

ЛИТЕРАТУРА

1. Xing, M. Prognostic utility of BRAF mutation in papillary thyroid cancer / M. Xing // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 321, № 1. — P. 86–93.
2. The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer / E. Kebebew [et al.] // *Ann. Surg.* — 2007. — Vol. 246, № 3. — P. 466–470.
3. Шкурко, О. А. Клинико-морфологические и иммуногистохимические факторы прогноза при папиллярном раке щитовидной железы / О. А. Шкурко // *Вопросы онкологии.* — 2008. — Vol. 54, № 1. — P. 19–24.
4. Lack of association of BRAF mutation with negative prognostic indicators in papillary thyroid carcinoma: The University of California, San Francisco, experience / C. Gouveia [et al.] // *JAMA Otolaryngol. — Head Neck Surg.* — 2013. — Vol. 139, № 11. — P. 1164–1170.
5. Xing, M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications / M. Xing // *Endocr. Rev.* — 2007. — Vol. 28, № 7. — P. 742–762.
6. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer / B. R. Haugen [et al.] // *Thyroid.* — 2016. — Vol. 26, № 1. — P. 1–133.
7. Определение BRAF-мутации в папиллярных микрокарциномах щитовидной железы дополнительный маркер стратификации риска / Д. Ю. Семенов [et al.] // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2014. — Vol. 10, № 3. — P. 36.
8. Мутация BRAF V600E при папиллярном раке щитовидной железы, клинико-морфологические параллели и прогноз / А. А. Иванов [et al.] // *Российский онкологический журнал.* — 2017. — Vol. 22, № 1. — P. 15–20.
9. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma in a Japanese population: Its lack of correlation with high-risk clinicopathological features and disease-free survival of patients / I. Yasuhiro [et al.] // *Endocr. J.* — 2009. — Vol. 56, № 1. — P. 89–97.

УДК [57.017.7 + 577.121.7]: [616.34-092.9: 52-732]

ИССЛЕДОВАНИЕ ДЫХАНИЯ НА ЭНДОГЕННЫХ СУБСТРАТАХ И АНТИ/ПРООКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ КИШЕЧНИКА КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ

Мышковец Н. С., Свергун В. Т., Коваль А. Н.

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь

Введение

Лучевая терапия приводит к нарушению желудочно-кишечной функции, что отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов. Этим объясняется интерес исследователей к состоянию эпителия кишечника после радиационного повреждения [1]. Последние часто возникают в результате неоднократного воздействия ионизирующих излучений (ИИ) при проведении рентгено- или радиотерапии злокачественных новообразований с локализацией в брюшной полости. Стратегии контроля острой токсичности важны для снижения влияния долгосрочных эффектов лучевой терапии на желудочно-кишечную функцию.

Кишечник относится к тканям с высокой скоростью пролиферации, основную массу клеток составляют цилиндрические клетки крипт и ворсинок, 50 % которых находится в состоянии митоза, 30 % созревают, остальная часть — зрелые клетки, которые по мере достижения верхушки ворсинки слущиваются в кишечное пространство. Для постоянно делящихся клеток характерны интенсивное митохондриальное окисление, активность ферментов цикла Кребса, цитохромов, синтеза РНК и ДНК. Анализ литературных источников показал, что митохондрии слизистой кишечника отличаются высокой эффективностью процесса окислительного фосфорилирования и по параметрам тканевого дыхания близки к таковым печени и миокарда [2].

Низкодозовые ИИ влияют на процессы метаболизма, сигналинга, приводят к эпигенетическим изменениям, способствующим канцерогенезу. Литературные данные указывают на хроническое повышение уровня цитокинов при лучевом поражении кишечника у животных, участие пути Rho/Rho киназы в фиброгенной дифференцировке клеток гладких мышц у пациентов с поздним лучевым энтеритом.

Низкие дозы радиации индуцируют уровни экспрессии miRNA, включая miR-144, miR-200a, miR-598 и miR-650, которые участвуют в регуляции апоптотических генов, таких как BBC3, TP53I3, ZMAT3, каспаза-3 и FDXR [3]. Окислительный стресс играет важную роль в развитии травмы кишечника после абдоминально-тазовой лучевой терапии, т.к. окислительно-восстановительные реакции участвуют во внутриклеточной и межклеточной передаче сигналов. Чувствительность кишечника крыс, подвергшихся воздействию низких доз ИИ, зависит от фактора времени и (или) уровня дозы.

Цель

Оценка интенсивности тканевого дыхания и анти/прооксидантной активности кишечника крыс при внешнем гамма-облучении.

Материал и методы исследования

Опыты проводились на белых беспородных крысах-самцах весом 200–220 г. Для оценки воздействия внешнего ИИ, животные подвергались однократному γ -облучению в дозе 0,5 Гр и 1 Гр мощностью 0,92 Гр/мин. Животных брали в острый опыт на 3, 10, 30, 40 и 60 сутки. Были сформированы две опытные группы, соответственно — 1 и 0,5 Гр и контроль. Контрольная группа животных содержалась на стандартном рационе вивария.

При проведении экспериментов были соблюдены требования Хельсинской Декларации по гуманному обращению с животными (1975, пересмотрено 1993), Директивы Совета Европейского Сообщества по защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (1986) и других нормативных актов, принятых в международной практике лабораторного животноводства.

Препараты тонкого кишечника контрольных и облученных крыс получали из тонкой кишки, которую изолировали (первые 10 см от желудка), отмывали охлажденным физиологическим раствором, выворачивали «наизнанку», делили на равные отрезки (1,5–2 мм). Изучение параметров тканевого дыхания проводили полярографическим методом на устройстве Record 4 (РФ) в ячейке объемом 2 мл закрытым платиновым электродом Кларка при 25 °С [4]. Для характеристики состояния энергетического обмена исследуемой ткани определяли скорость потребления кислорода кусочками кишечника на эндогенных субстратах ($V_{\text{энд}}$), которую выражали в нмоль атом кислорода за 1 минуту на мг белка. Содержание белка в препаратах тонкого кишечника определяли биуретовым методом.

В гомогенатах кишечника определяли интенсивность анти/прооксидантной активности по реакции аутоокисления адреналина [5]. Статистическая обработка проводилась с помощью программы GraphPad Prism 5.00. Оценка нормальности распределения данных осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Если по данному критерию характер распределения данных соответствовал нормальному, для оценки значимости различий использовали методы параметрической статистики (тест множественных сравнений Даннетта), с представлением данных в виде среднее \pm ошибка среднего. В ином случае применяли методы непараметрической статистики (тест Манна — Уитни), и данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (25–75 %).

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 представлены значения изменения скорости аутоокисления адреналина в гомогенатах кишечника крыс после внешнего γ -облучения. На 3-и сутки после облучения отмечалось увеличение интенсивности аутоокисления адреналина при обеих дозах облучения, соответственно, на 94,3 и 177,1 % ($p < 0,001$). На 10-е сутки скорость аутоокисления адреналина увеличилась на 445,6% ($p < 0,01$) в группе с дозой облучения 0,5 Гр. Через месяц после внешнего гамма-облучения в обеих группах изменения интенсивности окисления были статистически незначимы. Через 2 месяца (60 дней) статистически значимое увеличение изучаемого показателя на 425,8 % ($p < 0,05$) отмечалось только для группы с дозой облучения 0,5 Гр.

Таблица 1 — Антиоксидантная активность кишечника крыс после внешнего облучения в дозах 0,5 и 1 Гр

Группа	Контроль	0,5 Гр	1 Гр
3 сут. после внешнего облучения, n = 10	0,0175 0,01575–0,01938	0,0340 0,02825–0,05838***	0,0485 0,039–0,061***
10 сут. после внешнего облучения, n = 5–6	0,0125 ± 0,001586	0,0682 ± 0,01812**	0,0454 ± 0,004273
30 сут. после внешнего облучения, n = 5–6	0,1128 ± 0,01408	0,1456 ± 0,01238	0,1420 ± 0,003742
60 сут. после внешнего облучения, n = 5	0,0248 ± 0,003137	0,1304 ± 0,04336*	0,1004 ± 0,02145

Примечание. Данные представлены в виде медианы и 25–75 % размаха (для группы 3 сут. после внешнего облучения) или среднее ± ошибка среднего (для остальных групп); * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Исследование динамики изменения эндогенного дыхания слизистой оболочки тонкого кишечника в различные сроки после облучения показало высокий уровень дыхательной активности препаратов кишечника контрольной группы животных (таблица 2), а также высокую чувствительность его митохондриального окисления к радиационному воздействию. Отмечалась высокая скорость митохондриального окисления интактного кишечника контрольных животных, которая составила $10,08 \pm 2,07$ нмоль O_2 /мин × мг белка (таблица 2). Необходимо также отметить, что исследование проводилось на тканевых фрагментах, окислительный метаболизм которых наиболее соответствует реальным условиям функционирования органа в целом.

Таблица 2 — Интенсивность дыхания препаратов тонкого кишечника на эндогенных субстратах ($V_{\text{энд}}$) в различные сроки после облучения (n = 10)

Сутки	Контроль	Доза	
		0,5 Гр	1,0 Гр
3	10,08 ± 2,07	5,60 ± 1,62*	6,46 ± 0,92*
10		10,53 ± 2,48	14,87 ± 3,84
30		9,13 ± 1,25	7,16 ± 1,19
40		14,58 ± 1,09**	13,96 ± 1,49*
60		15,49 ± 3,27*	13,33 ± 1,91

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$

На 3-и сутки после радиационного воздействия отмечается достоверное снижение скорости эндогенного дыхания кишечника с $10,08 \pm 2,07$ нмоль O_2 /мин × мг белка в контроле до $5,60 \pm 1,62$ нмоль O_2 /мин × мг белка, при облучении животных в дозе 0,5 Гр, которое сменяется ее нормализацией на 10 сутки. При более интенсивном радиационном воздействии в дозе 1 Гр скорость дыхательной активности на эндогенных субстратах также уменьшается, но степень снижения менее выраженная ($6,46 \pm 0,92$ нмоль O_2 /мин × мг белка). Также отмечалось значительное увеличение интенсивности тканевого дыхания в обеих опытных группах через 40 суток и 60 суток (только в группе облучения в дозе 0,5 Гр) после облучения.

Заключение

Наблюдаемые изменения интенсивности окисления аскорбата и дыхания на эндогенных субстратах в гомогенатах кишечника крыс, отмечаемые на 3, 10, 60 сутки после ИИ в дозах 0,5 и 1,0 Гр, имеют фазовый характер, и дают основания предположить большую эффективность воздействия внешнего γ -излучения в дозе 0,5 Гр по сравнению с аналогичным воздействием в дозе 1 Гр.

ЛИТЕРАТУРА

1. Функционирование антиоксидантной системы в клетках эпителия тонкого кишечника при действии ионизирующей радиации с низкой мощностью дозы / С. В. Хижняк [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2011. — Т. 51, № 6. — С. 684–688.
2. Пространственное распределение дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий по длине тонкой кишки у крыс различного возраста / Б. З. Зарипов [и др.] // Физиол. журн им. Сеченова. — 1992. — № 9. — С. 98–105.
3. Cha, H. J. [et al.] // Int J Oncol. — 2009. — № 34. — P. 1661.
4. Франк, Г. М. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом / Г. М. Франк. — М., 1973.
5. Оценка состояния антиоксидантной активности слезной жидкости / А. И. Грицук [и др.] // Биомедицинская химия. — 2006. — Т. 52, № 6. — С. 601–607.

УДК 616.155.191/291-036.12:616.1

ОЦЕНКА СВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА С ТРОМБОТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Новик Д. К.¹, Коротаев А. В.¹, Силин А. Е.¹, Смирнова Л. А.²

¹Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»

г. Гомель, Республика Беларусь,

²Государственное учреждение образования

«Белорусская медицинская академия последипломного образования»

г. Минск, Республика Беларусь

Введение

Хронические Ph-негативные миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) объединяют в себе группу неоплазий, в патоморфозе развития которых лежит поражение на уровне плюрипотентной стволовой клетки, приводящее к клональной пролиферации миелоидных клеток, не ассоциированных с наличием специфической хромосомной аномалии (филадельфийской хромосомы). Истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМ) являются наиболее распространенными нозологическими формами среди Ph-негативных миелоидных неоплазий. Несмотря на общность клинических симптомов, каждая из этих нозологий имеет характерное преобладание определенных клинических синдромов, особенности развития и лабораторные проявления.

Одним из наиболее грозных, не редко фатальных и приводящих к ранней инвалидизации пациентов осложнений течения ХМПЗ являются тромботические осложнения. Так, частота развития тромбозов при ИП в зависимости от группы риска варьирует от 2,6 до 20,6 % [1], у пациентов с ЭТ — от 7,2 до 61,5 % [2] и 25,4 % у пациентов с ПМ [3]. Для определения факторов риска тромботических осложнений при ХМПЗ используют различные шкалы оценки рисков, в которых важное значение имеют мутационный статус и наличие факторов сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Лабораторно риски развития сердечно-сосудистой патологии могут быть обнаружены при исследовании липидограммы и других биохимических показателей крови. По литературным данным, наличие дислипидемии повышает риск тромботических осложнений примерно в 5,5 раз [3].

Цель

Изучить связь показателей липидного спектра с развитием тромботических осложнений в группах пациентов с ИП, ЭТ и ПМ.

Материал и методы исследования

Группа исследования сформирована из числа пациентов, проходивших курс лечения в гематологическом отделении для взрослых ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ». Диагноз пациентов был определен по результатам комплекса диагностических исследований, вклю-