

явлена при использовании бедренной вены, что благоприятно отражается на функционировании данного вида пластического материала.

Через 12 месяцев от начала эксперимента степень лимфогистиоцитарной инфильтрации в исследуемых структурах трансплантата была минимальной при использовании бедренной вены, что отражает лучшие условия функционирования данного вида кондуита.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Heart Disease and Stroke Statistics: 2010 Update. A Report From the American Heart Association. 2009 [Electronic resource] / D. Lloyd-Jones [et al.]. — Mode of access: <http://eresources.library.mssm.edu:2223/cgi/reprint/CIR-CULATIONANA.109.192667>.

2. Самохвалова, Е. В. Инфаркты головного мозга в каротидной системе и вариабельность сердечного ритма в зависимости от поражения островковой доли / Е. В. Самохвалова, А. В. Фоякин, Л. А. Гераскине // Неврологический журнал. — 2009. — № 4. — С. 10–14.

3. Organization of stroke care: education, referral, emergency management and imaging, stroke unit and rehabilitation / M. Brainin [et al.] // *Cerebrovascular Dis.* — 2004. — Vol. 17, suppl. 2. — P. 1–14.

4. Ковалева, Н. С. Показатели количественных ЭЭГ у больных ишемическим инсультом / Н. С. Ковалева, В. А. Баянзин // *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* — 2010. — № 2 (30). — С. 179–182.

5. Влияние каротидной эндартерэктомии на неврологический и нейропсихологический статус и качество жизни больных с облитерирующим атеросклерозом сонных артерий / Н. Н. Спириин [и др.] // *Вестник Ивановской медицинской академии.* — 2011. — Т. 1, № 16. — С. 34–38.

6. Restenosis after carotid endarterectomy performed with routine intraoperative duplex ultrasonography and arterial patch closure: a contemporary series / A. Schanzer [et al.] // *Vasc. Endovasc. Surg.* — 2007. — Vol. 41, № 3. — P. 200–205.

7. Carotid patch angioplasty: immediate and long-term results / D. Rosenthal [et al.] // *J. Vasc Surg.* — 1990. — Vol. 12, № 3. — P. 326–333.

8. Restenosis after carotid endarterectomy: significance of newly acquired risk factors. / F. Fluri [et al.] // *Eur J Neurol.* — 2010. — Vol. 17, № 3. — P. 493–449.

9. Long-term follow-up for recurrent stenosis: a prospective randomized study of expanded polytetrafluoroethylene patch angioplasty versus primary closure after carotid endarterectomy / D. Katz [et al.] // *J. Vasc Surg.* — 1994. — Vol. 19, № 2. — P. 198–203.

Поступила 18.07.2014

УДК 546.173+546.175]:616.151-006-097(476.2):612.23 РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ НИТРИТ- И НИТРАТ-ИОНОВ В КРОВИ ЖИТЕЛЕЙ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ОНКОМАРКЕРОВ (ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА, РАКОВОГО АНТИГЕНА 19-9, РАКОВО-ЭМБРИОНАЛЬНОГО АНТИГЕНА И АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА)

М. Н. Стародубцева, Е. В. Воропаев, Д. Р. Петренёв,
В. Н. Беляковский, Е. А. Липская, Т. Ф. Конощенко

Гомельский государственный медицинский университет

Нитрит- и нитрат-ионы являются основными продуктами метаболизма монооксида азота (NO) в организме. NO и его производные, включая пероксинитрит и диоксид азота, могут в зависимости от их концентрации быть про- или противораковыми факторами. Целью работы являлось установление параметров распределения концентрации NO метаболитов в плазме крови мужчин, живущих в Добрушском районе Гомельской области, при изменении концентрации онкомаркеров (простат-специфического антигена (ПСА), ракового антигена 19-9, раково-эмбрионального антигена и альфа-фетопротеина). Выявлено, что распределение концентрации нитрит- и нитрат-ионов неоднородно и может быть аппроксимировано двумя функциями Гаусса ($R^2 > 0,98$). Полученные данные свидетельствуют о наличии в исследованной популяции мужчин двух групп с разной скоростью производства NO. В контрольной популяции, в которую вошли мужчины с низкой концентрацией онкомаркеров в крови, у 10 % концентрация NO метаболитов в плазме крови была в два раза больше концентрации, характерной для основной группы мужчин (90 %). При превышении пороговой концентрации одного или нескольких онкомаркеров в крови увеличивается вероятность перехода организма из состояния с низкой в состояние с высокой концентрацией NO метаболитов. Обнаружена отрицательная корреляция между концентрациями ПСА и NO метаболитов в плазме крови. Результаты исследования указывают на наличие сложного переплетения механизмов синтеза NO и канцерогенеза. Обсуждается возможность использования параметра «концентрация нитрит-и нитрат-ионов» в качестве дополнительного маркера для уточнения диагноза и прогноза развития рака.

Ключевые слова: нитрит-ионы, нитрат-ионы, монооксид азота, простат-специфический антиген, раковый антиген 19-9, раково-эмбриональный антиген, альфа-фетопротеин.

NITRITE AND NITRATE ION DISTRIBUTION IN BLOOD OF MEN FROM GOMEL REGION DEPENDING ON ONCOMARKER CONCENTRATION (PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN, CANCER ANTIGEN 19-9, CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN AND ALPHA FETOPROTEIN)

M. N. Starodubtseva, E. V. Voropayev, D. R. Petrenyov,
V. N. Belyakovsky, E. A. Lipskaya, T. F. Konyushenko

Gomel State Medical University

Nitrite and nitrate ions are major nitrogen monoxide (NO) metabolites in the organism. NO and its derivatives including peroxy nitrite and nitrogen dioxide can be pro- and anticancer factors depending on their concentration. The work aimed at specifying the parameters of NO metabolite concentration distribution in blood plasma of men

from Dobrush district of Gomel region depending on blood oncomarker level (prostate specific antigen (PSA), cancer antigen 19-9, carcinoembryonic antigen and alpha-fetoprotein). It was revealed that the distribution of NO metabolite concentration could be approximated by two Gauss' functions ($R^2 > 0.98$). This corresponded to the presence of two groups of men with different NO production rate. For control population in which the men with low oncomarker level were included, NO metabolite concentration in 10 % of men was two-fold higher than the concentration that was characteristic of the rest 90 % of men. When the concentration of one or more oncomarkers increased the probability of transition from the state with low NO concentration to the state with high NO concentration was increased. Inverse correlation between PSA oncomarker and NO metabolite concentration in plasma was revealed. The obtained results are an evidence of a complex interlacement between the mechanisms of NO synthesis and carcinogenesis. The possible use of plasma NO metabolite level as an additional marker for the refinement of diagnosis and prognosis of carcinogenesis were discussed.

Key words: nitrite ion, nitrate ion, nitrogen monoxide, prostate specific antigen (PSA), cancer antigen 19-9, carcinoembryonic antigen, alpha-fetoprotein.

Введение

Нитрит- и нитрат-ионы (NO_x) являются основными свободными продуктами метаболизма монооксида азота (NO) в организме, где он образуется как неферментативно (высвобождается из нитрозилированных форм белков или глутатиона), так и ферментативно (при окислении L-аргинина NO-синтазами (NOS)). Существует несколько форм NOS: конститутивные (нейрональная — NOS1 и эндотелиальная — NOS3) и индуцибельные (NOS2). Конститутивные NOS образуют NO в наномолярных концентрациях, а индуцибельные — в микромолярных. Основными производителями NO в организме являются клетки иммунной системы (нейтрофилы и макрофаги) и эндотелиальные клетки. NO вступает в реакцию либо с молекулой кислорода с образованием азотистого ангидрида, либо с супероксидным анион-радикалом с образованием пероксинитрита. Азотистый ангидрид реагирует с SH-группами (в основном тиолов) с образованием различных нитрозопроизводных (включая нитрозогемоглобин, нитрозоальбумин, нитрозоцистеин, нитрозоглутатион). При взаимодействии с молекулой воды азотистый ангидрид образует нитрит-ион. В реакциях пероксинитрита с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами образуются нитропроизводные этих соединений. При спонтанном распаде пероксиазотистой кислоты (одной из форм пероксинитрита) в реакциях с металлами, их комплексами и металлсодержащими белками образуются нитрат- и нитрит-ионы. При стрессе, вызванном факторами разной природы, в клетках, включая клетки иммунной системы, образуется в высокой концентрации супероксидный анион-радикал, что значительно увеличивает вероятность трансформации NO по пути, связанном с участием пероксинитрита. Таким образом, концентрация NO_x в крови характеризует в основном общую ответную реакцию организма на стрессовое воздействие и в меньшей степени — локальный воспалительный процесс. Концентрация NO_x крови является динамиче-

ским показателем [1]. Она изменяется при таких стрессовых воздействиях на организм, как голодание, недостаток жидкости, кислорода, при физических нагрузках. В дополнение к нитрит- и нитрат-ионам, образующимся в организме человека, эти соединения могут поступать в организм человека с пищей и водой. С помощью бактерий, населяющих человеческий организм, нитрат-ионы могут восстанавливаться до нитрит-ионов. Концентрация NO_x в крови коррелирует с уровнем этих соединений в желудочном соке [2]. «Время жизни» ($t_{1/2}$) нитрит-ионов в крови меньше 2 минут, а нитрат-ионов — около 5–8 часов [1]. Если взятие крови происходит через 10–12 часов после принятия пищи, то нитрат-ионы, содержащиеся в пищевых продуктах, практически полностью выводятся из крови и не фиксируются в результатах анализа в плазме крови [3]. Концентрация NO_x в крови изменяется (увеличивается) с возрастом, эти изменения носят нелинейный характер и зависят от пола пациента [3, 4]. Курение, в том числе курение кальяна, а также ожирение, беременность способствуют повышению концентрации NO_x в крови [4, 5]. Средние концентрации нитрит- и нитрат-ионов в крови людей лежат в диапазоне от 5 до 90 мкМ с наиболее вероятным значением в области 20–30 мкМ [6–9].

При патологических состояниях организма, связанных с воспалительными процессами, концентрация NO_x в плазме и сыворотке крови существенно увеличивается [3, 10]. Установлено увеличение концентраций NO_x при раке: кишечника [6, 8], молочной железы [11, 12], простаты [13], легкого [14]. Хотя в некоторых исследованиях статистически значимых изменений в концентрации NO_x при онкологических заболеваниях в сравнении со значениями, характерными для контрольных выборок, не выявлено, в литературных источниках указывается на прогностическое значение концентрации NO_x при оценке выживаемости пациентов и дальнейшего развития онкологического процесса [9, 14].

Онкологические маркеры (онкомаркеры) — это субстраты, которые содержатся в различных биологических жидкостях или тканях организма у пациентов с онкологическими заболеваниями и в ряде случаев с предраковыми состояниями. Обычно это соединения на основе белковых молекул, уровень которых в крови значительно повышается при наличии злокачественных опухолей. Онкомаркеры могут быть использованы для скрининговой диагностики онкологических и предраковых процессов, а также как показатель ответа организма пациента на определенные методы лечения рака или для своевременного выявления рецидива опухоли. Для осуществления скрининговых программ в мировой практике в настоящее время используется широкий спектр биологических маркеров, предназначенных для реализации различных задач в зависимости от той области медицины, где они применяются [19, 20]. В то же время идет постоянный поиск новых субстратов, которые могли бы выступить в роли онкомаркеров. Проблема нахождения универсального алгоритма обнаружения ранних стадий онкологического процесса привлекает пристальное внимание ученых всего мира. Для этого, в частности, предлагается определение не одного, а комплекса онкомаркеров.

Цель

Установление параметров распределения концентрации NO_x в плазме крови мужчин, живущих в Добрушском районе Гомельской области, при изменении концентрации онкомаркеров (простат-специфического антигена (ПСА), ракового антигена 19-9 (СА 19-9), раково-эмбрионального антигена (РЭА) и альфа-фетопротеина (АФП)).

Материалы и методы исследования

Исследования проведены с использованием образцов плазмы крови мужчин старше 40 лет, проходивших профилактическое медицинское обследование. Контрольными являлись образцы плазмы крови, в которых не выявлено превышения пороговой концентрации онкомаркеров (средний возраст 57 ± 2 года, $n = 206$, из них у 40 % средний возраст 71 ± 11 лет и у 60 % — 53 ± 5 лет). Опытными являлись образцы плазмы крови с превышающей пороговую концентрацией одного из онкомаркеров (СА 19-9 — 77 чел., средний возраст 63 ± 3 года; ПСА — 96 чел., у 30 % средний возраст 60 ± 3 года и у 70 % средний возраст 79 ± 1 год; РЭА — 20 чел., средний возраст 66 ± 6 лет; АФП — 6 чел., средний возраст 59 ± 5 лет) или 2–3-х онкомаркеров (СА19-9 и другие маркеры — 30 чел., средний возраст 69 ± 5 лет; ПСА и другие маркеры — 19 чел., средний возраст 74 ± 5 лет; РЭА и другие маркеры — 17 чел., средний возраст 70 ± 9 лет).

Концентрации онкомаркеров в плазме крови определяли с помощью коммерческих иммуноферментных тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (РФ) в соответствии с инструкцией изготовителя. Для определения концентрации NO_x в плазме крови использовали метод [0] с одновременным восстановлением нитратов до нитритов и определением концентрации нитрит-ионов с помощью модифицированного реактива Грисса [21]. Образцы плазмы крови объемом 300 мкл смешивали с 600 мкл этанола (96°) в полипропиленовых пробирках с крышкой типа Эппендорф (1,5 мл), инкубировали в течение 1 ч (20°C) и центрифугировали в течение 2 мин (4°C , 18000 g). Затем 500 мкл супернатанта переносили в чистые пробирки и смешивали с 250 мкл свежеприготовленного реактива Грисса, состоящего из 2 частей VCl_3 (8 г/л в 0,1 М HCl), 1 части раствора I (0,1 % раствор N-(1-нафтил)-этилендиамина в деионизированной воде) и 1 части раствора II (0,35% раствор 4,4'-диаминодифенилсульфона в 2 М HCl). После этого образцы инкубировали в течение 30 мин (37°C) с периодическим перемешиванием содержимого. Образцы снова центрифугировали в течение 2 мин (4°C , 18000 g) и 300 мкл супернатанта переносили в ячейки 96-луночных планшетов (SARSTEDT 82.1581). Оптическую плотность на длине волны 550 нм измеряли с помощью фотометра SUNRISE (Тесан, Австрия). Оценку концентрации NO_x проводили с использованием калибровочной кривой, построенной по результатам измерения оптической плотности для водного раствора нитрита натрия, с линейным участком в диапазоне концентраций 0,1–100,0 мкМ.

Анализ данных проводили с помощью программы «OriginPro 8 SRO». При анализе опытную функцию распределения концентрации для каждой выборочной группы аппроксимировали с помощью кривой, представляющей собой сумму двух функций Гаусса. Средние значения концентраций для каждой субпопуляции выражали в виде математического ожидания (моды) $\pm 1/2$ ширины пика Гаусса, при этом указывали значение коэффициента смешанной корреляции (R^2). Сравнение средних выборочных проводили с помощью двустороннего теста различия (two-side difference test). Для измерения корреляции между полученными данными использовали коэффициент корреляции Пирсона (r).

Результаты и их обсуждение

Установлено, что концентрация NO_x в плазме крови ограничена в основном пределом 100 мкМ (98 %). В этой концентрационной области функция плотности распределения концентрации NO_x для контрольной выборки была асимметричной (коэффициент асимметрии = 6,1; эксцесс = 54,7; критерий Шапиро — Вилкар

< 0,0001). Максимум функции был сдвинут в область малых значений концентрации NO_x (рисунок 1, а). Для опытных выборок с двумя и более онкомаркерами распределение концентрации NO_x имело максимум в области больших значений концентрации (рисунок 1, в). Учитывая параметры распределения концентрации NO_x для всех групп, функцию плотности распределения концентрации NO_x представляли в виде суммы двух функций Гаусса с пиками в области малых и больших значений концентрации NO_x (пик 1 и пик 2). Коэффициенты смешанной корреляции при аппроксимировании экспериментально полученного распределения концентрации NO_x двумя функциями Гаусса были $R^2 > 0,98$ (за исключением выборки для СЕА) (таблица 1). Таким образом, проведенный анализ позволяет предполагать наличие неоднородности (негомогенности) популяции по распределению признака. Исследованную популяцию можно рассматривать как состоящую по крайней мере из двух субпопуляций, распределение признака в которых подчиняется закону Гаусса (то есть двух гомогенных субпопуляций).

В контрольной выборке 90 % составляет субпопуляция с концентрацией NO_x в области 15–25 мкМ (основная группа) и 10 % — субпопуляция с концентрацией NO_x в 2 раза выше, чем в основной. Минорная субпопуляция включает людей, в организмах которых производится в 2 раза больше NO , чем в организмах членов основной группы, или, что менее вероятно, скорость введения нитрат-ионов в кровь из других органов в 2 раза выше. Два разных состояния организма с разными концентрациями NO метаболитов в крови могут соответствовать двум состояниям иммунной системы: относительный покой (слабые стимулы) и активированное состояние (сильный стимул).

Выявлено, что в выборках с одним онкомаркером (ПСА и РЭА, но не СА19-9) доля второй субпопуляции увеличивается в 3–4 раза. Для выборок с двумя и более маркерами субпопуляция с большими значениями концентрации NO_x (минорная для контрольной выборки) становится основной (таблица 1). Например, для выборки «ПСА + другой маркер» доля второй субпопуляции увеличилась в 6 раз (до 65–70 %).

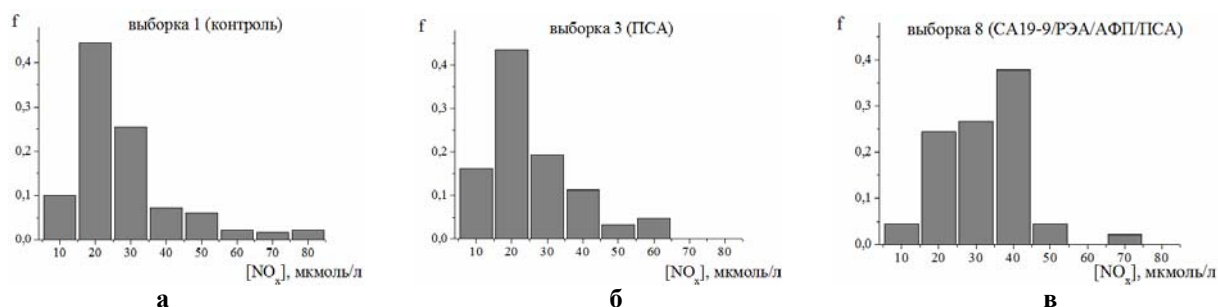


Рисунок 1 — Гистограммы концентрации NO_x для контрольной выборки (а), выборки с одним онкомаркером (ПСА) (б) и обобщенной выборки с двумя и более онкомаркерами (СА 19-9, РЭА, АФП, ПСА) (в)

Примечание. f — относительная частота встречаемости значения концентрации в соответствующем интервале.

Таблица 1 — Параметры аппроксимации распределения концентрации NO_x двумя функциями Гаусса для различных выборок

Выборка	Размер выборки	R^2	Пик 1		Пик 2	
			$[\text{NO}_x]$, мкмоль/л	Относительный вклад, %	$[\text{NO}_x]$, мкмоль/л	Относительный вклад, %
1. Контроль	209	0,999	$22,7 \pm 7,6$	89	$45,2 \pm 7,7$	11
2. СА19-9	77	0,998	$23,1 \pm 8,5$	87	$45,8 \pm 2,7$	13
3. ПСА	96	0,992	$16,1 \pm 3,2$	61	$32,2 \pm 7,4$	39
4. РЭА	20	0,913	$21,8 \pm 7,8$	60	$58,3 \pm 11,1$	40
5. ПСА + СА19-9	29	0,999	$21,6 \pm 5,7$	35	$36,8 \pm 5,6$	65
6. СА19-9 + РЭА/АФП	16	0,999	$19,8 \pm 6,1$	38	$37,3 \pm 6,9$	62
7. РЭА + СА19-9/АФП/ПСА	17	0,981	$24,6 \pm 3,0$	74	$43,1 \pm 3,5$	26
8. СА19-9/РЭА/АФП/ПСА	45	0,998	$17,1 \pm 3,4$	28	$36,4 \pm 6,2$	71

Полученные результаты указывают на то, что вероятность перехода организма в состояние с повышенным в 2 раза производством NO увеличивается при превышении порогового

уровня онкомаркеров в крови. Это активированное состояние иммунной системы становится преобладающим для тех, у кого в крови обнаруживается более одного онкомаркера. В литера-

турных источниках имеются сведения об увеличении концентрации NO_x , а также и других маркеров окислительного стресса и воспаления в жидкостях и тканях организма при раке простаты и желудочно-кишечного тракта [13].

Известно, что активные форма азота (АФА: NO , пероксинитрит, диоксид азота и др.), как и активные формы кислорода (АФК), производимые в основном клетками иммунной системы, дозозависимо контролируют основные функции клеток, включая иммунные и раковые (стимуляция, ингибирование и запуск программ гибели). При одних концентрациях АФА являются противораковым фактором, при других — прораковым фактором (например, [15]). Кроме того, NO_x участвует в регуляции работы сосудистой системы и в ангиогенезе, что важно для развития опухоли. Поэтому переход организма в другое состояние с повышенным производством NO может оказывать существенное влияние на канцерогенез.

Для ПСА нами установлена количественная связь между его концентрацией и концентрацией NO_x в плазме: с увеличением концентрации NO_x концентрация ПСА уменьшается ($R^2 = -0,41$ для выборки с двумя онкомаркерами «ПСА + другой маркер»). Например, в выборке для одного онкомаркера типичные представители первой субпопуляции ($n = 13$, $[\text{NO}_x] = 15,6 \pm 0,8$ мкМ) имели средние значения концентрации $[\text{ПСА}] = 10,6 \pm 3,9$ нг/мл, что больше значений ($[\text{ПСА}] = 6,2 \pm 1,4$ нг/мл, $p < 0,05$), характерных для типичных представителей второй субпопуляции ($n = 13$, $[\text{NO}_x] = 31,1 \pm 2,9$ мкМ, $p < 0,05$). В выборке с двумя онкомаркерами для первой субпопуляции ($n = 10$, $[\text{NO}_x] = 17,6 \pm 2,6$ мкМ) была характерна большая концентрация ПСА ($10,6 \pm 2,5$ нг/мл) в сравнении с характерной концентрацией онкомаркера для второй субпопуляции ($n = 21$, $[\text{NO}_x] = 33,1 \pm 2,3$ мкМ, $[\text{ПСА}] = 6,4 \pm 1,1$ нг/мл).

В литературных источниках имеются сведения о наличии подобной взаимосвязи между концентрациями ПСА и NO_x . Так, например, хотя Wu с соавторами и не выявил явной связи между концентрацией нитрат-ионов в крови и риском развития рака простаты, но установил уменьшение риска продвинутой агрессивной стадии рака простаты с увеличением в крови нитрат-ионов [16]. В работе Allan с соавторами установлено уменьшение концентрации ПСА и увеличение концентрации NO_x после курса приема гранатового сока мужчинами, у которых концентрации ПСА повышалась после хирургического вмешательства или курса радиотерапии по поводу рака простаты [17]. Известно, что активированные нейтрофилы являются одними из основных источников NO в организме. Группа японских исследователей кон-

статировала наличие связи между концентрацией ПСА, количеством нейтрофилов в крови и результатом биопсии простаты. По полученным данным отрицательный результат биопсии простаты был ассоциирован с меньшей концентрацией ПСА и большим количеством нейтрофилов в крови [18].

Заключение

Проведенное исследование выявило неоднородность популяции мужчин старше 40 лет (на примере жителей Добрушского района) по распределению NO_x в плазме крови. Установлено, что среди обследуемых существуют две субпопуляции, для которых характерны различающиеся примерно в 2 раза концентрации NO_x в плазме. Причем увеличение концентрации онкомаркеров в крови выше пороговых значений, особенно при увеличении концентрации двух или более онкомаркеров, сопровождается увеличением вероятности перехода организма из состояния с низкой в состояние с высокой концентрацией NO_x .

Полученные в работе данные указывают на существование сложного переплетения механизмов синтеза NO и канцерогенеза. С одной стороны, установлено увеличение вероятности повышения концентрации NO_x у людей с концентрацией ПСА в крови больше пороговой (4 нг/мл). Этот факт находится в соответствие с выводами авторов большинства научных публикаций о повышении концентрации NO_x (а также АФА или других маркеров воспаления, включая отношение количества нейтрофилов к количеству лимфоцитов в крови) при онкологических процессах в организме. С другой стороны, обнаруженная нами отрицательная корреляция между концентрациями ПСА и NO_x также имеет экспериментальное подтверждение в работах других авторов. Полученные данные лежат в рамках современной концепции о регуляторной и цитотоксической ролях АФА в канцерогенезе. Однако с практической точки зрения возникает вопрос о пользе определения концентрации NO_x в качестве дополнительного маркера онкологического процесса в организме. Например, является ли повышение концентрации NO_x в крови благоприятным или неблагоприятным признаком при прогнозировании развития рака простаты на разных этапах. Так, уменьшение концентрации ПСА с увеличением скорости синтеза NO в организме может указывать на активацию иммунной системы в этой группе пациентов (что может быть благоприятным признаком). С другой стороны, уменьшение скорости синтеза NO при увеличенных концентрациях ПСА в крови может свидетельствовать о развитии иммунной недостаточности, что может являться неблагоприятным признаком. Для решения этой проблемы необ-

ходимо проведение дальнейшего исследования с анализом отдаленных результатов изменения концентрации NO_x в плазме у пациентов с различными диапазонами концентраций онкомаркеров.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Kelm, M. Nitric oxide metabolism and breakdown / M. Kelm // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1999. — Vol. 1411. — P. 273–289.
- Serum nitrate/nitrite concentration correlates with gastric juice nitrate/nitrite: a possible marker for mutagenesis of the proximal stomach / H. Kishikawa [et al.] // *Digestion.* — 2011. — Vol. 84, № 1. — P. 62–69.
- Serum nitric oxide metabolite (NOX) levels in hypertensive patients at rest: a comparison of age, gender, blood pressure and complications using normotensive controls / H. Higashino [et al.] // *Clin. Exp. Pharm. Physiol.* — 2007. — Vol. 34. — P. 725–731.
- Ghasemi, A. Reference values for serum nitric oxide metabolites in an adult population. / A. Ghasemi, S. Zahediasl, F. Azizi // *Clin. Biochem.* — 2010. — Vol. 43. — P. 89–94.
- The influence of cigarette and qalyan (hookah) smoking on serum nitric oxide metabolite concentration / A. Ghasemi [et al.] // *J. Clin. Lab. Investig.* — 2010. — Vol. 70. — P. 116–121.
- Preoperative plasma vascular endothelial growth factor but not nitrite is a useful complementary tumor marker in patients with colorectal cancer / W. S. Tsai [et al.] // *Dis. Colon. Rectum.* — 2006. — Vol. 49, № 6. — P. 883–894.
- Nitric oxide and lipid peroxidation are increased and associated with decreased antioxidant enzyme activities in patients with age-related macular degeneration / C. Evereklioglu [et al.] // *Doc. Ophthalmol.* — 2003. — Vol. 106, № 2. — P. 129–136.
- Oxidative profile in patients with colon cancer: effects of Rutachalepensis L / R. Acquaviva [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2011. — Vol. 15, № 2. — P. 181–191.
- Serum nitric oxide metabolite levels in groups of patients with various diseases in comparison of healthy control subjects / H. Higashino [et al.] // *J. Med. Sci.* — 2010. — Vol. 10. — P. 1–11.
- Boghdady, N. A. Evaluation of oxidative stress markers and vascular risk factors in patients with diabetic peripheral neuropathy / N. A. Boghdady, G. A. Badr // *Cell Biochem. Funct.* — 2012, Feb 7. doi: 10.1002/cbf.2808.
- Variations in systemic biomarkers of oxidative/nitrosative stress and DNA damage before and during the consequent two cycles of chemotherapy in breast cancer patients / P. Atukeren [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2010. — Vol. 48, № 10. — P. 1487–1495.
- Окрут, И. Е. Изменение концентрации оксида азота и активности свободнорадикального окисления в крови больных раком молочной железы / Е. Окрут, Д. А. Шакерова, Т. А. Веселова // *Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского.* — 2011. — № 5. — С. 118–121.
- Increased oxidative/nitrosative stress and decreased antioxidant enzyme activities in prostate cancer / Z. Arsova-Sarafinovska [et al.] // *Clin. Biochem.* — 2009. — Vol. 42, № 12. — P. 1228–1235.
- Higher serum nitrate levels are associated with poor survival in lung cancer patients / M. Colakogullaria [et al.] // *Clin. Biochem.* — 2006. — Vol. 39, № 9. — P. 898–903.
- Concentration- and stage-specific effects of nitrite on colon cancer cell lines / H. Jiang [et al.] // *Nitric Oxide.* — 2012. — Vol. 26, № 4. — P. 267–273.
- Plasma levels of nitrate and risk of prostate cancer: a prospective study / T. Wu [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2013. — Vol. 22, № 7. — P. 1210–1218.
- Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer / J. Allan [et al.] // *J. Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 12. — P. 4018–4026.
- Low serum neutrophil count predicts a positive prostate biopsy / K. Fujita [et al.] // *Prostate Cancer and Prostatic Diseases.* — 2012. — Vol. 15. — P. 386–390.
- Sturgeon, C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic / C. Sturgeon // *Clin. Chem.* — 2002. — Vol. 48, № 8. — P. 1151–1159.
- Design of tumor biomarker – monitoring trials: a proposal by the European group on tumor markers / G. Söletormos [et al.] // *Clin. Chem.* — 2013. — Vol. 59, № 1. — P. 52–59.
- Метельская, В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2005. — № 6. — С. 15–18.
- Improved methods to measure end products of nitric oxide in biological fluids: nitrite, nitrate, and S-nitrosothiols / M. Marzinzig [et al.] // *Nitric Oxide.* — 1997. — Vol. 1, № 2. — P. 177–189.

Поступила 15.09.2014

УДК 615.065

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КАНДЕСАРТАНА ЦИЛЕКСЕТИЛА И РЕСВЕРАТРОЛА НА МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ *IN VITRO* И *IN VIVO*

А. В. Беляева, В. Ю. Афонин, М. В. Анисович

Институт биоорганической химии НАН Беларуси, г. Минск

Цель исследования: провести анализ влияния кандесартана цилексетила и ресвератрола в различных дозировках и комбинациях на молекулярно-биологические параметры культуры клеток костного мозга мышей, а также цитогенетические показатели периферической крови животных после физических нагрузок.

Материалы и методы. В эксперименте использовались культура клеток костного мозга мышей линии C57Bl/6 и мыши линий Balb/C и ICR. Анализировали число клеток с фенотипом CD117+ и молекулярно-биологические показатели (проточная цитометрия). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программ «Excel» и «Statistica», 6.0.

Результаты. Показано, что сочетанное использование кандесартана и ресвератрола способствует увеличению количества стволовых клеток CD117+, а также оказывает стимулирующее влияние на процессы пролиферации клеток *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, кандесартан цилексетил, ресвератрол, стволовые клетки с CD117+, молекулярно-биологические показатели.

THE STUDY OF THE EFFECT OF CANDESARTAN CILEXETIL AND RESVERATROL ON THE MOLECULAR AND BIOLOGICAL PARAMETERS *IN VITRO* AND *IN VIVO*

A. V. Belyayeva, V. Yu. Afonin, M. V. Anisovich

Institute of Bioorganic Chemistry NAS of Belarus, Minsk

Objective: to analyze the effect of candesartan cilexetil and resveratrol of different dosages and combinations on the molecular and biological parameters of cell culture from bone marrow of mice and cytogenetic parameters of peripheral blood of the animals after physical activity.