

ники, в 10,2 % случаев — люди, которые не являлись родственниками, 25,5 % — один из родителей. Противоречия родителей в семейном воспитании отметили 13,9 % пациентов; ослабление родительского контроля за воспитанием детей — 27 %; неспособность семьи привить нравственно-этические ценности и выработать социально-положительные ориентиры с отсутствием контроля, безразличием, безнадзорностью, пассивным отношением к проблемам детей — 5,1 % ВПЗ.

Выводы

Полученные результаты указывают на неоднородность социально-демографических особенностей ВПЗ, что следует учитывать при проведении профилактической и лечебно-реабилитационной работы. Отсутствие семейных устоев, нарушение межличностных взаимоотношений, трудовая дезадаптация и противоправная активность являются факторами, способствующими рецидивированию заболевания у ВПЗ. Медико-социальная помощь должна быть ориентирована на каждого ВПЗ с его поведенческими особенностями, уровнем образования и дохода, в соответствии с его потребностями.

Общественная опасность ВПЗ проявляется криминальной и некриминальной формами общественно опасного поведения, при которых основной направленностью противоправной активности ВПЗ является НОН. Реализация противоправных действий ВПЗ зависит от фазных состояний синдрома зависимости от наркотиков, что указывает на необходимость проведения превентивных лечебных мероприятий для профилактики рецидивной преступности ВПЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клименко, Т. В. Социальные факторы и наркомания. [Электронный ресурс] Режим доступа: http://www.socialhelp.ru/attachments/socialnie_faktory.pdf. — Дата доступа: 25.09.2013.
2. Правонарушения в Республике Беларусь: стат. сб. за 2012 г. — Минск : Национальный статистический комитет Республики Беларусь, 2013. — 173 с.
3. Региональные особенности наркологической ситуации в Республике Беларусь : монография / В. В. Лелевич [и др.]. — Гродно : ГрГМУ, 2012. — 168 с.
4. Эпидситуация по ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь на 1 января 2013 года. Оперативный анализ эпидситуации по ВИЧ/СПИД в Республике Беларусь. РЦГЭиОЗ. Отдел профилактики ВИЧ/СПИД. [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://rcherph.by/ru/catalog/page1723.html>. 0— Дата доступа: 08.09.2013.
5. Бойко, Е. О. Качество жизни и социальное функционирование как критерий эффективности терапии / Е. О. Бойко // Вопросы наркологии. — 2008. — № 5. — С. 58–65.
6. Зенцова, Н. И. Когнитивные факторы психосоциальной адаптации у лиц, зависимых от алкоголя и героина: автореф. дис. ... канд. психол. наук: 19.00.04 / Н. И. Зенцова. — МГМСУ-М., 2009. — 25 с.

УДК 616.15-07:577.121:616-006

КОНЦЕНТРАЦИЯ NO МЕТАБОЛИТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ С ПОВЫШЕННЫМИ УРОВНЯМИ ОНКОМАРКЕРОВ

Стародубцева М. Н., Конюшенко Т. Ф., Петренёв Д. Р., Воропаев Е. В.

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

Введение

Молекулярно-клеточные механизмы хронического воспаления тесно связаны с канцерогенезом. Одной из концепций канцерогенеза является положение о том, что опухоль является «незаживающей раной» в организме [1]. Известно, что раковые клетки инфильтрированы лейкоцитами, локально секретирующими цитокины, хемокины, факторы роста, свободные радикалы и т. п. Это создает микроокружение, благоприятно влияющее на развитие опухоли. Увеличение уровня NO и его метаболитов, включая пероксинитрит, в микроокружении является одной из ключевых ступеней неопластической трансформации клеток. Клетки не только иммунной системы, но и стромальные

фибробласты и сами раковые клетки производят NO в больших концентрациях с помощью индуцибельной NO-синтазы. В опытах на животных, клетки которых генетически были лишены возможности производить NO с помощью NO-синтазы, или при ингибировании активности этого фермента, показано, что развитие опухоли в ответ на определенную индукцию, значительно (примерно на 80 %) снижено в сравнении с результатами, полученными в опытах на контрольных животных [2].

Для оценки степени производства NO и его метаболитов, включая пероксинитрит, в тканях и жидкостях организма измеряют концентрацию их конечных свободных метаболитов (NO_x) — нитрит- и нитрат-ионов. Наиболее распространенными методами измерения NO метаболитов в плазме или сыворотке периферической крови являются спектрофотометрический с использованием реактива Грисса, электрохимический, жидкостная хроматография и люминесцентный метод после предварительного восстановления нитрит- и нитрат-ионов. Концентрация NO метаболитов является динамическим показателем крови. В основном, концентрация NO метаболитов в сыворотке крови характеризует общую ответную (воспалительную) реакцию организма, в меньшей степени локальный воспалительный процесс. По данным литературы, концентрация NO метаболитов зависит от концентрации нитрат-ионов в пище и воде. Однако 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 влияют на результаты анализа [3]. Курение, ожирение, беременность способствуют повышению концентрации NO метаболитов в сыворотке крови. Средние концентрации нитрит- и нитрат-ионов в плазме и сыворотке людей из контрольных выборок варьируются от 5 до 90 мкМ с наиболее вероятным значением в области 20–30 мкМ [4]. При патологических состояниях организма, связанных с воспалительными процессами, концентрация нитрит- и нитрат-ионов в плазме и сыворотке крови существенно увеличивается. Увеличение концентрации NO метаболитов установлено при заболеваниях почек, сахарном диабете, хроническом панкреатите, при сепсисе и септическом шоке, при псориазе, при преэклампсии, при шизофрении, рассеянном склерозе, синдроме хронической усталости, а также при раке кишечника, молочной железы, толстой кишки, простаты, легкого. В некоторых исследованиях статистически значимых изменений в концентрации NO метаболитов при онкологии в сравнении со значениями, характерными для людей контрольных выборок не выявлено [5]. Однако во многих работах указывается на прогностическое значение концентрации NO метаболитов при онкологии при оценке выживаемости пациентов и дальнейшего развития ракового процесса [5]. Онкомаркерами являются различные вещества, определяемые в тканях и жидкостях организма, повышение концентрации которых выше определенной пороговой концентрации свидетельствует об увеличении вероятности протекания онкологического процесса в организме. Некоторые онкомаркеры, такие как PSA, используют для обнаружения рака в скрининговом обследовании. Другие, такие как AFP, CA19-9 и CEA используют для мониторинга терапевтических процедур в онкологии.

Выявление закономерности изменения концентрации NO метаболитов в сыворотке крови людей в зависимости от уровня онкомаркеров в крови.

Материалы и методы

В работе исследованы следующие группы. Контрольная группа (группа 1) составлена из мужчин старше 40 лет, проходящих профилактическое медицинское обследование, при котором в образцах крови не выявлено превышения пороговой концентрации онкомаркеров (88 чел.). Опытными являлись группы проходящих профилактическое медицинское обследование мужчин старше 40 лет с превышающей пороговую концентрацию одного из онкомаркеров (CA 19-9 (раковый антиген 19-9) — 78 чел.;

PSA (простат-специфический антиген) — 79 чел.; СЕА (раково-эмбриональный антиген) — 31 чел.; АFР (альфа-фетопротеин) — 9 чел. или двух онкомаркеров (СА19-9 и PSA) — 11 чел.

Для определения уровня NO метаболитов в сыворотке крови использовали скрининг-метод, основанный на реакции Грисса (реактив Грисса состоит из равных частей раствора I (0,1 % раствор N-(1-нафтил)-этилендиамина в воде) и раствора II (0,35 % раствор 4,4'-диаминодифенилсульфона в 2н соляной кислоте) с образованием окрашенного продукта, концентрацию которого определяли с помощью спектрофотометра. Нитрат-ионы предварительно восстанавливали в реакции с VCl₃.

Концентрацию онкомаркеров в сыворотке крови определяли с помощью коммерческих наборов Вектор-Бест (Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Анализ проводили с помощью программы «OriginPro 8 SRO». При анализе опытную функцию распределения концентрации (гистограмму) для каждой выборочной группы аппроксимировали с помощью кривой, представляющей собой сумму нескольких функций Гаусса (что отражает гетерогенность популяции). Средние значения концентраций для каждой субпопуляции выражали в виде математического ожидания (моды) ± 1/2 ширины пика Гаусса, при этом указывали значение коэффициента корреляции (R²). Сравнение средних выборочных для субпопуляций разных выборок проводили с помощью двустороннего теста различия (two-side difference test).

Результаты и их обсуждение

Выявлено, что распределение концентрации NO метаболитов в сыворотке крови исследуемых групп не соответствует распределению Гаусса (критерии Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Вилькса В) и является мультимодальным. Для концентраций 0–100 мкМ функции распределения концентрации NO метаболитов аппроксимируются суммой двух функций Гаусса с коэффициентом корреляции для большинства групп R² > 0,95. Таким образом, группы людей являлись негомогенными по распределению исследуемого признака. Во всех группах присутствовало, по крайней мере, две субпопуляции (субпопуляция 1 и 2) с отличающимися значениями признака.

Концентрация NO метаболитов в сыворотке крови людей, проходящих профилактическое обследование (контрольная группа), распределена, в основном, по двум субпопуляциям со средними значениями приблизительно 12–18 мкМ и 23–32 мкМ (рисунок 1).

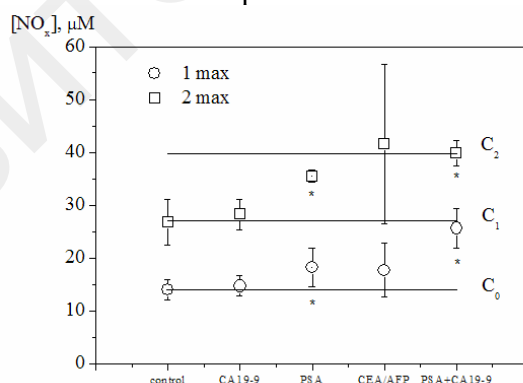


Рисунок 1 — Влияние повышенного уровня онкомаркеров в крови на значение концентрации NO метаболитов ([NO_x]) в сыворотке крови людей

Примечание: обозначение для групп: контрольная группа — control, группы с повышенным уровнем ракового антигена 19-9 — CA19-9, простат-специфического антигена — PSA, ракового эмбрионального антигена или альфа-фетопротеина — CEA/AFP, группа с одновременно повышенными уровнями PSA и CA19-9 — PSA+CA19-9. Объемы выборок: 88 (control), 62 (CA19-9), 79 (PSA), 31 (CEA/AFP), 29 (PSA+CA19-9). * p < 0,001 (Difference test). Коэффициент корреляции между опытным распределением и аппроксимирующей функцией равнялся: R²=0,96 (control), 0,98 (CA19-9), 0,95 (PSA), 0,86 (CEA/AFP), 0,99 (PSA+CA19-9). C₀, C₁, C₂ — обозначение концентрации NO метаболитов, соответствующей трем разным состояниям иммунной системы.

Причем вклад двух пиков в общее распределение концентрации примерно одинаков (приблизительно 50 %). В интервале 40–50 мкМ наблюдается также минорный пик (менее 5 %). Наличие нескольких субпопуляций в распределении концентрации NO метаболитов в сыворотке крови людей связано с существованием нескольких состояний иммунной системы с разными скоростями синтеза клетками NO и его метаболитов (относительный покой и активированные в ответ на внешнее стимулирующее систему воздействие состояния).

Выявлено, что при превышении порогового уровня одного из изучаемых онкомаркеров имеется тенденция к сдвигу обоих основных пиков концентрации NO метаболитов в сыворотке крови в сторону больших концентраций (рисунок 1). Причем, для каждого из онкомаркеров характерен определенный сдвиг пиков в сравнении с контрольной выборкой. Например, для PSA обнаружен статистически значимый сдвиг обоих основных пиков в сравнении с контрольным распределением концентрации. При этом для PSA также характерно более гомогенное (в сравнении с контрольным) распределение концентрации NO метаболитов (90 и 10 % для 1 и 2 субпопуляции).

В случае превышения пороговых концентраций двух онкомаркеров (PSA и CA19-9) выявлен выраженный статистически значимый сдвиг обоих основных пиков концентрации NO метаболитов (рисунок 1). Причем, первый пик для выборки PSA+CA19-9 обнаруживается в области концентраций второго пика для контрольной выборки. Полученные и литературные данные позволяют предположить существование, по крайней мере, нескольких основных состояний системы организма, ответственной за поддержание определенного уровня NO и его метаболитов, включая пероксинитрит (рисунок 1). Состояние S_0 системы, для которой характерно первое пиковое значение концентрации NO метаболитов для контрольной выборки, вероятно, является состоянием нормальных физиологических реакций организма на незначительные, возможно, кратковременные внешние стрессовые воздействия. Активированное состояние иммунной системы S_1 характеризуется повышенным производством NO и его метаболитов. Вероятность перехода в это состояние увеличивается при наличии повышенных уровней одного из онкомаркеров, например, для PSA. Область более высоких пиковых значений концентрации характеризует состояние S_2 , в котором система производит значительный избыток NO и его метаболитов. В этом случае определяющую роль играет пероксинитрит как один из наиболее токсичных производных NO. При наличии повышенных уровней двух онкомаркеров в крови это состояние становится преобладающим (для выборки PSA+CA19-9: 20 и 80 % для 1 и 2 пика распределения соответственно). По-видимому, опухоль-связанное значительное перепроизводство NO и его метаболитов позволяет, как показано в литературе, зафиксировать статистически значимые изменение концентрации NO и его метаболитов в крови (сыворотке), например, при сравнении разных степеней рака.

Заключение

Выявлены изменения в численных параметрах распределения концентрации NO метаболитов в сыворотке крови проходящих профилактическое обследование людей, связанное с повышенными уровнями онкомаркеров в крови.

Работа выполнена в рамках ГПНИ «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация».

ЛИТЕРАТУРА

1. Leek, R. D. Tumor-associated macrophages in breast cancer / R. D. Leek, A. L. J. Harris // J. Mammary Gland Biol. Neoplasia. — 2002. — Vol. 7. — P. 177–189.
2. Pacher, P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J. S. Beckman, L. Liaudet // Physiol. Rev. — 2007. — Vol. 87, № 1. — P. 315–424.
3. 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. Experim. Pharm. Physiol. — 2007. — Vol. 34. — P. 725–731.

4. Oxidative profile in patients with colon cancer: effects of *Ruta chalepensis* L. / R. Acquaviva [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2011. — Vol. 15, № 2. — P. 181–191.

5. 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.

УДК 612.17:612.13:57.024:57.033

ВЛИЯНИЕ СТРЕССА И ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА НЕКОТОРЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА

Сташкевич Д. Г., Кадукова Е. М., Бакшаева М. А., Наумов А. Д.

**Институт радиобиологии НАН Беларуси
г. Гомель, Республика Беларусь**

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин сокращения продолжительности жизни. В связи с изменением радиозэкологической обстановки после аварии на Чернобыльской АЭС длительному воздействию ионизирующих излучений (ИИ) подвергаются широкие слои населения. Среди них отмечается повышенное число сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Кровеносная система неизбежно реагирует на различные стрессовые факторы, ведущие к активации центральных механизмов стресс-реакции. При этом за счет гипоталамо-гипофизарно-адреналовой и симпатико-адренергической систем происходит увеличение синтеза и выброса в кровь АКТГ и катехоламинов. Они, как правило, опосредуют первичные молекулярные изменения функций мозга и, соответственно, воздействия ЦНС на сердечно-сосудистую систему, происходящие при стрессе, что, в определенной степени, отражает вариационно-пульсометрические показатели сердечного ритма [2].

При резком ограничении двигательной активности обнаружены глубокие морфологические и функциональные изменения в структурах головного мозга, биохимические изменения в центральной нервной системе (ЦНС).

Цель работы

Оценить влияние стресса на организм после воздействия ионизирующего излучения.

Материалы и методы исследования

Исследования выполнены на самках белых крыс стадного разведения. Животных 6 мес возраста подвергали внешнему острому облучению в дозе 1,0 Гр (источник ионизирующего излучения (ИИ) ^{137}Cs , мощность дозы 46,2 сГр/мин), а также иммобилизационному стрессу. Животных брали в опыт через 1 сут после воздействия стресса (3 и 10 сут после облучения).

В ходе эксперимента у наркотизированных животных извлекали сердце для приготовления препарата изолированного сердца по Лангендорфу (10 сут после облучения). Биомеханическую активность сердца регистрировали при помощи латексного баллончика, введенного в левый желудочек, и датчика давления. Рассчитывали и анализировали следующие параметры: ЧСС (сокр./мин.); $+dP/dt_{\max}$ — максимальная скорость нарастания внутрижелудочкового давления (мм рт. ст./с); $-dP/dt_{\max}$ — максимальная скорость падения внутрижелудочкового давления (мм рт. ст./с); AoF — объемная скорость коронарного потока — как разница между объемом раствора, поступающего в аорту, и величиной его сброса по отводящей системе из аорты (с/мин). Экстракардиальной регуляции сердечного ритма исследовали с помощью установки «РИТМ». При помощи соответствующего программного обеспечения проводили математико-статистический анализ сердечного ритма [2]. Анализировались следующие показатели: частота сердечных сокращений, уд/мин (ЧСС), вариационный размах (ВР) — показатель, отражающий степень вариабельности величин RR-интервалов, индекс напря-