

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ
КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА**

А.Д.Алиев

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

В последние годы в большинстве стран мира наблюдается рост заболеваемости предопухолевыми процессами и раком слизистой оболочки полости рта (СОПР) [4,16]. При этом, одной из наиболее частых нозологических форм предопухолевых процессов СОПР считается красный плоский лишай (КПЛ) [9]. За последние 30 лет частота выявления этого дерматоза увеличилась, примерно, в 2 раза [7,30].

Впервые КПЛ на коже был описан в литературе в 1869 г. Wilson. Несмотря на то, что КПЛ был описан более 150 лет назад, данное заболевание, по-прежнему, остается важной проблемой клинической онкодерматологии. Это связано с неопределенностью этиологии КПЛ, трудностями диагностики его атипичных клинических форм, наличием тяжело протекающих хронических форм заболевания, возможной опухолевой трансформацией очагов поражения и неоднозначными результатами терапии [2,14,17,18,32,36].

КПЛ представляет собой воспалительный многофакторный дерматоз кожи и слизистых, течение которого может быть как острым, так и хроническим.

Данные о частоте поражения КПЛ СОПР весьма разноречивы и зависят от особенностей обследуемых контингентов. Клинико-статистические показатели свидетельствуют, что частота выявления КПЛ СОПР в большинстве стран мира составляет 0,5-2,5% среди всей взрослой популяции населения, причем, за последние 10 лет отмечается тенденция к росту заболеваемости [12,15].

Среди всех заболеваний СОПР КПЛ составляет около 30-35%, уступая по частоте только парастезиям. Поражение слизистых оболочек наблюдается почти у половины больных КПЛ [25]. Весьма нередко встречается изолированное поражение КПЛ СОПР. По данным O.Hornstein et al. (1980), наблюдавших 374 больных КПЛ, изменение СОПР было отмечено у 54%, при этом, в 26,5% наблюдений оно было изолированным [26]. Сочетанное поражение КПЛ кожи и СОПР отмечают у 30-35% пациентов [1].

Гендерные и возрастные особенности больных КПЛ различны для лиц с поражением кожи и лиц с поражением СОПР. КПЛ СОПР крайне редко диагностируется у детей и лиц пожилого возраста. Среди больных КПЛ СОПР, в основном, преобладают лица в возрасте от 30 до 60 лет. Пик заболеваемости среди мужчин наблюдается в возрасте от 45 до 49 лет, у женщин – от 50 до 60 лет [6,23]. По данным разных исследователей, соотношение мужчин и женщин с КПЛ СОПР составляет - 1 : 4 [10,12]. Около 70% больных составляют женщины в возрасте 40-60 лет, что многими авторами рассматривается как особая форма заболевания, развивающаяся преимущественно у женщин во время климактерического периода и в постменопаузе [13].

Несмотря на большое число клинических, морфологических и экспериментальных исследований, посвященных изучению КПЛ СОПР, патогенез заболевания до настоящего времени окончательно не изучен [29].

В литературе обсуждаются различные концепции патогенеза КПЛ, среди которых наибольшего внимания заслуживают вирусная, нейроэндокринная, наследственная, интоксикационная, иммуноаллергическая и мембранодеструктивная [22]. Кроме того, представлены также работы по изучению молекулярных факторов в механизме развития КПЛ СОПР. Ряд исследователей считает, что в основе патогенеза КПЛ СОПР лежат антиген-специфические механизмы, не исключая при этом, и неспецифические механизмы.

Определенная роль в развитии тяжелых форм КПЛ СОПР придается лекарственным средствам, физическим и химическим факторам, а также сопутствующим вирусным, аутоиммунным и онкологическим заболеваниям [11,20].

Вирусная или инфекционная гипотеза предполагает в качестве возбудителя вирус, вегетирующий внутрикожно. Как антиген, вирус стимулирует клетки эпидермиса, что приводит к продукции антител и развитию аутоиммунных реакций, что, в конечном итоге, вызывает повреждения в базальной мембране [34]. Повреждения в базальной мембране, в свою очередь, дают толчок развитию клеточного иммунного ответа к аутоантигенам эпителиальных клеток [21].

Выявление рака у больных КПЛ СОПР в сочетании с гепатитом С дает основание предполагать возможную тесную связь этих патологий между собой [24]. Однако, данный факт подтверждается не всеми исследователями.

Нарушение микробиоценоза полости рта также может играть определенную роль в патогенезе КПЛ. При этом, особая роль отводится виду *Candida albicans* как микроорганизму, способствующему более тяжелому течению КПЛ СОПР и его малигнизации.

Неврогенная, или нейроэндокринная, гипотеза основана на клинических наблюдениях, выделяющих в качестве основных факторов в развитии КПЛ СОПР, провоцирующую роль эмоционального стресса, психической травмы, поражений ЦНС.

В сыворотке крови больных КПЛ обнаружено достоверное увеличение адреналина, ацетилхолинэстеразы, серотонина, ангиотензина, что может указывать на определенную гормонально-медиаторную роль симпатико-адреналовой системы в провоцировании заболевания [5]. Более того, связь начала заболевания или его рецидивов со стрессом отмечена у 65%, а наличие вегетоневроза - у 73,3% больных.

Изучение случаев КПЛ СОПР у близких родственников дало основание рассматривать данное заболевание с точки зрения наследственной предрасположенности. Частота семейных случаев составляет 0,8-1,2%. Обнаружена семейная предрасположенность к заболеванию с аутосомно-рецессивным наследованием.

При типировании антигенов гистосовместимости системы HLA выявлена определенная корреляция заболевания КПЛ с HLA-A3, HLA-A28, HLA-B5, HLA-B8; HLA-B35; HLA-DR1 и HLA-MT1 [19]. Эрозивно-язвенная форма КПЛ СОПР в 4 раза чаще сочетается с антигеном A11 и в 2 раза чаще - с антигеном A26, по сравнению с типичной формой [31].

Примерно, у 15% больных КПЛ СОПР обнаруживается нарушение углеводного обмена, в частности, сахарный диабет и, при этом, изменяется спектр антигенов B15, B18, DR34, из чего следует, что пациенты, имеющие эти антигены в системе HLA, наследственно предрасположены к заболеванию КПЛ.

Интоксикационная гипотеза рассматривает связь развития заболевания с токсическим воздействием на организм целого ряда лекарственных препаратов, профессиональных вредностей, а также аутоинтоксикации, обусловленной заболеваниями желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы. В настоящее время известно около 27 лекарственных препаратов, способных провоцировать начало заболевания КПЛ, в том числе препараты золота, тетрациклины, ПАСК [27]. Интоксикация некоторыми агентами часто вызывает мутагенные изменения структуры ДНК в клетках СОПР, что, в свою очередь, приводит к накоплению белка p53 только в патологических клетках слизистой. В первую очередь, это относится к КПЛ и чешуйчатой клеточной карциноме.

В настоящее время пристальное внимание исследователей привлекает иммуноаллергическая теория патогенеза КПЛ [37]. Сторонники данной теории полагают, что медиаторами воспаления при КПЛ являются Т-клетки, в частности, Т-хелперы 1 (ТН1) и ТН2. Использование при местной терапии КПЛ СОПР (эрозивной формы) супрессоров Т-клеточной активации способствует эффективному лечению указанной патологии. По данным некоторых авторов, в крови больных КПЛ СОПР обнаружено снижение числа Т-клеток и их функциональной активности. Другие авторы показали возможность снижения у этих больных Т-хелперов и увеличения коэффициента Т-хелперы/Т-супрессоры.

В многочисленных исследованиях установлено, что Т-лимфоциты в очагах воспаления при КПЛ СОПР продуцируют провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 α (ИЛ-1 α), интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-10 (ИЛ-10), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), молекулы адгезии (ICAM-1), активирующие продукцию другого воспалительного цитокина – γ -интерферона (γ -ИФН) за счет пролиферации цитотоксических лимфоцитов. N.Rho

dus et al. (2005) выявили повышенные уровни NF-каппа ассоциированных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 в нестимулированной слюне больных КПЛ, однако, их уровни были ниже, по сравнению с пациентами, которые страдали плоскоклеточным раком СОПР [33]. A.Sun et al. (2005) также обнаружили у 28% больных КПЛ повышенные уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови относительно практически здоровых людей [35]. Следует отметить, что лечение левамизолом достоверно снижало уровни провоспалительных цитокинов в крови этих пациентов. N.Rhodus et al. (2005) и A.Sun et al. (2005) рекомендуют использовать показатели ИЛ-6 и ИЛ-8 в мониторинге опухолевой трансформации у больных КПЛ СОПР. Кроме того, исследователи выявили усиление выработки ИЛ-1 и ИЛ-6 Т-лимфоцитами, что приводит к их активации и повышению реакции гиперчувствительности замедленного типа [10]. J.Wenzel et al. (2006), показали, что у данной категории пациентов I тип интерферона при КПЛ СОПР ассоциирован с цитотоксическим воспалением [37].

По данным некоторых авторов, ИЛ-6 может быть использован как маркер оценки степени тяжести клинического течения КПЛ СОПР, а его высокое содержание в сыворотке крови указывает на рецидив заболевания или усиление тяжести процесса. Снижение уровня маркера может свидетельствовать о ремиссии или эффективности проводимой терапии левамизолом [35].

В настоящее время в литературе достаточно широко используется классификация КПЛ СОПР, в соответствии с которой различают 6 клинических форм данного заболевания и красной каймы губ: типичную, гиперкератотическую, экссудативно-гиперемическую, эрозивно-язвенную, буллезную и атипичную.

По данным разных авторов, типичная форма встречается, примерно, у 43-45% больных, экссудативно-гиперемическая - у 25-33%, эрозивно-язвенная - у 16-23%, буллезная - у 1-3%, гиперкератотическая и атипичная - у 2,5-4,5% больных [7].

Течение КПЛ СОПР хроническое и может сохраняться многие годы. В то же время, активность течения патологического процесса может быть различной, поэтому рекомендуется выделять острую и хроническую стадии заболевания.

В типичных случаях диагноз КПЛ СОПР не представляет трудностей и основывается на данных клинической картины. Дифференциальный диагноз зависит от клинической формы КПЛ СОПР и проводится с различными заболеваниями. Так, типичную форму КПЛ СОПР следует дифференцировать с лейкоплакией, кандидозом; эрозивно-язвенную - с эрозивной формой лейкоплакии, хейлитом Манганотти, вульгарной пузырчаткой, вторичным сифилисом, красной волчанкой, афтозным стоматитом, многоформной экссудативной эритемой [35]. Гиперкератотическая форма может представить трудности для дифференциального диагноза с лейкоплакией.

Типичная форма КПЛ СОПР характеризуется наличием беловато-перламутровых узелков, выступающих над уровнем слизистой оболочки, расположенных на невоспаленном основании. Позднее папулы сливаются, образуя полосы, дуги, круги, напоминая рисунок кружева, сетки или листьев папоротника. На дорзальной поверхности языка папулы красного плоского лишая выглядят как гладкие, округлой формы белые бляшки, слегка возвышающиеся над окружающей слизистой. Наиболее часто высыпания КПЛ на СОПР располагаются на слизистой щек по линии смыкания зубов, в ретромоллярных участках, на дорзальной поверхности языка.

Экссудативно-гиперемическая форма КПЛ СОПР характеризуется наличием островоспалительных явлений в слизистой оболочке, которые клинически проявляются гиперемией и отеком. На этом фоне имеются типичные папулы КПЛ.

Особенностью эрозивно-язвенной формы КПЛ СОПР является наличие эрозий и язв на слизистой оболочке, имеющих самые различные размеры и очертания. Эрозии часто покрыты фибриновым налетом, субъективно болезненны, не склонны к эпителизации в течение длительного времени, иногда многих лет. Вокруг эрозий имеется определенное количество типичных папул КПЛ. При многолетнем течении эрозивно-язвенной формы происходит определенная трансформация клинической картины: типичные папулы рассасываются и не обнаруживаются при осмотре, эрозии и язвы стойко существуют годами.

Буллезная форма КПЛ СОПР характеризуется наличием пузырей различного размера в местах наиболее частой локализации очагов заболевания в полости рта - на слизистой обо-

лочке щек, языка. Содержимое пузырей серозное, редко - геморрагическое. Одновременно могут наблюдаться типичные папулы КПЛ на слизистой оболочке.

При гиперкератотической форме на фоне типичных для КПЛ высыпаний образуются сплошные очаги ороговения с резкими границами.

Атипичная форма КПЛ возникает на слизистой оболочке верхней губы и на соприкасающейся с ней слизистой оболочке верхней десны.

Большой интерес в практическом отношении имеет, так называемый, синдром Гриншпана. Синдром характеризуется сочетанием у одного пациента эрозивно-язвенной формы КПЛ СОПР, гипертонической болезни и сахарного диабета [5].

Электронно-микроскопические исследования биоптатов с очагов КПЛ СОПР показали, что морфологические изменения, развивающиеся в эпидермисе и дерме, зависят от Клинической формы заболевания. Так, при типичной форме КПЛ в цитоплазме эпителиальных клеток отмечена вакуолизация митохондрий, наличие многочисленных липидных гранул и миелоидных образований. Резкое увеличение количества тонофиламентов и рибосом в шиповидных клетках эпителия может быть предрасполагающим фактором образования кератогиалиновых гранул. В соединительнотканном слое обнаружена дегрануляция тучных клеток, редупликация базальной мембраны, миелоидные структуры и вакуолизированные митохондрии в аксоплазме нервных волокон.

Экссудативно-гиперемическая форма КПЛ характеризуется деструктивными процессами в тканях СОПР. Обнаружена фрагментация базальной мембраны, внутриклеточный и межклеточный отек эпителия, инфильтрация его лимфоцитами. В соединительнотканном слое выявлены фрагментированные коллагеновые и эластические фибриллы, "свободно лежащие" тонофиламенты и органоиды, увеличение числа "темных" эндотелиальных клеток, демиелинизация мякотных нервных волокон.

При эрозивно-язвенной форме КПЛ СОПР в клетках эпителия выявлены сегментированные ядра. Базальная мембрана резко фрагментирована и представляет собой участки тонкофибрилярного вещества в виде извитых полос умеренной электронной плотности. Кроме того, развиваются дистрофические процессы в базальных клетках эпидермиса, которые возникают сначала перинуклеарно, а вокруг ядерной мембраны образуется зона жировой инфильтрации, как бы отделяющая ядро от цитоплазмы. Такой характер развития дистрофического процесса ведет к нарушению ядерно-цитоплазматических отношений, в частности, может блокироваться перенос генетической информации из ядра в цитоплазму.

Для всех форм КПЛ СОПР характерно расширение межклеточных пространств, вакуолизация цитоплазмы. На важность межклеточного взаимодействия в связи с малигнизацией КПЛ указывает тот факт, что нарушение экспрессии кадхеринов - гликопротеидов межклеточного взаимодействия, которые важны для нормального сохранения структуры эпителия - является плохим прогнозом течения КПЛ: снижение или отсутствие экспрессии кадгерина Р может указывать на агрессивность заболевания, а определение экспрессии этого гликопротеида можно считать маркером малигнизации. Более того, нарушение экспрессии кадгерина Р и в цитоплазме клеток КПЛ также может указывать на плохой прогноз заболевания, поскольку может нарушаться не только межклеточное взаимодействие, но и структура субклеточных образований в патологических клетках [28].

Общепризнана принадлежность заболеваний КПЛ СОПР к предракам как длительно существующим атрофически-дегенеративным и пролиферативным изменениям ткани неспецифической природы [23]. Термин «предрак» не является идеальным, хотя и был предложен около пятидесяти лет назад, однако, и в настоящее время он общепринят. Обычно раку предшествуют, так называемые, предраковые изменения, которые имеют характер определенного заболевания. Некоторые авторы оценивают предраковые изменения как «несовершенный» рак в том смысле, что они обладают лишь некоторыми, но не всеми, признаками, характерными для истинного рака.

Среди других заболеваний КПЛ является одним из наиболее частых предраковых заболеваний СОПР.

С прогрессом лабораторных и экспериментальных методов исследования с применением молекулярных технологий появляется все больше данных о роли различных молекулярных

факторов, которые, чаще всего, подтверждают высокий риск бласттрансформации очагов КПЛ. В то же время, в этих исследованиях не всегда учитываются клинические формы заболевания, особенно СОПР. В частности, лихеноидную форму КПЛ некоторые исследователи не считают заболеванием повышенного риска канцерогенеза, хотя, по последним данным, у всех пациентов с лихеноидной формой КПЛ с атрофическими эрозивно-язвенными очагами развился рак в течение 6-72 месяцев.

По сводным данным литературы, КПЛ СОПР может малигнизироваться в 0,07-3,2% случаев, особенно это относится к эрозивно-язвенной форме дерматоза. По данным А.Л.Машкиллея-сона и соавт. (1989), частота малигнизации КПЛ СОПР в плоскоклеточный рак обнаружена в 5-6% наблюдений при эрозивно-язвенной форме, в 6-7% - при гиперкератотической [7]. При инфильтративной форме КПЛ риск малигнизации увеличивается до 20%. L.Muzio et al. (2004) выявили плоскоклеточный рак в очагах КПЛ СОПР в 5,3% случаев [28].

В настоящее время получены убедительные доказательства возможности происхождения рака из КПЛ. При этом, некоторые исследователи считают, что для КПЛ риск малигнизации может быть даже выше тех данных, которые приводятся в литературе [34].

Формы КПЛ отличаются по своему потенциалу в отношении злокачественной трансформации. Так, эрозивная форма КПЛ считается более агрессивной, чем ретикулярная. Это объясняется тем, что при эрозивной форме КПЛ имеет место высокое содержание эпидермального фактора роста (EGF) и его рецепторов (EGFR), которые, как известно, могут считаться одним из основных показателей злокачественности.

Язвенная форма КПЛ СОПР отличается от ретикулярной формы тем, что для нее характерна высокая экспрессия ИЛ-6. При этом, высокое содержание ИЛ-6 обнаруживается не только в очагах КПЛ СОПР, но и в сыворотке крови, особенно, по сравнению с пациентами с нормальной СОПР. Вероятно, определение ИЛ-6 в сыворотке крови больных язвенной формой (а, возможно, и другими формами КПЛ) может быть дополнительным диагностическим тестом у больных КПЛ СОПР.

При оценке возможностей злокачественной трансформации КПЛ СОПР важны механизмы апоптоза и клеточного цикла. Нарушение этих механизмов может быть связано не только с изменениями в патологических клетках, но и с выработкой в эпителии веществ за счет агрессии Т-лимфоцитов, нарушающих механизмы апоптоза и клеточного цикла.

Одним из показателей уровня апоптоза, по современным данным, можно считать морфогенетический белок кости (bone morphogenetic protein – BMP-4), который относится к семейству трансформирующего фактора роста- β (TGF- β). В экспериментальных исследованиях показано, что в клеточной культуре КПЛ обнаружена сверхэкспрессия BMP-4. По-видимому, именно этим и объясняется высокий показатель апоптоза в очагах КПЛ СОПР, тем более, что BMP-4 индуцирует сверхэкспрессию p53 и двух других белков семейства TGF- β - BMP-1 и BMP-3. При этом, деструкции подвергаются, в первую очередь, пролиферирующие эпителиальные клетки.

Нарушение механизмов апоптоза при КПЛ СОПР можно обнаружить по изменению концентрации в сыворотке крови нескольких характерных белков – TNF- α , растворимого Fas (sFas), FasL и Bcl-2. У всех больных КПЛ с ретикулярной и эрозивной формами заболевания в сыворотке крови были обнаружены значительно повышенные уровни TNF- α и sFas, по сравнению с контрольной группой. Кроме того, при ретикулярной форме в сыворотке крови значительно увеличивается концентрация Bcl-2, по сравнению с эрозивной формой, что авторы связывают с промоцией заболевания.

Недавно показано, что в клетках КПЛ СОПР снижается экспрессия онкогена p63 и повышается экспрессия онкогена p53. Это может указывать на нарушение механизмов защиты пораженных клеток от злокачественной трансформации.

При оценке потенциала малигнизации КПЛ СОПР обнаружено, что экспрессия p53 и ядерного гена клеточной пролиферации (proliferating cell nuclear antigen – PCNA) в очагах поражения невысока. В то же время, в очагах поражения при атрофической форме КПЛ и при наличии отягочающих факторов (например, жевание бетеля) выявляется высокая экспрессия p53 и PCNA. Данное обстоятельство может указывать на повышенный риск злокачественной бласттрансформации.

Важная роль в возможных механизмах малигнизации хронических воспалительных заболеваний принадлежит эпидермальному фактору роста (EGF).

Одним из наиболее часто применяемых методов потенциальной оценки риска злокачественности для КПЛ СОПР является оценка ploидности ДНК. Так, для язвенной атрофически-эрозивной формы КПЛ языка с дисплазией анеуплоидность ДНК обнаружена в 41% случаев, что, безусловно, указывает на повышенный риск опухолевой трансформации при этих заболеваниях.

Исследования последних десятилетий дают достаточно оснований предполагать, что, вероятно, одной из важных составляющих патогенетических механизмов возникновения и развития предраковых заболеваний СОПР являются нарушения в механизмах действия стероидных гормонов, в первую очередь, половых стероидных гормонов (ПСГ) – эстрадиола и тестостерона, а также глюкокортикоидов [33]. Вполне возможно, что это один из аспектов системных изменений гормонального статуса организма, связанного со старением, при котором, как известно, большую роль играют ПСГ [3].

Некоторые авторы, учитывая половые и возрастные особенности, считают перспективным и целесообразным рассмотрение КПЛ СОПР во взаимосвязи с уровнем и метаболизмом ПСГ. В литературе представлены единичные работы по изучению роли ПСГ, особенностей их связывания с белками крови при различных заболеваниях СОПР, чувствительности клеток слизистой (уровень рецепторов) к половым стероидам. В ранее опубликованных исследованиях было показано, что СОПР в норме и при различных заболеваниях, в том числе и опухолях, является тканью-мишенью ПСГ.

Ряд авторов считает, что оценка гормональной чувствительности очагов поражения при КПЛ СОПР позволяет выделить чувствительные и нечувствительные к ПСГ патогенетические варианты болезни на основании определения рецепторов эстрогенов и андрогенов в цитозольной фракции биоптатов из очагов поражения и обосновывают возможность применения терапии этого заболевания с использованием препаратов, влияющих на процессы метаболизма стероидов в клетках-мишенях. По данным Л.В.Петровой и соавт. (1997), гормональная заместительная терапия эстрогенами, по-видимому, может быть эффективно применена у ряда пациенток КПЛ СОПР [8].

Таким образом, несмотря на большое число клинических, морфологических и экспериментальных исследований, посвященных изучению КПЛ СОПР, патогенез этого заболевания окончательно не изучен. В значительном числе фундаментальных работ по КПЛ, к сожалению, остаются вне обсуждения многие аспекты заболевания. Все это свидетельствует в пользу необходимости дальнейшего углубленного изучения КПЛ не только с клинической точки зрения, но и общебиологической. Теоретическая важность такого подхода несомненна, поскольку позволяет выяснить возможно больше деталей молекулярных основ патогенетических механизмов КПЛ. Полученные результаты явятся основой для более успешного поиска методов патогенетической терапии рассматриваемого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Алиев М.М. - Автореф.дисс...канд.мед.наук.М., 1986, 22с.; 2.Баранник Н.Г. - Вестник стоматологии, 1995, №1, с.14-17; 3.Берштейн Л.М. Онкоэндокринология (традиции, современность и перспективы). СПб., 2004, 336с.; 4.Давыдов М.И., Аксель Е.М. - Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 2006, т.17, №3, с.45-77; 5.Довжанский С.И., Слесаренко И.А., Круглая А.М. - Вестн. дерматол., 1988, №4, с.44-47; 6.Качуровская Л.Н. – Автореф. дисс... канд.мед.наук. М., 1989, 19с.; 7.Машкиллейсон А.Л., Абрамова Е.И., Абудуев Н.К. - Вестн. дерматол. венерол., 1989, №8, с.29-31; 8.Петрова Л.В. - Актуальные вопросы дерматологии и венерологии, М., 1997, с.101-102; 9.Скрипкин Ю.К., Машкиллейсон А.Л., Шарапова Г.Я. Кожные и венерические болезни. М.:Медицина, 1997, 464с.; 10.Слесаренко Н.А. - Актуальные проблемы дерматологии и венерологии. Екатеринбург, 1991, с.61-62; 11.Турусов В.С., Белицкий Г.А. В кн.: Канцерогенез (под ред. проф. Заридзе Д.Г.). М.:Научный мир, 2000, с.106-121; 12.Фицпатрик Т., Джонсон Р. и др. Дерматология. Изд-во: Практика-McGraw-Hill International (UK) Ltd., 1999, с.274-279; 13.Ярвиц А.А., Кунгуров Н.В. - Организация и профилактика в стоматологии. Екатеринбург, 1995, с.146-149; 14.Aghahosseini F., Arbabi-Kalati F. et al. - Med. Oral Pathol. Oral Cir. Bucal., 2006, v.11, №2, p.126-129; 15.Axell T., Rundquist L. - Community Dent. Oral. Epidemiol., 1987, v.15, p.52-56; 16.Bornstein M., Kalas L. et al. – Quintessence Int., 2006, v.37, №4, p.261-271; 17.Bruno L., Pike A. - Minerva Stomatol., 1995, v.44, №10, p.477-483; 18.Campos-Dominguez M., Silvente C. et al. - Actas Dermosifiliogr., 2006, v.97, №9, p.583-586; 19.Carrozzo M., Carbone M., De Luca M. - Bull. Group Int. Rech. Sci Stomatol. Odontol., 1996, v.39, №1-2, p.33-38; 20.Chemli S., Rym D. et al. - Tunis Med., 2006, v.84, №1, p.65-67; 21.Eversole L. - Semin. Cutan. Med. Surg., 1997, v.16, №4, p.284-294;

22.Farrell A., Dean D. et al. - Br. J. Dermatol., 2006, v.155, №5, p.931-940; 23.Fellner M. - Int. J. Dermatol., 1980, v.19, №2, p.71-75; 24.Grote M., Peters R. - J. Hepatol., 1998, v.29, №6, p.1034-1035; 25.Grunwald M., Zwalunov A., Hadley S. - Brit. J. Dermatol., 1997, v.136, №3, p.477-478; 26.Hornstein O., Hollander K., Simon M. - Z. Haut. Kiefer-Gesichtschir., 1980, Bd.55, H.23, s.1562-1568; 27.Lodi G., Porter S., Scully C. - Oral Pathol. Med., 1997, v.26, №1, p.36-39; 28.Lo Muzio L., Pannone G., Mignogna M. et al. - Histol. Histopathol., 2004, v.19, №10, p.1089-1099; 29.Montebugnoli L, Farnedi A. et al. - Int J Oral Maxillofac Surg., 2006, v.35, p.1140-4; 30.Murrah V., Perez L. - Pract. Periodont, 1997, v.9, №6, p.613-621; 31.Ognijenovic M., Karelivic D., Cekic-Arambasin A. - Cell Antropol., 1998, v.22, p.97-101; 32.Perry D, Fazel N. - Dermatol Online J., 2006, v.12, p. 3; 33.Rhodus N., Cheng B., Myers S. et al. - Mol. Carcinog., 2005, v.44, №2, p.77-82; 34.Sugerman P., Savage N., Walsh L. et al. - Crit. Rev. Oral. Biol. Med., 2002, v.13, №4, p.350-365; 35.Sun A., Wang J., Chia J., Chiang C. - Br. J. Dermatol., 2005, v.152, №6, p.1187-1192; 36.Taub A. - Dermatol. Clin., 2007, v.25, №1, p.101-109; 37.Wenzel J., Scheler M. et al. - J. Cutan. Pathol., 2006, v.33, №10, p.672-678.

S u m m a r y

PATHOGENETIC MECHANISMS OF ORIGIN AND DEVELOPMENT OF ORAL MUCOUS MEMBRANE RUBBER LICHEN PLANUS

A.Aliyev

By author were viewed different concepts of pathogenesis, clinical forms and mechanisms of malignant transformation of mucous membrane rubber lichen planus. However, in spite of large quantity of clinical, morphological and experimental investigations, devoted to rubber lichen planus studies, its pathogenesis isn't finally investigated. In most fundamental studies wasn't examine most aspects of the disease. Further in-depth studies of rubber lichen planus important not only from clinical, but also from biological point of view. Theoretical importance of such approach is certainty, because give chance to clear up more details of molecular basis of pathogenetical mechanisms of the disease.

* * *

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В МЕДИЦИНЕ

А.Б.Гаджиев

НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б.А.Эйвазова, г.Баку

Открытие и изолирование эмбриональных стволовых клеток во второй половине прошедшего столетия оказалось наиболее фундаментальным открытием в современной медицине, поскольку с этим открытием наука вплотную приблизилась к разгадке возникновения целостного организма из отдельной клетки. По образному выражению «медики сегодня находятся у подножия горы, на которую еще предстоит взобраться и увидеть горизонты, до сих пор невидимые...» [40].

В настоящее время известно, что стволовые клетки являются своеобразным уникальным банком биологической информации, то есть абсолютно новой, до этих пор неизвестной страницей генетики. Действительно, весь процесс эмбриогенеза невозможно свести только к генам, поскольку каждый из этапов развития клетки не запрограммирован автоматически, а в большей степени регулируется сигналами, поступающими из микроокружения [2,40].

Стволовые клетки, являющиеся, по сути, копиями оплодотворенной яйцеклетки, являясь по образному выражению «одновременно программой и процессором информации», могут помочь человечеству понять каким образом из одной клетки развивается цельный организм, состоящий из миллиардов разнообразных клеток [2].

Организм взрослого человека состоит из 250 видов специализированных клеток, каждый из которых строго дифференцирован и специфичен для определенного вида ткани. Все эти клетки являются отдаленными «потомками» стволовых клеток. Было продемонстрировано, что стволовые клетки, являясь родоначальными для каждого из этих видов, в лабораторных условиях с помощью специфичного набора химических инструкций способны видоизмениться в специализированные клетки различных тканей – мозга, сердца, печени и т.д. [38,42,44,52,54]. Ины-

ми словами, стволовые клетки - это «чистый лист бумаги», который может превратиться в различные картинки в зависимости от того, что на них нарисует художник. «Художником» является окружающая среда, в которую попадают стволовые клетки, а именно взаимодействие внешних сигналов с внутренней геномной системой клеток, изменяющих в результате этого взаимодействия все внутреннее устройство клеток, то есть приводя к их дифференциации.

Как было продемонстрировано в ряде исследований, все органы и ткани имеют в своем составе микроскопические вкрапления зародышевой ткани – скопления стволовых клеток [34,39]. Предполагается, что они сохраняются в некотором количестве природными механизмами регуляции в качестве средства экстренной репарации на случай повреждения ткани в будущем, поддерживая клеточный гомеостаз, что обеспечивает постоянное самообновление клеток, замену старых на более молодые клетки и т.д. [48].

Основываясь на накопленных за последние десятилетия знаниях о природе и функциональных особенностях стволовых клеток, в настоящее время признается, что эти клетки имеют элементарный «интеллект», позволяющий им распознавать, отбирать и избирательно перерабатывать сигналы, транслируемые специфическим образом из окружающей клетки среды. После обработки данные сигналы запускают специфический поведенческий набор, то есть ответные транскрипционные изменения в клетке [38].

Таким образом, среда, окружающая стволовую клетку, так называемая «стволовая ниша», представляет собой стабильное специфичное микроокружение, которое создается за счет монослоя специфических клеток, называемых фидерными [2]. Данные фидерные клетки, являющиеся питательной, защитной и информационной средой для стволовых клеток, обеспечивают молодые незрелые плюрипотентные клетки всем необходимым для выживания и самообновления. Если питательные и защитные функции выполняются, приблизительно, по одинаковому паттерну во всех тканях и органах, информационная «подпитка» может значительно различаться в зависимости от специфики ткани, в которой расположены незрелые стволовые клетки [39,40,41].

Доказано, что основным источником стволовых клеток является костный мозг, где они обнаруживаются внутри «ниш» микроокружающей среды. Благодаря присутствию стволовых клеток костный мозг осуществляет собственную основную гемopoэтическую функцию, а также генерирует предшественники клеточных элементов для большого числа тканей организма – адипоциты, хондроциты, теноциты, миоциты, кардиомиоциты, гепатоциты, нейроны, нейроглию, эндотелиальные клетки и другие [13,28,46,47]. Помимо костного мозга, стволовые клетки обнаружены и в других тканях взрослого организма - жировой, мышечной, нервной, в периферической и пуповинной крови. Небольшие количества стволовых клеток постоянно присутствуют в циркулирующей крови, самостоятельно возобновляясь и ускоряя процессы дифференциации во множестве клеточных популяций (эритропоэтической, гранулопоэтической, мегакариоцитной и лимфоцитарной) [40].

Морфологически стволовые клетки напоминают лимфоциты и их выявление базируется на различиях в экспрессируемых антигенах. Основным антигенным маркером стволовых клеток является экспрессия CD34+, выявляемая методом проточной цитометрии [6,49].

Незрелые (примитивные) стволовые клетки экспрессированы набором антигенов CD 90 (Thy-1), CD 110 (сМРЦ), CD117 (сKit-R), CD123 [interleukin (IL)-3R] и CD243 (MDR-1). Клетки, ориентированные по миелоидному типу дифференциации (мультинаправленные или колониеобразующие единицы гранулоцит-эритроид-мегакариоцит-макрофаг), помимо набора CD 110, CD 117 и CD 123, экспрессированы также и по CD 33, CD 34 и CD 133. При дифференциации стволовых клеток в лимфоидные они приобретают характеристики лимфоидных клеток, экспрессируя антигены CD 10, CD 34, CD 124 (IL-4/13R), CD 127 (IL-7R альфа-цепь) и CD 228 (меланотрансферрин) [10,31].

В дальнейшем в дополнение к экспрессии происходят глубинные изменения с дифференциацией клеток в зрелые эритроциты, гранулоциты, мегакариоциты и лимфоциты [6].

Согласно современным представлениям, физиологическая регенерация тканей взрослого организма и их репарация в случае повреждения осуществляются при непосредственном участии малодифференцированных клеток-предшественников или стволовых клеток [2,15,16]. При возникновении дисбаланса в количестве или активности стволовых клеток, находящихся в па-

ренхиме или мезенхиме какого-либо функционального органа (органов), развиваются условия для патологических изменений на клеточном уровне. С указанным дисбалансом (истощением пула стволовых клеток или их дисфункцией) связаны и возрастные изменения различных систем и органов человеческого организма [48].

Стволовые клетки, таким образом, являются основным связующим звеном системы постнатального онтогенеза и органогенеза в рамках системной связи «клетка-ткань-орган». К сожалению, более интенсивное научное исследование возможностей стволовых клеток находится в противоречии с определенными биоэтическими, религиозными и законодательными директивами многих развитых стран, запрещающих вмешиваться прямо или косвенно в структуру человеческих зародышей, что препятствует окончательному прояснению роли и места стволовых клеток в организации человеческой жизни [2].

Для приведения в соответствие с моральными и биоэтическими нормативами в настоящее время выдвигаются следующие постулаты: стволовые клетки являются не живым целостным организмом, а лишь отдельными клетками; не являются альтернативой создания новой жизни в обход зачатия, а лишь новым средством восстановления поврежденных органов [2].

Современная наука, несмотря на активное противодействие развитию этого важнейшего нового научного направления, достигла значительных результатов. Так, уже возможно развитие зиготы в зародыш в лабораторных условиях, воспроизводство органных клеток с помощью эмбриональных бластоцист [4,14,22,23]. Эти клетки-копии зиготы не являются, по сути, зародышевыми, поскольку получают в обход зачатия и беременности и поэтому их использование в целях научных исследований не идет в противоречие с биоэтическими постулатами. Такой подход открыл путь к внеполовому получению ранних зародышей, и в некоторых развитых странах мира (США, Канада и др.) было разрешено платное донорство яйцеклеток, после чего стало возможным обеспечение биотехнологических компаний бластоцистами, полученными в лабораторных условиях [2].

Успешное внедрение в практику экспериментальной биологии методов длительного культивирования стволовых клеток и клеток-предшественников различных тканей животных и человека, выделенных из эмбрионов, плода и взрослых организмов, создали предпосылки для разработки технологий заместительной клеточной и тканевой терапии.

Овладение механизмами направленной дифференцировки стволовых клеток и клеток-предшественников *in vitro*, обладающих способностью производить различные типы специализированных соматических клеток под влиянием различных специфических индуцирующих ростовых факторов и сохраняющих эту способность после длительной криоконсервации, позволит решить проблемы получения донорского материала для заместительных биомедицинских технологий при лечении широкого спектра заболеваний человека.

Возможности клинического применения клонов эмбриональных стволовых клеток были положительно оценены во многих развитых странах (США, Англии, Германии, Японии и других). Ряд крупнейших частных лабораторий и биотехнологических компаний (Geron Corporation, Stem Cell Inc. и др.) включился в разработку методов получения и терапевтического использования стволовых клеток. В 2000 г. был создан специализированный некоммерческий институт WiCell, ориентированный на изучение стволовых клеток человека [2].

В результате скринингового анализа, проведенного Patients Coalition for Urgent Research, было выявлено, что только по основным группам заболеваний (сердечно-сосудистым, онкологическим, аутоиммунным, диабету, остеопорозу, болезням Альцгеймера, паркинсонизму, повреждениям позвоночника, порокам развития) число потенциальных пациентов, нуждающихся в клеточной терапии, может составлять около 128 млн. человек [2].

Экспериментальные и пока немногочисленные клинические наблюдения показали высокую эффективность клеточной терапии стволовыми клетками в случае некоторых онкогематологических и других злокачественных новообразований (в составе комплексной терапии), инфаркта миокарда, инсульта, травмах опорно-двигательного аппарата, стоматологической и челюстно-лицевой хирургии [7,12,17,21,24,33,35,36,38,50,53]. Потенциальными мишенями клеточной терапии являются заболевания печени и поджелудочной железы, нейродегенеративные заболевания, иммунодефициты и нарушения обмена [29,32,37,43,45,51,54,55].

Клиническое использование стволовых клеток за последние 20 лет претерпело существенную эволюцию. В начале стволовые клетки забирались из костного мозга и без предварительной обработки переливались пациентам [1,3], в настоящее время их научились получать, помимо костного мозга, из периферической, плацентарной или пуповинной крови [8,11,19], подвергая до трансплантации разнообразной обработке, направленной, с одной стороны, на увеличение количества, с другой - на улучшение качества (очистка от эритроцитов, Т-лимфоцитов и опухолевых клеток) и безопасности конечного продукта [5,9,20,30].

С целью иммунотерапии пациентов раком и вирусными инфекционными заболеваниями в настоящее время проводится специализированная обработка лейкоцитов для получения популяций дендритических (древовидных) клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов [18,30].

Лаборатории по обработке стволовых клеток во всем мире аккредитуются и ревизируются медицинскими агентствами по контролю здравоохранения, а в Европе, начиная с 2004 г., Совместным Европейским Комитетом Аккредитации Международного Общества клеточной терапии и Европейской группой экспертов по вопросам службы крови и трансплантации костного мозга при Совете Европы [26,27].

Подобное усиление контроля подразумевает развитие соответствующих критериев качества и обеспечение разработки, внедрения и контроля исполнения необходимых инструкций по производственной практике высокого качества (GMP, good manufacture practice). Все продукты клеточной терапии, поступающие в клиническую практику в европейских странах, в настоящее время контролируются в соответствии с положениями европейской Объединенной Директивы по тканям и клеткам человеческого происхождения, принятой в 2005 г. и определившей стандарты для донорства, обеспечения, исследований, обработки, заготовки, хранения и распределения тканей и клеток [19,25].

В России до последнего времени изучению стволовых клеток не уделялось должного внимания и клинические испытания сводились только к разяснению их роли в заживлении ран и ряде других восстановительных тканевых процессов. Однако, в ряде головных институтов России к настоящему времени получены культуры стволовых клеток млекопитающих и человека, проводятся исследования, направленные на изучение возможности трансформации этих клеток в различные тканевые цитотипы, включая миообласты, кардиомиоциты, нервные и глиальные клетки под действием различных индукторов направленной дифференцировки стволовых клеток.

Для устранения проблем, связанных с отсутствием целевого финансирования, низким уровнем кооперации специалистов разных профилей, отсутствием необходимой инфраструктуры, а также нормативно-правовой и этической базы, решение которых необходимо для более эффективной разработки данной проблемы, еще в 2005 г. в России была принята федеральная целевая научно-техническая программа фундаментальных и прикладных исследований стволовых клеток животных и человека под названием «Клеточные технологии в современной медицине» [2], имеющая своей конечной целью создание соответствующей инфраструктуры для разработки и широкого применения эффективных биомедицинских технологий, основанных на широкомасштабных фундаментальных и прикладных исследованиях стволовых клеток человека.

Решение этой емкой задачи требует интеграции многих дисциплин (клеточной и молекулярной биологии, молекулярной генетики, иммунологии, прикладной молекулярной и клеточной биотехнологии), и одним из возможных путей решения ее является создание специализированной программы, а также специализированных научных и производственных центров на базе уже существующих научных учреждений, организация разработки, производства и закупки необходимых материалов и оборудования, создание нормативно-правовой базы для использования разработанных терапевтических технологий в практической медицине.

К созданной в России программе были привлечены все соответствующие головные научные учреждения с определением конкретной области исследований по каждому из имеющихся направлений. Конечной целью программы явилась разработка подходов к внедрению клеточных технологий в практическое здравоохранение и использование стволовых клеток для клеточной терапии заболеваний человека.

Таким образом, во всем мире стволовые клетки рассматриваются как средство лечения от множества различных заболеваний. Особое значение приобретает создание банка таких резервных клеток для каждого человека на случай возможного заболевания или травмы в будущей жизни, представляющее новые и большие шансы на значительное увеличение выживаемости и продление жизни больных.

В Азербайджане уже сегодня назрела необходимость создания централизованного банка стволовых клеток, в котором могли бы собираться клетки, выделяемые из пуповинной крови новорожденных детей и других источников. Известно, что преобладающая часть азербайджанцев проживает за пределами Республики (Иране, России, Турции, Германии и др.), поэтому поиск гистосовместимых аллогенных донорских клеток для всей этнической группы, проживающей как внутри страны, так и за ее пределами, представляет собой трудноразрешимую задачу. Создание собственного банка стволовых клеток, в котором бы собирались и культивировались стволовые клетки, полученные от популяции, проживающей в Азербайджане, позволило бы существенно ускорить поиск гистосовместимых клеток и доноров, и, тем самым, обеспечить основным средством современной клеточной терапии нынешнее и грядущие поколения азербайджанцев.

Естественно, что для решения указанной цели необходимо создание соответствующей юридической и законодательной базы, развитие и финансирование исследований, направленных на изучение клеточной биологии постнатальных стволовых клеток человека, совершенствование методов выделения и культивирования этих клеток человека из различных источников постнатального происхождения, изучение возможности направленной дифференцировки стволовых клеток в клеточные компоненты различных органов и тканей, создание клеточных и экспериментальных моделей заболеваний человека, перспективных в плане использования клеточной терапии стволовыми клетками, разработка рекомендаций и положений, регламентирующих применение стволовых клеток для клеточной терапии приобретенных или наследственных заболеваний человека, а также разработка механизма внедрения клеточных технологий в практическое здравоохранение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеев С.И., Козер П., Принот О. и др. - Тер. архив, 1994, т.66, №7, с.21-25; 2. Репин В.С., Ржанинова А.А., Шаменков Д.А. Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина. М.: РЭМЭТэксю, 2002, 222с.; 3. Цуцаев А.А. Криоконсервирование клеточных суспензий. Киев, 1988, 240с.; 4. Юрасов С.В., Владимирская Е.Б., Румянцев А.Г. и др. - Гематол. и трансфузиол., 1997, т.42, №2, с.10-15; 5. Ademokun I., Champan C., Dunn J. et al. - Bone Marrow Transplant., 1997, v.19, №10, p.1023-1028; 6. Agarwal R., Hurtubise P. et al. - Blood, 1993, v.82, Suppl.1, p.14a; 7. Akashi K., He X., Chen J. et al. - Blood, 2003, v.101, p.383-389; 8. Arcese W., Aversa F., Bandini G. et al. - Haematologica, 1998, v.83, №2, p.159-182; 9. Armitage S., Fehily D., Dickenson A. et al. - Bone Marrow Transplant., 1999, v.23, №5, p.505-509; 10. Berardi A., Meffre E., Pflumio F. et al. - Blood, 1997, v.89, №10, p.3554-3564; 11. Bertolini F., Battaglia M., Chesso L. et al. - Blood, 1995, v.85, p.3361-3362; 12. Bjorklund A., Lindvall O. - Nature Neurosci, 2000, v.3, p.597-604; 13. Bjornson C., Rietze R., Reynolds B. et al. - Science, 1999, v.283, p.534-537; 14. Brustle O., Choudry K., Karram K. et al. - Nature Biotechnol., 1998, v.16, p.1040-1044; 15. Catala M. - Arch. Anat. Cytol. Pathol., 1988, v.46, p.153-169; 16. Christiansen J., Coles E., Wilkinson D. - Curr. Opin. Cell. Biol., 2000, v.12, p.719-724; 17. Conditionally immortal neuroepithelial stem cell grafts reverse age-related memory impairment in rats - Neurosci, 2000, v.101, p.945-955; 18. Conrad P., Emerson S. - J. Leukoc. Biol., 1998, v.64, №2, p.147-155; 19. Cullough J., Clay M., Fautsch S. et al. - Blood cells, 1994, v.20, №2, p.609 - 626; 20. Denning-Kendall P., Donaldson C., Nicol A. et al. - Exp. Hematol., 1996, v.24, №12, p.1394-1401; 21. Enver T., Greaves M. - Cell, 1998, v.94, p.9-12; 22. Etchevers H., Vincent C., Le Douarin N. et al. - Development, 2001, v.128, p.1059-1068; 23. Gaborion J., Herbutte S., Bouline C. et al. - Microvasc. Res. Tech., 1998, v.41, p.124-157; 24. Gerloff G., Knoth R., Volk B. - Neuropathol. Appl. Neurobiol., 1993, v.19, p.313-323; 25. Gluckman E. - Blood Cells, 1994, v.20, №2, p.601-608; 26. Gluckman E., Rocha V., Chastang C. - Bone Marrow Transplant, 1998, v.22, Suppl.1, p.S68-74; 27. Gluckman E., Rocha V., Chastang C. - Vox. Sang., 1998, v.74, Suppl.2, p.95-101; 28. Gottgens B., Nastos A., Kinston S. et al. - EMBO. J., 2002, v.21, p.3039-3050; 29. Grapin-Botton A., Majithia A., Melton D. - Genes Dev., 2001, v.15, p.444-454; 30. Harris D. - J. Hematother., 1996, v.5, №2, p.123-128; 31. Hu M., Kxause D., Greaves M. et al. - Genes. Det., 1997, v.11, p.774-785; 32. Jensen J., Heller R., Funder-Nielsen T. et al. - Diabetes, 2000, v.49, p.163-176; 33. Kalyani A., Hobson K., Rao M. - Dev. Biol., 1997, v.186, p.202-203; 34. Li L., Liu F., Salmons R. et al. - Mol. Cell Neurosci., 2002, v.20, p.21-29; 35. Lin J., Cepko C. - Dev. Biol., 1999, v.211, p.177-197; 36. Lowell S., Jones P., Le Roux A. et al. - Curr. Biol., 2000, v.10, p.491-500; 37. Lumelsky N., Blondel O., McKey R. et al. - Science, 2001, v.1, p.126-128; 38. Malouf N., Coleman W., Grisham J. et al. - Am. J. Pathol., 2001, v.158, p.1929-1935; 39. Mentlein R., Kendall M. - Development, 1999, v.126, p.3533-3543; 40. Momma J., Johansson C., Frisen J. - Curr. Opin. Neurobiol., 2000, v.10, p.45-49; 41. Morrison S., Perez S., Qiao Z. et al. - Cell, 2000, v.101, p.499-510; 42. Price J., Williams B. - Curr. Opinion Neurobiol., 2001, v.11, p.564-587; 43. Przyborsky S., Morton I., Wood A. et al. - Eur. J. Neurosci, 2000, v.12, p.3521-3528; 44. Qu-Petersen Z., Deasy B., Jankovsky R. et al. - J. Cell. Biol., 2002, v.157, p.851-864; 45. Oian X., Shen Q.,

Temple S. et al. – Neuron, 2000, v.28, p.69-80; 46. Orkin S. - Nat. Rev. Gen., 2000, v.1, p.57-64; 47. Phillips R., Ernst R., Brunk B. et al. – Science, 2000, v.288, p.1635-1640; 48. Rao M., Mattson M. - Merch. Aging. Developm., 2001, v.122, p.713-734; 49. Reya T., Morrison S., Clarke M. et al. – Nature, 2001, v.414, p.105-111; 50. Riley P., Gersenstein M., Dawson K. et al. - Dev. Biol., 2000, v.227, p.156-168; 51. Rubio F., Bueno C., Villa A. et al. - Mol. Cell. Neurosci, 2000, v.16, p.1-13; 52. Ruffins S., Bonner-Fraser A. - Dev. Biol., 2000, v.218, p.13-20; 53. Tenen D. - Nat. Rev. Cancer, 2003, v.3, p.89-101; 54. Vaccarino F., Ganat Y., Zhang Y. et al. – Neuropsychopharmacology, 2001, v.25, p.805-815; 55. Zigova T., Sanberg P. - Nature Biotechnol., 1998, v.16, p.1007-1009.

* * *

ЛИМФОМЫ И ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

М.К.Мамедов

Национальный центр онкологии, г.Баку

Термин "лимфомы" (ЛФ), впервые использованный Т.Вилрот еще в 1881 г., сегодня рассматривается как собирательная категория, используемая для обозначения группы всех нелейкемических злокачественных опухолей гемопоэтического и лимфоидного гистогенеза, лежащих в основе соответствующей группы одноименных онкогематологических заболеваний.

Вместе с тем, эта группа опухолей весьма гетерогенна по составу в отношении целого ряда морфологических и биологических характеристик, а обусловленные ими заболевания отличаются определенными клиническими особенностями [12].

Исторически первой из идентифицированных лимфом (ЛФ) оказалась лимфоидная опухоль, впервые описанная еще в 1832 г. Т.Ноджкиным. Вызванное ею заболевание в 1904 г. было признано самостоятельной нозологической формой и вошло в литературу под названием "болезни Ходжкина" или "лимфогранулематоза" (ЛГМ). В 1863 г. R.Virchow обнаружил опухоль лимфоидного гистогенеза, не имеющую отношения к ЛГМ, и назвал ее "лимфосаркомой" - термином, который позднее стал широко использоваться для обозначения и ряда других лимфоидных опухолей, не связанных с ЛГМ.

По мере углубления знаний о лимфосаркомах стало формироваться представление о том, что, несмотря на их отличия друг от друга по характеру течения и прогнозу, а обуславливающих их опухолей - по морфологическим и биологическим особенностям, эти патологические процессы имеют много общего, отличаясь, при этом, от ЛГМ.

Развитие этого представления привело к тому, что, начиная с середины 60-х гг. XX в. в англоязычной литературе все чаще стал использоваться термин "неходжкинские ЛФ" (НХЛ), противопоставляющий все варианты лимфосарком и опухоли, лежащие в основе болезни Ходжкина, которую стали называть "ходжкинской ЛФ" (ХЛ).

Такое противопоставление выразилось в том, что ХЛ и НХЛ на протяжении многих лет рассматривались изолированно, а их клинико-морфологические классификации разрабатывались в отдельности.

Между тем, лимфоидный гистогенез и неопластическая природа и определенное сходство патогенеза ХЛ и НХЛ служили достаточным основанием для их объединения в общую группу лимфопролиферативных опухолевых заболеваний под общей рубрикой - "лимфомы".

Наиболее полно современные представления о клеточном составе, иммунологических и клинико-прогностических особенностях ЛФ отражает последняя по времени издания и разработанная в 1994 г. Международной группой по изучению ЛФ "Пересмотренная Евро-Американская классификация" - Revised European-american classification of lymphoid neoplasms (REAL-classification). Она представляет собой обстоятельный перечень всех известных нозологических форм ЛФ, детально охарактеризованных по 7 основным позициям: по морфологии, иммунофенотипу, генетическим параметрам, клиническим особенностям, преимущественным областям поражения, характеру течения и важнейшим критериям диагноза [18].

В указанной классификации выделено 3 крупных раздела, два из которых охватывают НХЛ, среди которых выделяется В-клеточные НХЛ (12 форм опухолей) и Т- и НК-клеточные НХЛ (11 форм опухолей). В третий раздел включены 5 морфологических вариантов ХЛ.

Разработка этой классификации способствовала дальнейшему улучшению постановки диагноза и лечения и даже углублению представлений о патогенезе данных заболеваний, но не

прояснила группы вопросов, связанных с их этиологией и, в частности, вопроса о роли вирусов в возникновении ЛФ.

Между тем, обсуждение этого вопроса в литературе началось еще в конце первой половины 60-х гг. прошлого столетия, когда был идентифицирован вирус Эпштейна-Барр (ныне он классифицируется как герпес-вирус человека 4-го типа), претендовавший на роль "возбудителя" ЛФ Беркитта - одной из разновидностей НХЛ. Со временем этиологическая роль этого вируса при ЛФ Беркитта была подтверждена, а сравнительно недавно было установлено, что вирус Эпштейна-Барр имеет непосредственное отношение к этиологии ХЛ [40,45].

В начале 80-х гг. появились сообщения о том, что в возникновении ЛФ важную роль могут играть такие лимфотропные ретровирусы человека, как HTLV-1 и HTLV-2. Чуть позднее было высказано мнение о возможной причастности к этиологии ЛФ вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), однако, вскоре выяснилось, что появление ЛФ у ВИЧ-инфицированных лиц, по всей вероятности, обусловлено реализацией онкогенных потенциалов других вирусов [1,13,23].

Уже в 1991 г, спустя лишь полтора года после молекулярно-генетической и иммунологической идентификации вируса гепатита С (ВГС), появились первые сообщения, в основном, итальянских исследователей, в которых указывалось на вероятную причастность хронической инфекции, вызванной ВГС (ВГС-инфекции), к возникновению лимфопролиферативных заболеваний и, в частности, эссенциальной смешанной криоглобулинемии (ЭСК) [33,42].

ЭСК - хроническое лимфопролиферативное заболевание, протекающее с моноклональной макроглобулинемией и характеризующееся образованием криоглобулинов (белков, которые при низких температурах образуют преципитаты, растворяющиеся при нагревании) и развитием полиорганных поражений [3,38,44].

Обоснованность мнения о взаимосвязи ЭСК и ВГС-инфекции сегодня не вызывает сомнений - известно, что среди всех внепеченочных проявлений ВГС-инфекции именно ЭСК обнаруживается наиболее часто, а сама инфекция сегодня считается основой пускового механизма развития ЭК, более чем у 90% больных этим заболеванием [2,4,29].

В 1992 г. итальянские авторы опубликовали первые эпидемиологические данные, демонстрирующие широкую распространенность ВГС-инфекции среди больных В-клеточными НХЛ. Согласно этим данным, маркеры инфицирования ВГС и, в частности, антитела к АГС (анти-ВГС) выявлялись более, чем у трети больных В-клеточными НХЛ и почти у половины больных экстранодальными низкодифференцированными вариантами НХЛ, а у больных В-клеточными НХЛ в сочетании с ЭСК частота обнаружения маркеров ВГС достигала 90% [26,28,30].

В дальнейшем высокая частота выявления маркеров инфицирования ВГС (как анти-ВГС, так и вирусной РНК) у больных с НХЛ была подтверждена результатами исследований, проведенных в Испании, Франции, США и Японии. Достаточно высокая частота выявления анти-ВГС (порядка 20%) была документирована в исследованиях, проведенных и в Азербайджане [15,31].

Отметим, что первоначально считалось, что этиопатогенетическая связь НХЛ и ВГС-инфекции проявляется лишь в тех странах, где степень эндемичности последней достаточно высока (Италия, Испания, Япония). Однако, результаты наблюдений, проведенных за последние годы в Швеции и США, где ВГС-инфекция распространена значительно меньше, показали, что В-клеточные НХЛ и в этих странах возникали значительно чаще в группе лиц с хронической ВГС-инфекцией. нежели в общей популяции населения - ретроспективный анализ показывает, что эти опухоли, в среднем, возникли у 3% больных хроническим гепатитом С в течение 10-15 лет с момента инфицирования [3,32,35,36].

Необходимо отметить, что в литературе имеется немало сообщений и, в том числе азербайджанских авторов, о том, что ВГС-инфекция широко распространена среди больных онкогематологическими заболеваниями и представляет собой одну из наиболее важных интеркуррентных инфекций у больных лейкозами и ЛФ, вообще [5,11,17,40].

Вместе с тем, с середины 90-х гг. прошлого века до настоящего времени накоплен фактический материал о том, что частота выявления серологических и молекулярных маркеров инфицирования ВГС среди больных названными формами НХЛ достоверно превышает таковую у больных другими лимфопролиферативными заболеваниями. Представленные данные позволяют полагать, что ВГС-инфекция, по всей вероятности, не имеет специфической ассоциативной

связи с лимфолейкозами, миеломной болезнью, ХЛ и даже с Т-клеточными НХЛ. В то же время, эти же данные дают весомые основания полагать, что ВГС-инфекция, даже не сопровождающаяся поражением печени, имеет прямое отношение к этиологии, по меньшей мере, части В-клеточных НХЛ [19,34,39].

И, наконец, существование этиопатогенетической связи ВГС-инфекции и НХЛ косвенно подтверждается данными, полученными за последние годы (2002-2005 гг.) в проведенных в нескольких странах (Франция, Италия, Россия) клинических наблюдениях, в которых для лечения пациентов ЛФ, ассоциированной с ВГС-инфекцией, изначально была использована комбинированная противовирусная терапия препаратами альфа-интерферона и рибавирином.

Оказалось, что такая терапия, сама по себе (даже без противоопухолевой химиотерапии), у большинства пациентов приводила к полной регрессии лимфомы. В то же время, аналогичная комбинированная противовирусная терапия у пациентов, больных теми же иммуногистологическими вариантами НХЛ, но не имевших маркеров инфицирования ВГС, оказалась неэффективной [37,44].

Сегодня большинство исследователей уже признает обоснованность выделения особой группы НХЛ под рубрикой "ВГС-ассоциированные ЛФ", отмечая наличие у последних определенных клинических, цитологических и иммуноморфологических особенностей.

Обобщая представленные в литературе данные о таких ЛФ, включающие проведенные за последние 10 лет в разных странах наблюдения более, чем за 6 тыс больными, можно привести наиболее существенные особенности таких ЛФ.

Это периферические диффузные крупноклеточные, реже - фолликулярные или лимфоплазматические В-клеточные НХЛ, нередко, исходящие из маргинальной зоны. ВГС-ассоциированные НХЛ, исходящие из клеток-предшественниц, не описаны.

Независимо от гистологического варианта ЛФ, отмечены не зависящие от места проживания больных морфологические особенности ВГС-ассоциированных ЛФ, сближающие их с другими вирус-ассоциированными ЛФ: лимфоидные опухолевые клетки имеют моноцитоподобную форму, выраженную базофилию расширенной цитоплазмы, полиморфизм и расщепленность ядер с наличием в них четко очерченных 1-2 нуклеола.

И, наконец, необходимым условием ВГС-ассоциированных НХЛ является определение на мембране опухолевых клеток белков ВГС, в частности, белка E2 - структурного пептида оболочки ВГС [47,50].

Эти НХЛ в абсолютном большинстве случаев начинались с поражения лимфатических узлов ниже диафрагмы, причем, примерно, у 80% больных на момент диагностики определялась III-IV клиническая стадия распространенности опухоли с вовлечением печени, селезенки и костного мозга и выявлялось повышение активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы.

ВГС-ассоциированные НХЛ, чаще всего, возникают у больных обоего пола старше 40 лет. Это, вероятно, объясняется тем, что время экспозиции ВГС с момента инфицирования до развития ЛФ составляет от 10 до 20 лет [18,21].

Особенности диагностики ВГС-ассоциированных ЛФ сегодня уже известны. Поскольку считается, что образование анти-ВГС у являющихся иммунокомпрометированными (из-за основного заболевания и проводимой цитостатической химиотерапии) больных ЛФ отличается отсроченным характером, ведущая роль в диагностике отводится обнаружению вирусной РНК в крови и, особенно, в опухолевой ткани: во многих случаях в клетках В-клеточных НХЛ удается выявить фрагменты генома ВГС. В то же время, частота выявления РНК ВГС в лимфатических узлах больных НХЛ, полученная разными исследователями, колеблется в широких пределах - от 20 до 100%. Поэтому оптимальным пока остается подход, основанный на комплексной оценке иммуноморфологических характеристик ЛФ и результатов определения у пациентов маркеров инфицирования ВГС [24,41].

В то же время, на сегодняшний день пока нет четких единых рекомендаций по лечению больных с ВГС-ассоциированными ЛФ. Требуют уточнения роль и время начала противовирусной терапии. Ряд авторов считает, что лечение больных с фолликулярной НХЛ и ЛФ маргинальной зоны, имеющих в крови маркеры инфицирования ВГС, должно начинаться с этапа противовирусной терапии, что, в свою очередь, может привести к регрессу опухолевого процесса.

Однако, определить оптимальный алгоритм лечения данного контингента больных удастся, вероятно, лишь после накопления клинического материала, достаточного, чтобы стать основанием для каких-либо заключений [8,46].

Итак, можно с уверенностью сказать, что результаты эпидемиологических и даже адекватных молекулярно-генетических исследований подтверждают существование этиопатогенетической связи между В-клеточными НХЛ и хронической инфекцией, вызванной ВГС [27,50].

Это формально позволяет отнести ВГС к группе вирусов, которые участвуют в патогенезе ЛФ, а, учитывая его важную роль в этиопатогенезе гепатоцеллюлярного рака печени – причислить ВГС к числу вирусов, онкогенных для человека [6,11].

Однако, дать однозначную трактовку связи ВГС и НХЛ с позиций молекулярно-генетической концепции канцерогенеза пока достаточно сложно, поскольку, с одной стороны, геном ВГС не содержит вирусных онкогенов, а с другой стороны, не обладая обратной транскриптазой, ВГС лишен способности интегрировать свой геном (точнее, его ДНК-копию) с клеточным геномом. Это исключает возможность инсерции вирусных промоторов в клеточную ДНК и, соответственно, реализацию вирусного канцерогенеза посредством известного механизма "вставка промотора". Все это не позволяет причислить его к истинно онкогенным вирусам [6,7].

В силу этого, механизмы ВГС-ассоциированной неопластической трансформации лимфоидных клеток, как и аналогичные механизмы при ВГС-ассоциированном гепатоканцерогенезе, пока не могут считаться раскрытыми, хотя уже имеется ряд фактов, частично проливающих свет на природу указанных механизмов.

Переходя к трактовке этих механизмов, в первую очередь, необходимо отметить, что ключевым свойством ВГС, предопределяющим его способность инициировать возникновение ЛФ, следует считать его лимфотропность.

Согласно современным представлениям, развитие ВГС-ассоциированных ЛФ рассматривается как многоступенчатый процесс, ключевыми звеньями которого являются реализация лимфотропных свойств ВГС и, в частности: 1) способность ВГС инфицировать В-лимфоциты и их CD34+ предшественники и длительно репродуцироваться в этих клетках и 2) способность инициировать клональную активацию В-лимфоцитов.

С помощью молекулярно-генетических методов доказано, что ВГС способен инфицировать и репродуцироваться не только в гепатоцитах, но и в мононуклеарных клетках крови и нейтрофилах, в клетках костного мозга, в лимфоидной ткани лимфатических узлов и селезенки и в некоторых других клетках непеченочного типа [2,9].

Возможность проникновения ВГС в любую из перечисленных выше клеток может обеспечиваться либо рецептором для липопротеинов низкой и очень низкой плотности (их комплекс с вирусами легко проникает не только в гепатоциты, но и в В-лимфоциты), либо рецепторным антигеном CD81, экспрессируемым на поверхности как гепатоцитов, так и В- и Т-лимфоцитов [22,25].

Длительная репродукция ВГС в В-лимфоцитах может стать причиной развития ряда иммунологических заболеваний, таких, как ЭСК, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия, аутоиммунный тиреоидит, идиопатическая тромбоцитопения, красный плоский лишай, язвы роговицы Мурена, синдром Шегрена (лимфоцитарный сиаладенит) [14,33].

Преимущественно длительная, но не столь интенсивная, как в гепатоцитах, репродукция ВГС именно в определенных популяциях CD34+предшественников В-лимфоцитов не сопровождается деструкцией большинства этих клеток. В то же время, она становится, с одной стороны, стимулом к их митотической активности, на фоне которой снижается стабильность функционирования генома, а с другой стороны, приводит к дисфункции иммунцитов и постепенно развивающимся и медленно прогрессирующим иммунологическим нарушениям [16,20].

Вместе с тем, весьма важным свойством ВГС, играющим не последнюю роль в процессе малигнизации лимфоцитов, является способность его белков воздействовать на режимы апоптоза в В-лимфоцитах.

Это подтверждается данными о том, что на фоне длительной персистенции ВГС в В-лимфоцитах периферической крови часто сопровождается появлением в этих клетках транслокации (14;18) - перемещение гена Bcl2 с 18-й хромосомы в 14-ю хромосому. Интересно, что проведе-

ние комбинированной с рибавирином противовирусной интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С способствует исчезновению транслокации [10,43].

Необходимо отметить, что данная транслокация в контексте обсуждаемого вопроса интересна, как минимум, с двух точек зрения.

Во-первых, она приводит к повышенной экспрессии продукта переносимого обнаруженного в клетках В-клеточной ЛФ гена Bcl2, который тормозит апоптоз в В-лимфоцитах и, соответственно, удлиняя время их существования и способствуя накоплению патологически долгоживущих неопластически-трансформированных лимфоцитов, а, значит, и повышает вероятность развития мутаций [49,50].

Во-вторых, при указанной транслокации ген Bcl2 переносится в тот регион 14-й хромосомы, который отвечает за синтез тяжелых цепей иммуноглобулинов. Происходящая, при этом, перестройка генов в 14-1 хромосоме приводит к увеличению концентрации циркулирующих моноклональных IgM, которая выявляется не только при ряде лимфопролиферативных заболеваний (в том числе, при ЭСК), но и у значительной части больных хроническим гепатитом С [48].

Возрастание уровня макроиммуноглобулинов в крови отражает процесс клональной активации В-лимфоцитов, которая в итоге может приводить к реактивной В-клеточной пролиферации в лимфоидных органах и даже в печени, а затем и к экспансии В-лимфоцитами как лимфатических узлов и костного мозга, так и инфильтратов печени.

Если последняя носит умеренный характер, то ее результатом становится доброкачественный процесс, ограничивающийся развитием моноспецифической гамма-глобулинопатии, не связанной с криоглобулинами. Если же лимфоцитарная экспансия более интенсивна, то она может приводить к развитию ЭСК, а в дальнейшем и к появлению ЛФ.

Поэтому прогрессирующая моноклональная экспансия лимфоидных органов В-лимфоцитами может считаться началом развития В-клеточных НХЛ. Приняв во внимание имеющиеся в литературе данные о том, что именно ВГС является пусковым механизмом более чем у 90% больных со ЭСК, а уже упоминавшаяся транслокация (14;18) в периферических мононуклеарных клетках, считающаяся генетическим маркером ряда В-клеточных НХЛ, выявляется у большинства больных ЭСК, последняя может считаться первой ступенью в развитии В-клеточных НХЛ и своеобразной "пре-лимфомой".

Косвенными аргументами, подтверждающими обоснованность такой точки зрения, могут считаться данные о том, что у 40% пациентов с ЭСК в костном мозге выявляются признаки моноклональной В-клеточной пролиферации, а у лиц с хронической ВГС-инфекцией, сопровождающейся увеличением внутрибрюшных лимфатических узлов, вероятность развития НХЛ возрастает в 20 раз.

Вместе с тем, переход доброкачественной, реактивной В-клеточной пролиферации в В-клеточную НХЛ осуществляется через последовательные или повторные мутации с отбором автономного опухолевого клона лимфоцитов.

Длительная стимуляция поликлональной пролиферации определенных популяций В-лимфоцитов в условиях сниженной стабильности генома, в целом, способствует накоплению мутаций и, в том числе, затрагивающих протоонкогены и гены-супрессоры.

В этих условиях все чаще появляются аномальные (и в том числе прекомитированные к опухолевому росту) клетки, дающие начало клонам, которые на фоне дисфункции иммунной системы и, соответственно, ослабления иммунобиологического надзора за гомогенностью клеточных популяций организма и, частности, депрессии естественной противоопухолевой резистентности, обретают повышенные шансы дальнейшей беспрепятственной моноклональной пролиферации трансформированных клеток, в итоге ведущей к развитию ВГС-ассоциированных НХЛ.

Таким образом, изложенное выше позволяет проследить несомненную связь между лимфотропизмом ВГС, аутоиммунными и некоторыми лимфопролиферативными заболеваниями и составить представление о роли этого вируса в этиопатогенезе ЛФ. Разумеется, что, при этом, нельзя исключить и того, что эффективность реализации лимфотропно-канцерогенного потенциала ВГС зависит от каких-либо, пока не известных и потому не учтенных факторов и обстоятельств, возможная роль которых в этиопатогенезе ЛФ требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К. - Азерб. Ж. онкологии, 2006, №2, с.3-9; 2. Лакина К.И., Куш А.А. – Вопр. Вирусологии, 2002, №2, с.4-11; 3. Лепков С.В., Сторожаков Г.И., Косюра С.Д. и др. – Клин. онкология, 2006, №2, с.57-62; 4. Лопаткина Т.Н. - Вирусные гепатиты (Москва), 2000, №2, с.5-6; 5. Мамедов М.К. - Азерб. Ж. онкологии, 2005, №1, с.16-24; 6. Мамедов М.К. - Биомедицина, 2003, №3, с.3-11; 7. Мамедов М.К. - Биомедицина, 2005, №3, с.3-11; 8. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Вирусы, вирусные инфекции и злокачественные опухоли. Баку: Билик, 1992, 187 с.; 9. Мамедов М.К., Михайлов М.И. - Вирусные гепатиты (Москва), 2005, №2, с.11-15; 10. Мамедов М.К., Михайлов М.И. - Азерб. Ж. онкологии, 2006, №1, с.132-138; 11. Мамедов М.К., Михайлов М.И. - Экспериментальная и клиническая гепатология (Москва), 2006, №5, с.64-69; 12. Мамедов М.К., Оруджев Э.М. - Азерб. Ж. онкологии, 1997, №1-2, с.3-5; 13. Мамедов М.К., Саилов М.Д. - В кн.: Актуальн. вопросы гематологии и трансфузиологии. Баку, 1994, с.79; 14. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Гулиева А.А. - Экоэнергетика, 2004, №2, с.24-26; 15. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Дадашева А.Э., Гиясбейли С.Р. - Мир вирусных гепатитов, 2005, №12, с.10-11; 16. Маянский А.Н., Бурков А.Н., Астафьев Д.Г., Рассанов С.П. – Клин. медицина, 1998, №12, с.19-25; 17. Михайлов М.И., Мамедов М.К. - В кн.: Медицинская вирусология (Москва), 2006, т.23, с.142; 18. Поддубная И.В. - В кн.: Энциклопедия клинической онкологии /Под ред. М.И.Давыдова. М.:ООО, 2004, с.615-630; 19. Рейзис А.Р., Нурмухаметова Е.А. - В кн.: Клиническая онкогематология /Под ред. М.А.Волковой. М.: Медицина, 2001, с.539-552; 20. Семененко Т.А., Мамедов М.К., Кадырова А.А. - Мир вирусных гепатитов, 2005, №5, с.5-6; 21. Bellentani S., Miglioli L., Bedogni G. et al. - Ital. Minerva Gastroenterol. Dietol., 2005, v.51, p.15-29; 22. Crovatto M., Zorat F., Passimi E. et al. - Haematologica, 2000, v.85, p.356-361; 23. De Rosa G., Gobbo M., De Renzo A. et al. - Amer. J. Hematol., 1997, v.55, p.77-82; 24. de Vita S., De Re V., Gasparotto D. et al. - Arthritis Rheum., 2000, v.43, p.94-102; 25. Quinn E., Chan C., Hadlock K. et al. - Blood, 2001, v.98, p.3745-3749; 26. Guida M., D'Elia G., Benvenuto S. et al. - Leukemia, 2002, v.10, p.2-8; 27. Hermine O., Ixtfere F., Bronowicki J. et al. - New Engl. J. Med., 2002, v.347, p.89-94; 28. Imai Y., Ohsawa M., Tanaka H. et al. - Hepatology, 2002, v.35, p.974-976; 29. Kitabayashi K., Hasegawa T., Ueno K. et al. - Japan Surg. Today, 2004, v.34, p.366-369; 30. Luppi M., Longo G., Ferrari M. et al. - Ann. Oncol., 1998, v.106, p.495-498; 31. Mamedova S., Rahimov A., Mikhailov M. et al. - Azerb.J.oncology, 2003, №2, p.121-122; 32. Maxzaro C., Tirelli I., Poxxato G. - Digestive and Liver Diseases, 2005, v.37, p.219-226; 33. Medina J., Garcia-Buey L., Morcno-Otero R. - Spain. Aliment Pharmacol Ther., 2004, v.15, p.129-141; 34. Mcle A., Pulsoni A., Bianco E. et al. - Blood, 2003, v.102, p.996-969; 35. Monti G., Pioltelli P., Saccardo F. - Arch. Intern. Med., 2005, v.165, p.101-105; 36. Morgensztern D., Rosado M., Silva O. et al. - USA Leuk. Lymphoma, 2004, v.45, p.2459-2464; 37. Poxxato G., Mazzaro C., Franxin F. et al. - Cancer, 1996, v.77, p.2604-2613; 38. Ramos-Casals M., Trejo O., Garcia-Carrasco M. et al. - J. Rheumatol., 2004, v.31, p.495-499; 39. Rosa D., Saletti G., Valiante N. et al. - In: Proc. 9-th Int. Symp. on HCV and Related Viruses. San Diego, 2002, p.7-11; 40. Sanjose S., Nieters A., Goedert J. et al. - Int. J. Cancer., 2005, v.111, p.81-85; 41. Sansonno D., Isotesoriere C., Cornacchiulo V. et al. - Blood, 1998, v.92, p.3328-3337; 42. Silvestri F., Pipan C., Barillari G. et al. - Blood, 1996, v.87, p.4296-4301; 43. Turner N., Dusheiko G., Jones A. - Annals of Oncology, 2003, v.14, p.1341-1345; 44. Vallisa D., Berte R., Rocca A. et al. - Amer. J. Med., 1999, v.106, p.556-560; 45. Volberding P., Palefsky J. - In.: Hamilton, 2006, 420p.; 46. Wunschman S., Medh J., Klinxmann D. et al. - J. Virol., 2000, v.74, p.1055-1062; 47. Zignego A., Ferri C., Giannelli F. et al. - Ann. Int. Med., 2002, v.137, p.571-580; 48. Zignego A., Giannelli F., Marrochi M. et al. - Hepatology, 2000, v.31, p.474-479; 49. Zuckerman E., Zuckerman T., Sahar D. et al. - Blood, 2001, v.97, p.1555-1559; 50. Zuckerman E., Zuckerman T., Sahar D. et al. - Brit. J. Haematol., 2001, v.112, p.364-369.

Summary

LYMPHOMAS AND HEPATITIS C VIRAL INFECTION

M.Mamedov

The review contains the basic information reflected role of hepatitis C virus (HCV) in etiopathogenesis of lymphomas. The author briefly characterized nature of lymphomas and presented principles of its classification. Then he reviewed data demonstrated existence of direct relation between non-Hodgkin's lymphomas and chronic infection caused by HCV and discussed main known mechanism of HCV-infection participation in lymphoma development.

* * *

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ЛЕГКОГО В АЗЕРБАЙДЖАНЕ*А.А.Солтанов**Национальный центр онкологии, г.Баку*

В большинстве развитых стран рак легкого является наиболее распространенной формой опухоли у мужчин и остается одной из важнейших медицинских и социально-экологических проблем. В настоящее время в мире ежегодно регистрируется около одного миллиона новых случаев рака легкого.

Современная онкоэпидемиологическая ситуация в мире показывает, что одной из ведущих причин смерти мужчин со злокачественными новообразованиями является рак легкого. За последние 20 лет наблюдается увеличение общего числа случаев смерти от рака легкого как среди лиц мужского пола (на 116%), так и среди женского.

Изучая закономерности пространственного и временного распространения частоты рака легкого в связи с влиянием факторов окружающей среды, специалисты выделяют территории, отдельные группы населения повышенного онкологического риска, устанавливают обуславливающие его факторы.

Вопрос о причинах, способствующих возникновению злокачественных опухолей, является одним из наиболее актуальных в эпидемиологии неинфекционных заболеваний. Внимание ученых к этой проблеме не случайно. В начале XX в. рак легкого был крайне редким заболеванием. В последующие годы число больных катастрофически росло в Европе, Северной Америке, Австралии и Новой Зеландии, а затем и во всех других регионах. При этом, следует отметить, что наиболее высокий рост заболеваемости наблюдался у мужчин, а в последнее время он очевиден и у женщин.

Наиболее важным фактором химически индуцированного рака легкого является курение. На конференциях, проведенных под эгидой Международного агентства по изучению рака в 1985 г. в Лионе и в Москве, посвященных проблеме курения, было сделано заключение о том, что курение является канцерогенным для человека и что 70–95% случаев возникновения рака легкого связано с ним. По опубликованным данным, риск развития рака легкого среди курящих, в среднем, в 10 раз выше, чем у некурящих.

Рабочая группа Международного агентства по исследованию рака (МАИР) на основании анализа и обобщения экспериментальных и эпидемиологических данных пришла к заключению, что курение является канцерогенным фактором для человечества.

Причинная связь между табакокурением и раком легкого подтверждается также выраженной корреляцией между распространением курения и уровнем заболеваемости и смертности от рака легкого в популяции.

Рак легкого является как бы индикатором степени распространения курения и потребления табачных изделий в соответствующей популяции.

Немаловажную роль в возникновении рака легкого играют и профессиональные факторы. По мнению Р.Дола и Р.Пито, с ними связаны 15% случаев рака легкого у мужчин и 5% - у женщин. С достоверностью установлена этиологическая связь возникновения рака легкого с такими веществами и производственными процессами, как асбест, мышьяк и его соединения, соединения хрома, никель и его соединения, радон и продукты его распада, горчичный газ, каменноугольные смолы, подземная добыча гематита, продукты алюминиевой промышленности, производства, связанные с коксованием угля, выплавкой железа и стали, продукты резиновой промышленности и др.

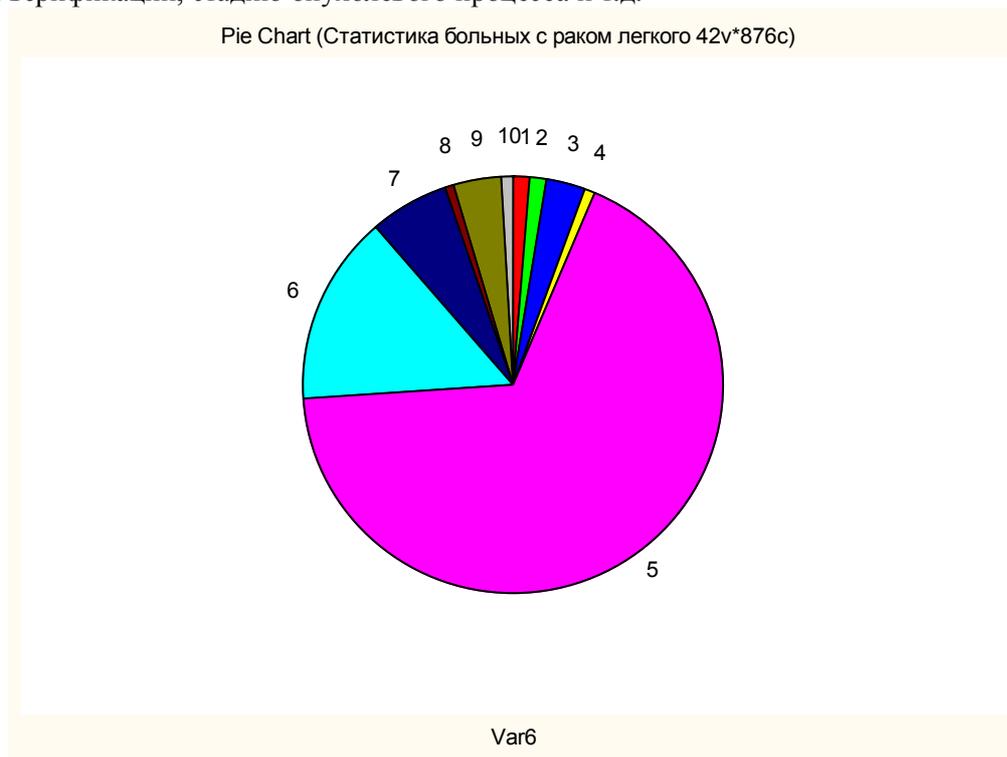
Многочисленными исследователями установлено, что население, проживающее в городах и территориально-промышленных комплексах с высокой степенью индустриального развития, преимущественно тяжелой, химической, нефтехимической и нефтеперерабатывающей промышленности, чаще поражается онкологическими заболеваниями, в том числе раком легкого,

чем в городах, специализирующихся на легкой и пищевой промышленности - эти факты подтверждаются многими авторами. Однако, следует отметить, что значительным дефектом ряда исследований, посвященных изучению влияния загрязнения атмосферного воздуха на заболеваемость раком легкого, является то, что они проводились без учета влияния на риск возникновения данного заболевания курения, а в некоторых из них не учитывались и профессиональные факторы.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак легкого в Азербайджане за последние 3 года занимает 3-е место. Следует отметить четкую тенденцию увеличения количества больных раком легкого. Так, если в 2003 г. количество больных раком легкого увеличилось на 6,8% (по сравнению с 2002 г.), то в 2004 г. данный показатель составил 10,9%.

Нами была изучены истории болезни 876 больных раком легкого, обследованных за период 1995-2005 гг. Из них 776 (88,5%) были обследованы в НЦО (Национальный центр онкологии) и в ГОД (Городской онкологический диспансер), остальные 100 (11,41%) - в других диспансерах Азербайджана.

Для исследования использованы данные, взятые из истории болезни больных раком легкого по специально составленному кодификатору. Кодификатор имеет 42 признака с отдельными градациями, что отражает анамнестические, диагностические данные, а также регионарное распределение этих больных по Республике. Данные отражают пол, возраст, национальность, регионарное и поселенческое распределения больных. Кроме того, профессию, семейное положение, наличие вредных привычек, характер питания и наличие у них ХНЗЛ (хронического неспецифического заболевания легких), хронических заболеваний верхних дыхательных путей и туберкулеза легких, локализации опухолевого процесса, клинико-анатомический рост опухоли, методы верификации, стадию опухолевого процесса и т.д.



Диэг.1. Региональное распространение рака легкого по Азербайджанской Республике

Примечание: 1.Самур-Девичинский район (Хачмас, Девичи, Сиязань) – 11 (1,26%); 2.Гонагкендский район (Губа, Гусар, Хызы) – 11 (1,26%); 3.Загатала-кахский район (Балакен, Загатала, Гах, Шеки, Огуз, Гэбала) – 26 (2,98%); 4.Горный Ширван (Исмаиллы, Шемаха, Гобустан) – 7 (0,8%); 5.Гобустан-Апшеронский район (Апшерон, Баку, Сумгаит) – 589 (67,62%); 6.Куринско-межгорная низменность (Газах, Агстафа, Товуз, Шамкир, Евлах, Бэрда, Агдаш, Гекчай, Уджар, Кюрдамир, Гаджигабул, Сабирабад, Саатлы, Сальян, Имишлы, Бейлаган, Зэрдаб, Билясувар, Мингечаур, Физули, Агджабеди, Нефтчала) – 128 (14,69%); 7.Малый Кавказ (Гедабек, Дашкесан, Ханлар, Геранбой, Гянджа, Тертер, Кельбаджар, Агдам, Ходжалы, Ходжавенд, Шуша, Лачин, Губадлы, Зангилан, Джебраил) – 53 (6,0%);

8.Средний Аракс (Седарек, Шарур, Бабек, Шахбуз, Джульфа, Ордубад, Нахчиван) – 6 (0,68%); 9.Ленкоранский район (Астара, Ленкорань, Лерик, Ярдымлы, Масаллы, Джалилабад) – 32 (3,67%); 10. Иностранцы граждане – 8 (0,91%) больных.

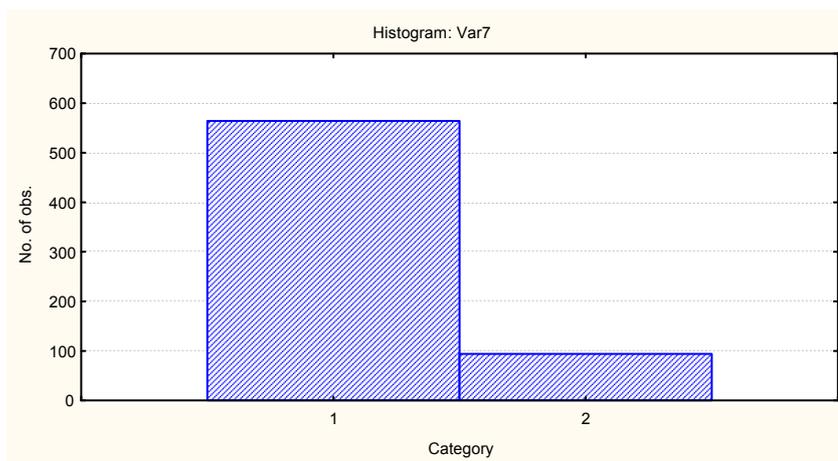
Как видно из диаграммы 1, большинство (67,62%) больных раком легкого были жителями Апшеронского полуострова, городов Баку и Сумгаита.

Анализируя данные по стадиям заболеваемости, следует констатировать, что около 70% первичных больных раком легкого составляют больные с III–IV клиническими формами заболеваемости: 41,55% больных с III стадией и 25,45% - с IV стадией опухолевого процесса. 144 (16,43%) больных не включено в исследование из-за отсутствия стадии опухолевого процесса. Число больных с I стадией составляет всего 1,02% (9 из 876) больных. Все это предполагает, что вопросы первичной профилактики данной нозологической формы в республике остается на довольно низком уровне, хотя определяется определенная тенденция увеличения количества больных с I–II клиническими стадиями (увеличение на 8,1% в 2005 г., по сравнению с 2004 г.)

Ранжируя статистический материал по половому составу, следует отметить о его стабильности, то есть более 80% составляют лица мужского пола.

Таблица 1. Распределение больных раком легкого жителей сел и городов

Поселение	Count	Percent	Cumul %	% of all	Cumulative %
Город	564	85,71429	85,7143	64,38356	64,3836
Село	94	14,28571	100,0000	10,73059	75,1142
Не включены	218	33,13070		24,88584	100,0000
Итого	876				



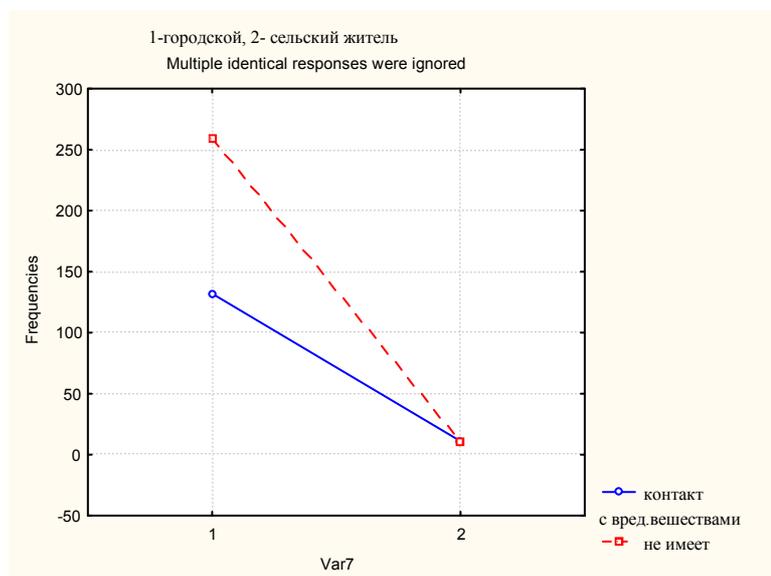
Диаг. 2. Распределение больных раком легкого жителей сел и городов

Из таблицы 1 и диаграммы 2 видно, что 85,71% больных раком легкого были жителями городов Азербайджана и 14,28% сельских местностей.

Таблица 2. Наличие контакта с вредными производственными веществами

Поселение	Отсутствие контакта	Контакт с вред.веществ.	Итого
Город	132	259	391
Село	11	10	21
Итого	143	269	412

Как видно из таблицы 2 и графика 3, значительное количество 259 (62,86%) больных Раком легкого, которые имели контакты с вредными производственными веществами, были городскими жителями.



Диagr. 3. Наличие контакта с вредными производственными веществами

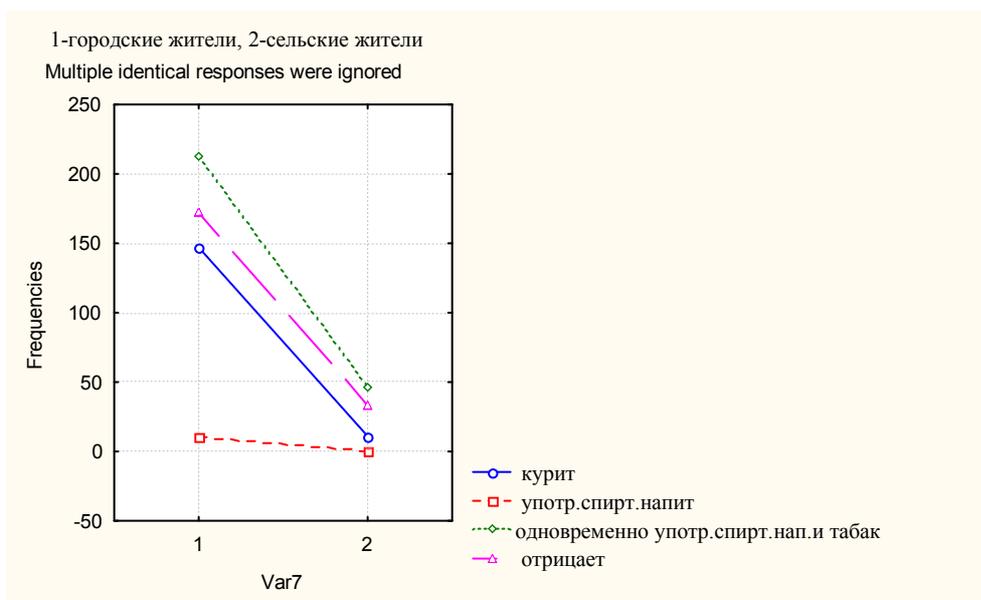
Таблица 3. Зависимость наличия таких вредных привычек, как употребление спиртных напитков и табака, у больных раком легкого жителей сел и городов

	Только Курит	Употребление спиртных напитков	Употребление спиртных. напит. и табака	Отрицает вред. врывы чек.	Итого
Город	147	10	212	172	541
Село	11	0	46	33	90
Итого	158	10	258	205	631

Как видно из таблицы 3 и диаграммы 4, значительное количество больных раком легкого с вредными привычками в анамнезе были жителями городов. Так, среди только курильщиков больных раком легкого городскими жителями были 93,07%(147 из 158), и среди больных употребляющие табака и спиртных напитков 82,17%(212 из 258) человек.

Таблица 4. Наличие ХНЗЛ у больных раком легкого

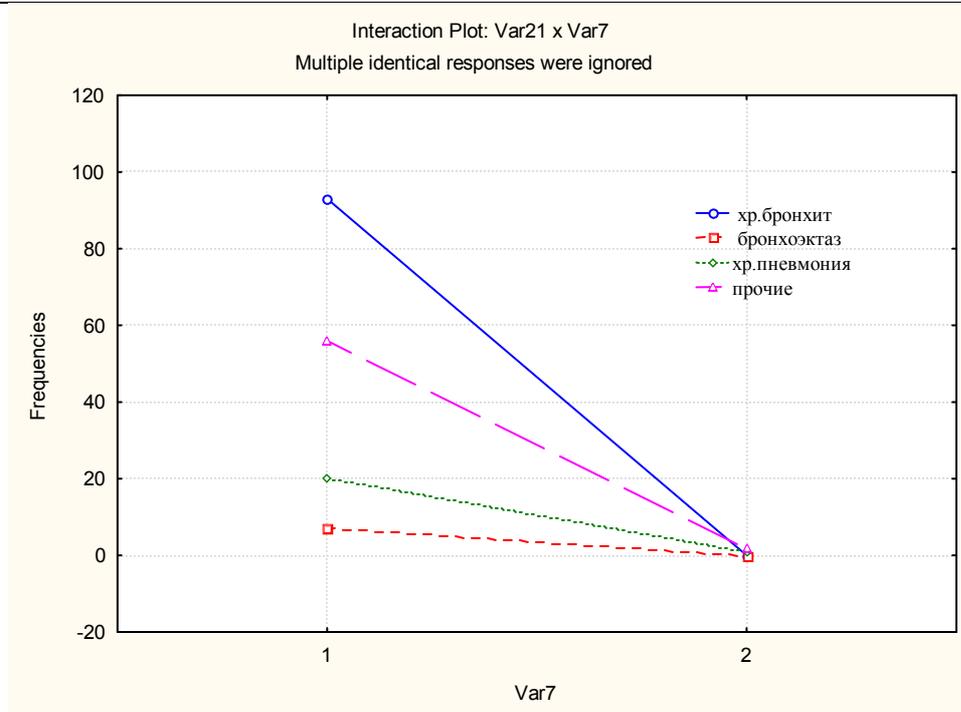
	Хр.бронхит	бронхоэктаз	Хр. пневмония	Прочие(серд-сосуд)	Итого
Город	93	7	20	56	176
Село	0	0	1	2	3
Итого	93	7	21	58	179



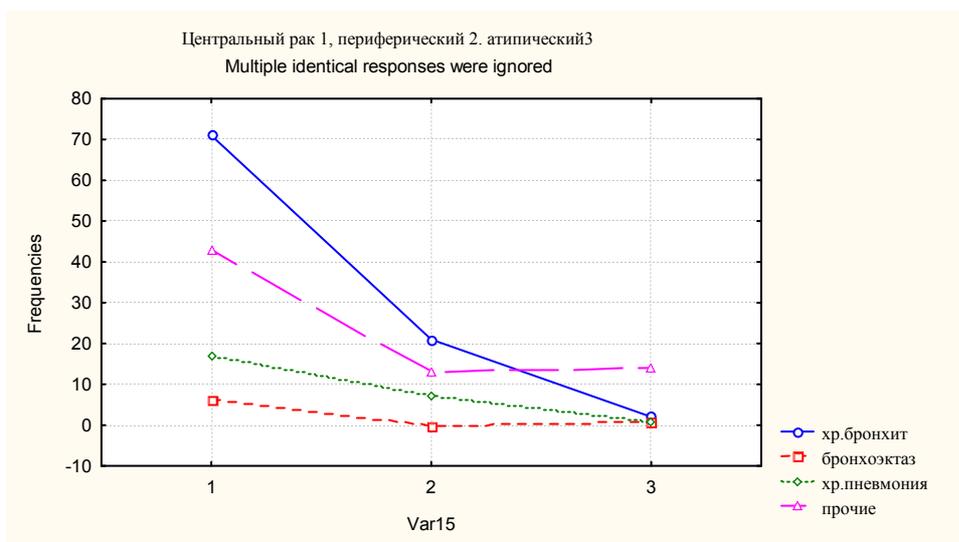
Диаг. 4. Зависимость наличия таких вредных привычек, как употребление спиртных напитков и табака, у больных раком легкого жителей сел и городов

Таблица 5. Наличие ХНЗЛ и клинико-анатомическая форма роста опухоли

Форма роста	центральный	периферический	атипический	Итого
Хр. Бронхит	71	21	2	94
Бронхоэктаз	6	0	1	7
Хр. Пневмония	17	7	1	25
Прочие б.	43	13	14	70
	137	41	18	196



Диаг. 5. Наличие ХНЗЛ у больных раком легкого



Диаг. 6. Клинико-анатомическая форма роста и наличие ХНЗЛ

Среди больных с сопутствующим ХНЗЛ изучили частоту встречаемости отдельных форм клинико-анатомического роста опухоли. При этом, выявлено, что центральный рак часто развивался у тех больных, у которых в анамнезе отмечался хронический диффузный бронхит. Как видно из таблицы 5 и графика 6, среди больных с сопутствующим хроническим бронхитом центральный рак легкого отмечен у 75,53% (71 из 94) больных.

Таким образом, анализ результатов исследований свидетельствуют о том, что только многофакторный подход к проблеме этиологии рака легкого может дать адекватный ответ. Изолированное же изучение влияния какого-либо одного фактора на риск развития рака легкого без учета других известных этиологических факторов может привести к необоснованным и ошибочным выводам.

Таким образом, большинство 589 (67,62%) больных раком легкого были жителями Апшеронского полуострова, городов Баку и Сумгаита.

Около 70% первичных больных раком легкого находилось в III–IV клинической форме: 41,55% - III стадия и 25,45% - с IV стадия опухолевого процесса.

Частота рака легкого выше (62,86%) среди городских жителей, которые имеют производственный контакт с вредными веществами.

Частота рака легкого выше 80% среди городских жителей, имеющих такие вредные привычки, как курение и употребление спиртных напитков.

Значительное количество больных раком легкого 120 (68,18% из 176), которые в анамнезе имели ХНЗЛ (хроническое неспецифические заболевание легких) были жителями городов. У больных раком легкого из сельских местностей ХНЗЛ практически не отмечено.

Центральная клинико-анатомическая форма роста опухоли часты среди больных сопутствующим хроническим бронхитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Солтанов А.А., Марданлы Ф.А. и др. – Азерб. Ж. онкологии и смежных наук, 2003, т.10, №2, с.84-85;
2. Солтанов А.А. и др. – Сб. тр. съезда фтизиатров и пульмонологов Азербайджана, Баку, 11-12 октября 2004 г.;
3. JARC. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans - JARC, Lyon, 1998, v.43;
4. Muir C. - Concourse med., 1996, v.10, №10, p.777-778;
5. JARC. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans - JARC, Lyon, 1982, suppl.4;
6. Luoto J. - Pul. Hlth., Pap., 1983, v.98, №1, p.34-39;
7. International Agency for Research on Cancer. – JARC, Lyon, France, 1986, v.38, 421p.

Summary

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF LUNG CANCER IN AZERBAIJAN

A.Soltanov

In many countries lung cancer is most frequently tumor in men and remains very important medical and socio-ecology problem. In present time, more than million cases of lung cancer are registered per year. There are a lot of factors, that can be a reason of lung cancer, but well-known factor is smoking. In this article author described some epidemiological characteristics of lung cancer, and prevalence of this disease in Azerbaijan Republic. Also in this article are considered influence of some harmful substance, pernicious habits, chronic nonspecific disease of lung on development of lung cancer.

* * *

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ГОРОДЕ БАКУ

А.А.Керимли, Ф.А.Марданлы, Р.С.Зейналов
Национальный центр онкологии, г.Баку

Колоректальный рак (КРР) – одна из наиболее часто встречающихся форм злокачественных новообразований, особенно в экономически развитых странах. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями колоректальный рак по частоте заболеваемости во многих странах мира занимает 3-4 место, экстенсивный показатель которого составляет 13% [4].

Ежегодно в США верифицируется порядка 130.000 первичных больных, а в странах Европы - 190.000 [8].

У 20% первичных больных колоректальным раком уже имеются отдаленные метастазы, а у 50% больных метастазы появляются позже и в дальнейшем приводят к смертельному исходу [13].

Несмотря на успехи медицины, в частности онкологии, за последние 50 лет общая смертность от колоректального рака существенно не снизилась [6]. Однако, существуют два обстоятельства, благодаря которым в перспективе возможны обнадеживающие результаты. Во-первых, смертность от колоректального рака низка, если болезнь выявлена на ранних стадиях. Полагают, что большинство колоректальных опухолей развивается из аденоматозных полипов [10, 12]. Установлено, что время озлокачествления полипов составляет, по меньшей мере, 5 лет, в среднем, от 10 до 15 лет [12]. Смертность от колоректального рака достигает 60%, однако, при раннем выявлении может быть снижена до 20% [7,9].

Во-вторых, имеется нераковый предвестник, ответственный за развитие большинства раковых поражений - неопластические полипы [5,11]. Следовательно, при раннем выявлении аденоматозных полипов и колоректального рака можно добиться хороших результатов в снижении смертности от КРР. При ранней полипэктомии частота колоректального рака уменьшается на 70%, а смертность – на 100% [14]. Следовательно, успех в борьбе с колоректальным раком обусловлен двумя взаимосвязанными мерами: во-первых, ранним выявлением полипов и, во-вторых, их своевременным удалением [2,3]. Раннее выявление возможно лишь посредством массового скрининга популяции с повышенным риском колоректального рака даже при отсутствии каких-либо жалоб и симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта.

В структуре заболеваемости злокачественными заболеваниями колоректальный рак в г.Баку занимает 4 место, экстенсивный показатель которого составляет 8,5%, а интенсивный показатель - 10,5 на 100.000 населения.

Следует отметить, что по г.Баку колоректальный рак среди первичных больных довольно часто встречается у лиц женского пола (59,5%), чем у лиц мужского пола (40,5%).

Расчет интенсивного показателя выявил аналогичную картину у лиц мужского пола против 2,7 на 100 тысяч у лиц женского пола [11,14].

Таблица 1. Распространенность колоректального рака в различных административных районах г.Баку

№	Районы	Общее кол-во первичных больных	Колоректальный рак					
			Абс.ч.	в %	На 100.000 нас.	Кол-во больных, состоящих на учете		
						общее	жен	муж
	г.Баку	2248	190	8,5	10,1	566	195	371
1	Хатаи	282	30	10,6	13,1	62	23	39
2	Ясамальский	295	20	6,8	8,8	72	43	29
3	Сураханы	198	19	9,6	10,9	56	30	26
4	Сабунчу	239	22	9,2	11,1	62	4	58
5	Сабайл	156	19	12,2	24,3	48	26	22
6	Низами	203	25	12,3	14,9	56	17	39
7	Насими	176	10	5,7	5,0	68	19	49
8	Нариманов	126	9	7,1	5,9	50	11	39
9	Карадаг	132	7	5,3	6,9	14	3	11
10	Бинагади	261	18	6,9	8,1	44	19	25
11	Азизбеков	180	11	6,1	9,0	29	-	29

В таблице 1 представлены данные о распространенности колоректального рака в г. Баку. Из общего количества первичных больных злокачественными новообразованиями в городе Баку экстенсивный показатель заболеваемости колоректальным раком составил 8,5%. Наибольшая величина экстенсивного показателя была отмечена в Низаминском районе (12,3%).

Интенсивный показатель заболеваемости, в целом, по г. Баку составил 10,1 на 100 тысяч населения. Высокая величина интенсивного показателя, превышающая более чем в 2 раза общегородской, отмечена в Сабайловском районе, величина которого составила 24,3 на 100 тысяч населения.

Известно, что летальность служит критерием тяжести болезни и определяется как доля случаев данной болезни, закончившихся смертью, среди первично выявленных больных в течение конкретного года. Показатель летальности и общий коэффициент смертности определялся по методике, предложенной ВОЗ [1]. При расчете показателя летальности было установлено (табл.2), что данный показатель для г. Баку составил 34,2%. Ранжирование полученного материала по административным районам города показало, что соответствующий уровню городского показатель летальности был отмечен в Хатаинском, Сабайловском, Низаминском, Карадагском и Азизбековском районах. Наибольший показатель летальности был отмечен в Насиминском районе (60,0%), а наименее низкий - в Ясамальском районе (10,0%).

Таблица 2. Показатели смертности и летальности в различных административных районах г.Баку

№	Районы	Кол-во первичных б-х	Летальность в %	Число смертных случаев	Экстенсивный показатель
	г.Баку	190	34,2	137	7,3
1	Хатаи	30	53,3	44	19,2
2	Ясамал	20	10,0	18	7,9
3	Сураханы	19	26,3	13	7,4
4	Сабунчу	22	22,7	18	9,1
5	Сябайл	19	36,8	10	12,8
6	Низами	25	40,0	16	9,5
7	Нясими	10	60,0	10	5,0
8	Нариманов	9	22,2	5	3,3
9	Карадаг	7	42,6	5	4,9
10	Бинагади	18	22,2	11	5,0
11	Азизбеков	11	45,5	9	7,4

Расчет общего коэффициента смертности (табл.2) позволил установить, что по г. Баку он равен 7,3. наибольшая величина общего коэффициента смертности от колоректального рака была отмечена в Хатаинском районе (19,2), наименьшая – в Наримановском районе (3,3).

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями колоректальный рак занимает 4 место.

Интенсивный показатель заболеваемости колоректальным раком среди первичных больных составил 10,1 на 100.000 населения.

Показатель летальности составил, в целом, по городу Баку 34,2%, а общий коэффициент смертности – 7,3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстрем Й. – Основы эпидемиологии, ВОЗ, 1994; 2. Achkar E., Carey W. – Am. Intern. med., 1988, v.109, p.880-993; 3. Blue M., Sivas M., Achkar E. et al. – Gastroenterology, 1991, v.100, p.564-566; 4. Boyle P., Leon M. – Brit. Med. Bull., 2002, v.64, p.1-25; 5. Cannon-Albright L., Bishop D., Samowitz W. et al. – Am. J. Gastroenterology, 1994, p.89; 6. De Cosse J., Tsioulis G., Jakobson J. Colorectal cancer: Detection, treatment and rehabilitation. CA 1994, p.24-27; 7. Faith R., Winawer S. - Ann Rev. Med., 1983, v.34, p.501-570; 8. Faivre J., Bouvier A., Bonithon K. – Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 2002, v.16, p.187-199; 9. Garfinkel L. - In: Amer. Cancer Society textbook of clinical oncology. Atlanta: ACS, 1991, p.1-6; 10. Hill M., Morson B., Bussey H. – Lancet, 1978, v.1, p.25-27; 11. Morson B. – Cancer, 1974, v.34, p.845-849; 12. Muto T., Bussey H., Morson B. – Cancer, 1975, v.36, p.2251-2270; 13. Vogel J., Sooth E., Ruder C. – Ann.Oncol., 2000, v.11, abstr.193; 14. Wirawer S., Zaubler A., Ho M. et al. – N. Eng. J. Med., 1993, v.329, p.1977-1981.

S u m m a r y

EPIDEMIOLOGY OF COLORECTAL CANCER FOR BAKU CITY

A.Kerimly, F.Mardanly, R.Zeynalov

Prevalence of a colorectal cancer in various administrative districts of Baku is investigated. Factors of extensiveness and intensity are calculated. Administrative districts of Baku with the highest and low parameters of lethality and the common mortality rate coefficient are taped.

* * *

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ МЕЖДУ ФОНОВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Т.В.Мамедова

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Фоновые заболевания шейки матки занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической патологии и представляют собой риск развития предраковых изменений и рака шейки матки, который продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости [4]. Ежегодная заболеваемость раком шейки матки в России составляет 15,1 на 100 тыс. женщин [1]. Доказано, что предрак, а в последующем и рак шейки матки формируются на фоне доброкачественных (неопухолевых) нарушений многослойного плоского эпителия. По данным ВОЗ, переход дисплазии в рак *in situ* длится около 3–8 лет, затем в течение 10–15 лет развивается микроинвазивный рак. Поэтому одним из основных в комплексе профилактических мероприятий по развитию рака шейки матки является своевременное выявление и лечение неопухолевых заболеваний шейки матки.

В настоящее время не установлена единая причина возникновения заболеваний шейки матки. Однако, согласно современным представлениям, возникновению фоновых заболеваний шейки матки способствуют два условия: прикосновение органа с внешней средой, т.е. барьерная (защитная) функция и наличие в органе циклических изменений. Слизистая оболочка шейки матки выполняет функцию защиты и постоянно находится под воздействием внешней среды. В то же время, шейка матки является гормонально-зависимым органом и подвергается физиологическим циклическим изменениям.

Наиболее важную роль в возникновении патологии шейки матки играют экзогенные факторы: вирусная инфекция, травмы, воспаления, химические средства. К эндогенным факторам

относятся: старение организма, гормональные сдвиги, связанные с абортами и заболеваниями эндокринных желез, наследственность, состояние иммунной системы.

Исследования последних лет показали, что слизистая шейки матки довольно часто поражается вирусом папилломы человека (ВПЧ). При неблагоприятных условиях вирус активизируется и наблюдается картина острого или хронического воспаления с развитием эрозии, «розоватых бляшек», множественных мелких папиллом. При раке шейки матки ВПЧ обнаруживается у 95% больных.

Определенную роль в развитии фоновых заболеваний шейки матки играет воспаление. У каждой седьмой женщины рак шейки матки возникает на фоне травмы, хронического воспаления, резкой деформации шейки матки. В основе всех злокачественных опухолей лежит сочетание дегенеративных и регенераторных процессов, вызванных воспалением, дистрофией, травмой и застойными явлениями.

Необходимо учитывать взаимосвязь между микробиоценозом влагалища и состоянием эпителия оболочки шейки матки. Существуют данные о возможности участия в патогенезе фоновых заболеваний и предрака шейки матки хламидий, простейших и неспецифической бактериальной флоры.

Эпидемиологические исследования показали, что при раннем начале половой жизни (до 15 лет) и ранних родах (до 16 лет) предраковые заболевания и рак шейки матки встречаются чаще, чем в общей популяции, т.к. в этом возрасте анатомо-физиологическая неполноценность плоского эпителия эктоцервикса более подвержена травмам, воздействию канцерогенов и коканцерогенов.

Результаты гормональных исследований показывают, что в возникновении фоновых заболеваний и злокачественной трансформации эпителия шейки матки существенное значение имеют нарушения гормонального гомеостаза. Фоновые заболевания и дисплазия в 5-6 раз чаще встречаются у женщин с нарушением менструального цикла (37-72%): ановуляторные циклы, гиперменоррея, метроррагии. У больных с фоновыми процессами раннее менархе (до 12 лет) встречается в 7,4 раза чаще, а при раке шейки матки - в 4,5 раза чаще, чем у здоровых женщин, что указывает на более раннее половое созревание [5].

Возникновение и развитие опухолевых процессов в значительной степени связано также с нарушениями в системе иммунной защиты.

В структуре фоновых процессов шейки матки ведущее место занимают псевдоэрозии (эктопии). Эктопия развивается в условиях нарушения гормонального гомеостаза. При данном заболевании происходит дисфункциональная трансформация эпителия влагалищной порции шейки матки на ограниченном участке, которая заключается в гибели многослойного плоского эпителия (МПЭ) и одновременном возникновении цилиндрического эпителия (ЦЭ) из резервных клеток. Впоследствии, при заживлении эктопии, резервные клетки дифференцируются в сторону плоского эпителия, который вначале бывает незрелым плоским метапластическим, и постепенно созревают до нормального МПЭ - эктопия «заживает».

Несмотря на то, что в диагностике и лечении данной патологии достигнут значительный прогресс, эта проблема окончательно не решена до настоящего времени. По данным Е.Б.Рудавой (2001), частота псевдоэрозий составляет 38,8%. При наличии гинекологических заболеваний этот процент повышается до 49,2%, а у нерожавших женщин до 25 лет - до 52,2-90% [3]. «Врожденные» эрозии выявляются сразу после начала половой жизни (35%). В генезе псевдоэрозий шейки матки наряду с нарушением гормонального баланса, воспалением, травмой существенное значение имеет нарушение местного иммунитета, роль которого в защите от возникновения и прогрессирования рака шейки матки доказана [6]. Согласно концепции местного иммунитета, слизистые оболочки защищают внутреннюю среду организма благодаря кооперации неспецифических механизмов защиты и специфического иммунного барьера. Местный иммунитет шейки матки наряду со специфической деятельностью по обеспечению иммунного "надзора" выполняет морфогенетическую функцию, играя важную роль в процессах физиологической репаративной регенерации, а также опухолевого роста.

Патогномоничных симптомов при этом заболевании не отмечено. Заболевание может быть выявлено на профосмотре. В отдельных случаях (12%) имеют место обильные, гнойвидные бели, межменструальные кровянистые выделения [2].

Морфологически и гистогенетически выделяют три вида эктопий:

1. Стабильная (простая) эктопия гистологически соответствует фазе покоя, отсутствию роста и элементов заживления.

2. Прогрессирующая эктопия. При ней наблюдается рост в глубину новых желез в сочетании с увеличением площади внутриэпителиального поражения шейки матки.

3. Заживающая (эпидермизирующая) эктопия характеризуется перекрытием цервикального и железистого эпителия МПЭ.

Кольпоскопически: участки эктопии в виде скопления сосочков гроздевидной формы, ярко-красного цвета, границы с нормальным эпителием четкие, края фестончатые. При нанесении раствора уксусной кислоты появляется временный отек эпителия, сосочки становятся более рельефными, бледнеют и приобретают стекловидный вид. После окрашивания раствором Люголя выявляется четкая граница полноценного плоского эпителия и цилиндрического. Метапластический эпителий, лишенный способности накапливать гликоген, раствором Люголя не окрашивается. Расширенная кольпоскопия свидетельствует о том, что эктопия является очагом интенсивной пролиферации элементов плоского эпителия. Выявление картин атипического эпителия (тонкая лейкоплакия, плоские поля, простая основа лейкоплакии), связанных с процессами эпидермизации эктопии, указывает на возможность возникновения диспластического процесса и его прогрессирования.

В цитологических препаратах при простой эктопии и на всех этапах перекрытия плоским эпителием выявлялись клетки высокой призматической или кубической формы с эксцентрично или центрально расположенными ядрами. Контуры ядер ровные, хроматин распределен равномерно. Цитоплазма гомогенная или мелкозернистая. Клетки цилиндрического эпителия располагаются в виде скоплений или сосочкообразных структур. Наличие метапластического эпителия указывает на заживающую форму эктопии. Призматический эпителий с признаками пролиферации-увеличение ядра- определяет прогрессирующий тип эктопии.

При гистологическом исследовании простой эктопии на поверхности клеток выявляются множественные выросты соединительной ткани в виде сосочков, покрытых ровным слоем цервикального, железистого эпителия. В строме отмечаются немногочисленные скопления лимфогистиоцитарных элементов. При прогрессирующей эктопии под цилиндрическим эпителием появляются резервные клетки, которые пролиферируют, образуют пласты и дифференцируются в сторону железистого эпителия. В подлежащей строме обнаруживаются лимфогистиоцитарные инфильтраты. Заживающая эктопия – фаза обратного развития процесса (МПЭ подрастает под цилиндрический, который гибнет, образуется метапластический эпителий, постепенно превращающийся в зрелый МПЭ).

Воспалительные процессы в области слизистой оболочки влажной части (экзоцервицит) и цервикального канала (эндоцервицит) обнаруживаются у 15-20% обследуемых больных [4]. Клиническими симптомами являются обильные слизистые и гнойные выделения, зуд, реже - тупые боли внизу живота.

Кольпоцервикоскопические тесты при воспалительных процессах, прежде всего, характеризуются выраженной гиперемией слизистой оболочки, отека с возвышениями, появление которых обусловлено сосочками подлежащей соединительной ткани и лимфатическими фолликулами. Сосуды местами точечные или древовидные, иногда неправильной формы, под действием уксусной кислоты резко суживаются и на некоторое время перестают определяться. Эта проба является дифференциально диагностической, так как неправильной формы сосуды, характерные для злокачественного процесса, отличаются от сосудов воспалительного характера лишь тем, что не реагируют на уксусную кислоту. В зависимости от формы сосудов и характера их расположения цервициты или, как их чаще называют в клинической практике - кольпиты, принято разделять на очаговые и диффузные.

Очаговый кольпит (цервицит) клинически проявляется в виде разрозненных красных или желтоватых точек или небольших пятен. При кольпоцервикоскопии внутри пятен определяется несколько выпуклых мелких зон (возвышающиеся лимфатические фолликулы подлежащей соединительной ткани), вокруг которых радиарно расположены сосуды, активно реагирующие на уксусную кислоту. Реакция Шиллера - неравномерно пятнистая с круглыми люгольотрицательными точками в зоне возвышающихся фолликулов. Диффузный кольпит характеризуется рас-

пространением перечисленных выше на большую часть слизистой оболочки матки и влагалища. Что касается этиологии воспаления, то её необходимо определять бактериологическими методами исследования. Методом кольпоцервикоскопии можно лишь поставить предположительный диагноз на основании ряда косвенных признаков. Так, при трихомонадных кольпитах во влагалищном содержимом зеленоватого цвета чётко определяются включения пузырьков газа (крупных при остром процессе и очень мелких - при хроническом). При гонококковом кольпите на фоне описанных общих признаков воспаления обнаруживаются острые кондиломы, бородавчатые образования стенок влагалища. При кольпите туберкулёзного характера - плоские изъязвления с ровным дном и валикообразными краями. Однако, эти признаки не являются специфичными.

Оценивая характер эпителиальных изменений при воспалении, необходимо помнить о возможности возникновения его на фоне как доброкачественных, так и предраковых и злокачественных процессов. В таких случаях, кроме признаков воспаления, кольпоскопически определяются соответствующие эндоскопические тесты.

При остром банальном цервиците в цитологических препаратах наряду с эпителиальными клетками имеется значительное количество нейтрофильных гранулоцитов. При хроническом кольпите и цервиците, особенно трихомонадном, цитограммам свойственны признаки выраженной дисплазии, которую следует дифференцировать от рака. Распознаванию процесса помогает грязный фон мазка и обнаружение трихомонад. Трихомонады имеют овальную или грушевидную, реже округлую форму, эксцентрично расположенное небольшое ядро, люминесцирующее зелёным, светло-жёлтым светом, цитоплазма - красным светом. Размеры трихомонад меньше величины клеток базального эпителия, но крупнее размеров гранулоцитов.

При посттравматических изменениях шейки матки, в частности при эктропионе, в цитологических мазках, приготовленных из таких участков слизистой оболочки, видны неизменённые клетки сквамозного и призматического эпителия.

В гистологических препаратах при хроническом воспалении в строме обнаруживается лимфоцитарная инфильтрация с примесью плазматических клеток, эозинофильных гранулоцитов и тканевых базофилов (тучных клеток); клетки базального и парабазального типов покровного сквамозного эпителия, нередко, гиперплазированы, иногда дистрофически изменены или находятся в состоянии некробиоза с последующим отторжением. Исходом воспалительного процесса может быть как образование эрозии, так и развитие грануляционной ткани с её созреванием и регенерацией поверхностного эпителия. При туберкулёзе половых органов наблюдается специфическая картина туберкулёзного процесса, в частности, образование бугорков.

Истинная эрозия - дефект покровного эпителия, диагностируется у 8-10% больных патологией шейки матки. Кольпоцервикоскопически различают посттравматические и воспалительные эрозии - ярко-красные пятна с чёткими, местами «завернутыми» краями эпителия на фоне неизменённой слизистой оболочки. Такие истинные эрозии посттравматического характера обусловлены чаще всего гинекологической манипуляцией.

Истинная эрозия может быть обнаружена на влагалищной части и в цервикальном канале на фоне описанной выше картины воспаления. Истинные эрозии воспалительного и травматического характера отличаются окружающим фоном. Дно эрозии воспалительного характера менее яркое, иногда тесно-красное, коричневого цвета, имеет зернистый рельеф вследствие отёка и изъязвления глубоких слоев слизистой оболочки; выявляются сгустки фибрина, грануляционная ткань, признаки некроза. Края обычно нечёткие, «размытые» в отличие от эрозии травматического происхождения, имеющей, как правило, чёткие границы. Истинные эрозии могут возникать на фоне атрофии слизистой оболочки. В таких случаях окружающий эпителий истончён, ярко-розового цвета, с кровоизлияниями. Цитограмма характеризуется наличием нейтрофильных гранулоцитов, эритроцитов, макрофагов и клеток сквамозного эпителия различных слоев. При гистологическом исследовании обнаруживается дефект в покровном эпителии, а в подлежащей соединительной ткани — гиперемия и лимфоплазмочитарная инфильтрация стромы, иногда - грануляционная ткань или склеротические тяжи, в дальнейшем происходит эпителизация поверхности дефекта.

К доброкачественным патологическим процессам относится также истинная эрозия на фоне эктопии призматического эпителия и доброкачественной зоны трансформации. Истинную эрозию мы наблюдали и на фоне эпителиальной дисплазии и рака.

Сопоставляя наблюдения, мы убедились в том, что основной признак эрозий разного типа состоит не в характеристике дефекта, а в особенностях фона, на котором он образовался. Истинную эрозию можно относить к доброкачественной патологии лишь тогда, когда дефект определяется на фоне неизменённого многослойного сквамозного или призматического эпителия, а также в области доброкачественной зоны трансформации, экзо- и эндоцервицита.

Проба с уксусной кислотой при всех истинных эрозиях мало изменяет кольпоцервикоскопическую картину. Лишь становится несколько менее ярким дно эрозии за счёт реакции сосудов соединительной ткани (сосуды фона, на котором возникла эрозия, реагируют на уксусную кислоту выраженным сужением при воспалении и почти не изменяются при атрофии). Проба Шиллера при истинной эрозии остаётся отрицательной в области дефекта эпителиального покрова, в отличие от окружающего эпителия, реакция которого зависит от его состояния.

У отдельных больных методом световой кольпоцервикоскопии с применением указанных выше проб не удастся отличить истинную эрозию от очаговой атрофии слизистой оболочки. Тогда применяют пробу с 2%-ным раствором азотнокислого серебра. Очаг истинной эрозии покрывается черным струпом, а очаг атрофии не изменяется. Данную пробу следует применять с дифференциально-диагностической целью при так называемых эритроплакиях - красных пятнах, оценка которых затруднена при кольпоскопии. Комплексная диагностика позволяет «расшифровать» все красные пятна и отказаться от кольпоскопического диагноза «эритроплакия». Употребление этого термина, как и термина «ложная эрозия», допустимо лишь в предварительном клиническом диагнозе, до применения кольпоцервикоскопии.

В процессе обследования и лечения больных иногда травмируется слизистая оболочка шейки матки, в результате чего создаются условия для имплантации эндометриальных клеток. Последние пролиферируют, образуя очаги субэпителиального эндометриоза.

Наиболее характерные клинические признаки эндометриоза шейки матки - скудные кровянистые выделения до и после менструации.

Кольпоскопически, при этом, обнаруживаются тёмно-красные или синюшные (в зависимости от фазы менструального цикла) ограниченные, несколько возвышающиеся образования различной формы и величины, располагающиеся на различном фоне. Иногда это ретенционные кисты с геморрагическим содержимым, поверхность их гладкая. Целостность поверхности нарушается в лютеиновой фазе менструального цикла, что обуславливает тёмные кровянистые выделения из очага эндометриоза перед менструацией. В предменструальную фазу в цитологических препаратах, помимо сквамозного, выявляется железистый эпителий эндометрия. При гистологическом исследовании в иссечённых участках выявляются типичные железистые структуры эндометрия, кровоизлияния и мелкоклеточная инфильтрация окружающей соединительной ткани.

У некоторых больных результатом травмы являются субэпителиальные кровоизлияния, которые клинически трудно отличить от эндометриоза. Кольпоскопически кровоизлияния отличаются от эндометриоза ярко красным цветом и тем, что они не выступают выше поверхности окружающего эпителия, а в лютеиновой фазе не происходит нарушения целостности и покровного эпителия с характерной тёмно-коричневой «мазнёй». В цитологических препаратах наряду с нейтрофильными гранулоцитами, сквамозным эпителием выявляется призматический эпителий, макрофаги. Гистологически обнаруживаются кровоизлияния в строме, лимфолейкоцитарная инфильтрация, сохранённый покровный многослойный плоский эпителий.

Таким образом, анализ научных исследований указывает на полиэтиологический подход к изучению фоновых заболеваний шейки матки. Использование научных данных, фактов, а также комплексное использование клинических, цитологических, кольпоскопических и гистологических методов в повседневной практической работе клинициста имеет важное значение в выявлении и своевременном адекватном лечении фоновых заболеваний шейки матки, что, безусловно, является реальной профилактикой рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егорова В.Н., Смирнов М.Н. Terra medica, 1999, №2, с.15; 2. Заболевания шейки матки (клинические лекции) / Под ред. В.Н.Прилепской. М.: Медпресс, 1997, 87с.; 3. Никифоровский Н.К., Иванова А.А., Игнатова Н.В. и др. - Гинекология, 2001, т.3, №6, с.224-227; 4. Новикова Е.Г. - В кн.: Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. М.: МедПресс, 1999, с.153-159; 5. Практическая гинекология /Под ред. В.И.Кулакова и В.Н.Прилепской. М.: МедПресс,

S u m m a r y

CLINICAL-MORPHOLOGICAL PARALLELS BETWEEN THE BACKGROUND DISEASES AND CARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX

T.Mamedova

The background diseases of the uterine cervix hold one of the leading positions in the structure of gynaecological pathology. Analyses of scientific researches indicates to the polyaetiological approach to the researching of the background diseases of the uterine cervix. Applying of scientific data, facts and the complex applying of clinical, cytological, colposcopic and histological methods in the daily practical work of clinicist has the main importance in finding out and in time in curement of the background diseases of the uterine cervix, which is really services for cancer profilactics.

* * *

BÖYRƏK ŞİŞLƏRİNDƏ ÜZVSAXLAYICI CƏRRAHİ ƏMƏLİYATLAR

S.B.İmamverdiyev, R.T.Hüseynzadə, P.N.Nağıyev
Azərbaycan tibb universiteti, Bakı ş.

1994-2006-cı illərdə müşahidəmizdə olan 150 xəstədən 17 şişin ilkin TNM mərhələsindən asılı olaraq üzvsaxlayıcı əməliyyat tətbiq edilmişdir. Cinsə görə bölgüyə gəldikdə, 11 kişi və 6 qadın xəstə olmuşdur. Xəstələrin yaş üzrə bölgüsünə gəldikdə 35-77 arasında olmuşdur.

Xəstələrdə əsas kliniki simptomlar ağrı (küt və kəskin) və yanaşı gədən kliniki simptom dizuriya şəklində təzahür etmişdir. Belə ki, kliniki simptomların təsvirinə gəldikdə, 11 xəstədə ağrı (9 - küt, 2 - kəskin), 4 xəstədə dizuriya simptomu olmuşdur. Kliniki müşahidəyə daxil olan heç bir xəstədə klassik triada simptomokompleksi olmamışdır. 17 xəstədən yalnız 1 assimptomatik vəziyyət qeyd alınmış: xəstə təsadüfi müayinədə böyrək şişinin olması haqda ilkin informasiyanı almışdır.

Qanda Hb-nin miqdarı: 1 xəstədə 70-80 q/l (1 dərəcə anemiya), 4 - 90-110 q/l (2 dərəcə anemiya), 12 - >120 (normal göstərici) olmuşdur. Qeyd etməliyik ki, 1 xəstədə əməliyyat öncə və əməliyyatdan sonra dəmir preparatlarından hər hansı biri (1 dərəcə anemiyası olan xəstə) təyin edilmiş və bu xəstədə eyni zamanda əməliyyat öncə, əməliyyatın gedişində və əməliyyatdan sonra 250,0 uyğun qan infuziyası icra edilmişdir. 2 dərəcəli anemiyası olan xəstələrdə isə əməliyyat öncə və əməliyyatdan sonra da daxil olmaqla 10-15 gün ərzində anemiya əleyhinə dəmir preparatlarından hər hansı biri təyin edilmiş və bu xəstələrdə eyni zamanda əməliyyatın gedişində 250,0 uyğun qan infuziyası icra edilmişdir.

Öyrənilmişdir ki, xəstələrin qanında kreatinin səviyyəsinin araşdırılmasının əməliyyatın aparılma imkanlarına və əməliyyatdan sonrakı dövrün izlənilməsində mühüm əhəmiyyəti vardır. Əməliyyat öncə qanda kreatinin səviyyəsinin təsvir edilmiş nəticələrinə diqqət yetirsək, görürük ki, bütün hallarda <120 mkmol/l olaraq müəyyən edilmişdir. Əldə edilmiş bu laborator nəticə üzvsaxlayıcı əməliyyatın tətbiq edilməsinə şərait yaradan yardımçı amil olaraq öz təsirini göstərmişdir.

Qanda EÇS-nin insan orqanizmin istənilən yad amilə qarşı cavab reaksiyası olduğunu diqqət önünə alaraq, bu istiqamətdə tədqiqat işinin bir predmeti olaraq laborator müşahidə aparılmışdır. Belə ki, böyrək şişinə insan orqanizminin bütün qoruyucu sistemi bir patoloji yad amil olaraq reaksiya verir və bu baxımdan EÇS tərəfindən də müəyyən səviyyədə dəyişikliklər özünü biruzə verir. Tədqiqat qrupuna daxil olan xəstələr arasında əməliyyat öncə dövr ərzində qanda EÇS-nin tədqiqi nəticələri aşağıdakı kimi təsvir edilmişdir:

a) kişi - 2 xəstədə <10 mm/saat, 4 xəstədə - 10-29 mm/saat, 3 xəstədə - 30-49 mm/saat, 2 xəstədə - >50 mm/saat; b) qadın - 1 xəstədə <15 mm/saat, 2 xəstədə - 15-29 mm/saat, 2 xəstədə - 30-49 mm/saat, 1 xəstədə - >50 mm/saat.

Üzvsaxlayıcı cərrahi əməliyyat keçirmiş xəstələrdə əməliyyat öncə tətbiq edilmiş instrumental müayinələr əsasında böyrəklər üzrə şişin lokalizasiyası dəqiq təsvir edilmiş və bu aşağıdakı cədvəldə göstərilmişdir.

Cədvəl. Böyrəklər üzrə şişin lokalizasiyasının təsviri

Böyrəklər	Böyrəklərin qütb və tərəfləri				Cəmi
	Yuxarı qütb	Orta seqment	Aşağı qütb	Lateral kənar	
	say	say	say	say	
Sağ	3	1	2	1	7
Sol	2	2	4	2	10
Cəmi	5	3	6	3	17

Cədvəldən göründüyü kimi, şiş kütləsi daha çox sol böyrək üzrə qeydə alınmışdır. Şişin hər bir böyrəyin qütbləri üzrə lokalizasiya səviyyəsinə gəldikdə, sol böyrək üzrə şiş kütləsi daha çox aşağı qütb səviyyəsində inkişaf etmişdir. Sağ böyrəkdə şiş kütləsinin lokalizasiyasına gəldikdə isə yuxarı qütb üstünlük təşkil edir. Ümumiyyətlə, hər iki böyrək üzrə şiş kütləsinin inkişaf lokalizasiyası daha çox aşağı qütbə müşahidə olunmuşdur. Buradan aydın olur ki, üzvsaxlayıcı əməliyyat tətbiq edilmiş xəstələrin böyük qisminə şiş kütləsinin böyrəyin aşağı və yuxarı qütblər üzrə lokalizasiya üstünlük təşkil edir.

Tədqiqat materialında TNM təsnifatı Beynəlxalq Şişlə Mübarizə mərkəzinin böyrək adenokarsinoması üzrə işləyib hazırladıqları 2002-ci il yeni TNM təsnifatı əsasında tərtib edilmişdir:

- T_{1a} – (1 – 4 sm) 6 xəstə; T_{1b} – (4 – 7 sm) 10 xəstə.

Qeyd etməliyik ki, digər 1 xəstədə əməliyyat öncə tətbiq edilən instrumental radioloji muayinə (KT) əsasında öncədən xoşxassəli böyrək şişi ola bilməsi haqda fikir irəli sürülmüşdür. Şiş kütləsi tam ekzofit inkişaf quruluşuna malik olmuşdur. Beləliklə, şiş kütləsinin xoşxassəli ola bilməsi fikri və onun tam ekzofit inkişaf səviyyəsi üzvsaxlayıcı əməliyyata texniki imkanları tam artırmışdır və, bu baxımdan da, xəstədə üzvsaxlayıcı əməliyyat tətbiq edilmişdir.

T_{1a} inkişaf mərhələli böyrək şişi qrupuna daxil olan xəstələrdə şişin ölçü səviyyəsi üzvsaxlayıcı əməliyyatın tətbiqinə zəruri göstərişlərdən biri olmuşdur. Belə ki, hər bir halda kontrateral böyrəyin morfofunksional vəziyyətinin öyrənilməsi, şiş olan böyrəyin ekskretor fəaliyyətinin vəziyyəti, şişin kasa-ləyən seqmentinə münasibəti, şişin exogenliyi və strukturu haqda ilkin informasiyanın tədqiqi, şişin lokalizasiya mövqeyinin araşdırılması və s. əsas tədqiqat obyektini kimi qəbul edilmişdir. Bundan əlavə, şiş kütləsinin multifokallılıq riski də göz önünə alınmışdır. Ancaq aparılan instrumental müayinələrdə (USM və yaxud KT) heç bir halda şiş kütləsinin multifokallılıq ehtimalı təsdiqlənməmişdir. Məhz yuxarıda sadalanan xüsusiyyətləri nəzərə alaraq, böyrək şişinə görə bu qrup xəstələrdə üzvsaxlayıcı əməliyyatın tətbiqinə zəruri göstəriş yaranmışdır.

T_{1a} mərhələsinə uyğun olaraq, öyrənilən bütün şiş hadisələrində şiş kütləsi solitar inkişafa malik olub, böyrək parenximası üzrə lokalizasiya tipindədir, instrumental olaraq şiş kütləsinin böyrək kapsulasına intim sirayəti təsdiqlənməyibdir. Eyni zamanda, şiş kütləsinin bu göstəriciləri də üzvsaxlayıcı əməliyyatın tətbiqinə geniş imkanlar açmışdır.

T_{1a} inkişaf tipinə daxil olan və üzvsaxlayıcı əməliyyat keçirmiş xəstələrin hər birinə əməliyyat öncə USM, Ekskretor uroqrafiya və KT müayinələri tətbiq edilmişdir. Hər bir halda USM də şiş kütləsinin dəqiq ölçüləri təsvir edilmişdir. Eyni zamanda 4 xəstədə şiş kütləsi hiperexogen, 2 xəstədə isə -hipoexogen olaraq vizualizasiya olunmuşdur.

T_{1b} inkişaf mərhələsi kimi qiymətləndirilmiş böyrək şişi hadisələrinin hər birində də şiş kütləsi parenxima üzrə lokalizasiya xüsusiyyətində solitar inkişaf tipinə malik olub, instrumental olaraq şiş kütləsinin böyrək ətrafı piy toxumasına intim sirayəti təsdiqlənməyibdir. Eyni zamanda, şiş kütləsinin böyrəyin kasa-ləyən sisteminə münasibəti çox mülayim olmuş, böyrəyin ekskretor fəaliyyətinə maneçilik törətməmiş, böyrəyin sağlam toxumasına morfofunksional zədələyici təsiri tapılmamışdır.

T_{1b} inkişaf tipinə daxil olan və üzvsaxlayıcı əməliyyat keçirmiş xəstələrin hər birinə əməliyyat öncə USM, Ekskretor uroqrafiya və KT müayinələri tətbiq edilmiş və həmçinin xəstələrin birində MRT müayinəsi tətbiq olunmuşdur. Instrumental radioloji müayinələrdə (USM və KT) alınan nəticələrə differensial yanaşdıqda, elə bir ciddi fərq meydana çıxmamışdır. Həmçinin bu qrupa daxil olan xəstələrdən 7 şiş kütləsi hiperexogen, 3 xəstədə isə -hipoexogen olaraq vizualizasiya olunmuşdur.

Böyrək şişinə görə əməliyyat öncə olaraq orqansaxlayıcı cərrahi əməliyyatın planlaşdırılması xüsusilə kompüter tomoqrafiya və yaxud angioqrafiyanın nəticələrindən çox asılıdır. Burada xüsusi olaraq şişin lokalizasiyası və ölçüsü, şişin kasa-ləyən sisteminə damar ayaqcığına münasibəti əsas götürülməlidir. Müasir dövrdə artıq bu sahədə elə bir çətinlik yaranmır. Belə ki, kompüter tomoqrafiya

və maqnit rezonans tomoqrafiya müayinələri vasitəsi ilə bu məsələlər asanlıqla öz dolğun təsvirini tapır [3].

Böyrək şişlərinə görə üzvsaxlayıcı əməliyyat tipinin təyinin məsələsinin araşdırılması mühüm kliniki və diaqnostik tədqiqatın aparılmasını tələb edir və özünə məxsus göstərişlərə malikdir.

Böyrəyin şişləri zamanı rezeksiya üçün mütləq göstərişlər aşağıdakılardır: böyrəyin xoşxassəli şişi, anatomik və ya funksional yeganə böyrəyin bədxassəli şişi, hər iki böyrəyin şişlə zədələnməsi, T₁ mərhələsi üzrə və kontrateral böyrəyi sağlam olan böyrək şişlərində.

Böyrək şişinə görə orqansaxlayıcı əməliyyata əsas göstərişlər: bilateral böyrək şişi və yeganə böyrəyin şişi. Eyni zamanda, unilateral böyrəyin şişi və kontrateral böyrək funksional qeyri qənaətbəxş olan hallarda (digər kontrateral böyrəyin daş xəstəliyinə meyilliyi, şəkərli diabet, xroniki pielonefrit, nefroskleroz) orqansaxlayıcı əməliyyata müraciət olunmalıdır. Praktiki olaraq 3-5 sm ölçüsü civarında olan böyrək şişlərində orqansaxlayıcı cərrahi əməliyyatın tətbiqinə üstünlük verilir [4].

Mərkəzi lokalizasiyalı böyrək şişləri üçün orqansaxlayıcı cərrahi əməliyyatın tətbiqi standart göstəriş hesab edilmir. Bu istiqamətdə əməliyyatın uğurlu nəticəsi xüsusilə extraperitoneal kəsiklə daha keyfiyyətli olur. Mümkün olan hallarda böyrək ətraf piy toxumasından tam ayrılmalıdır. Şişin dəqiq lokalizasiyası və multifokallığı haqda informasiya intraoperativ ultrasəs müayinədə öz təsdiqini tapır. Böyrək arteriyası sıxılıandan sonra venadaxili furosemid tətbiq etməli və böyrək üzərinə müvəqqəti olaraq ərimiş buz parçası qoymalı. Qansız qalmış orqan ehtiyatla palpasiya edilə bilər [5].

Böyrək şişinə görə üzvsaxlayıcı əməliyyatın düzgün icrası məsələsinin təşkili bir neçə əsas məqamdan asılıdır: cərrahi kəsik xəttinin düzgün seçilməsi, üzvsaxlayıcı əməliyyat növünün göstərişə uyğun dəqiq icrası və etibarlı hemostazın təşkili.

Üzvsaxlayıcı əməliyyatın hər birini icra etməkdən əvvəl ilk öncə biz cərrahi kəsik sahəsinin növünün dəqiq seçilməsi məsələsini həll etməyi bir məqsəd olaraq araşdırmışıq. Kliniki müşahidəmizə daxil olan hər bir xəstədə ekstrapertoneal kəsikdən istifadə etmişik. Belə ki, düşünürük ki, bu kəsiklə böyrəyin rezeksiya olunacaq hissəsini və yaxud enukleasiya olunacaq şiş kütləsini daha dolğun görmək və bununla da onkoloji prinsiplərə daha dəqiq əməl etmək imkanına malik oluruq.

T_{1a}N₀M₀ qrupunda olan xəstələrdə şiş kütləsinin ölçüsünün kiçik olmasını və metastatik problemin olmadığını nəzərə alaraq, əlverişli mobilizasiya və üzvsaxlayıcı əməliyyatın tətbiqi üçün ən əlverişli şərait kimi ekstrapertoneal yolla cərrahi müdaxiləyə üstünlük verilmişdir.

Eyni zamanda, T_{1b}N₀M₀ inkişaf mərhələsinə uyğun olan böyrək şişi hadisələrində də oxşar məqamlar ortaya çıxmışdır.

Digər bir böyrək şişi hadisəsində şişin ölçüsünün böyük olmasına baxmayaraq (>7 sm), şiş kütləsinin inkişaf xüsusiyyəti ekzofit olaraq dəyərləndirilmiş, şiş kütləsinin böyrək parenximasından inkişaf etdiyi və aydın şəkildə kapsulyasiya olunduğu təsdiqlənmiş, paranefral piy toxumasına intim sırayəti aşkar edilməmiş və, xüsusilə demək lazımdır ki, şiş kütləsinin xoşxassəli ola bilmə ehtimalı diqqət önünə alınmışdır. Eyni zamanda, tətbiq edilən ekskretor uroqrafiya müayinəsində şiş olan böyrəkdə ekskretor fəaliyyət qənaətbəxş olaraq qiymətləndirilmiş və kontrateral böyrək tam sağlam olmuşdur. Bütün bu göstərilən aydın məqamları nəzərə alaraq, ekstrapertoneal yolla cərrahi seçimə üstünlük verilmişdir.

Digər bir mühüm məqam üzvsaxlayıcı əməliyyat zamanı rezeksiyanın növünün təyini məsələsidir. Klinik müşahidəmizdə olan xəstələrdən böyrəyin şişinə görə böyrəyin hissəvi rezeksiyası icra edilmiş xəstələrdən 8 pазvəri (5 - boylama, 3 - köndələn), 5 xəstədə müstəvi kəsik növündən istifadə edilmişdir.

Böyrək şişi hadisələrində enukleasiya kiçik ölçülü, ekzofit və yaxud parenxima daxili hissəvi şişlərdə, hissəvi böyrək rezeksiyası isə - qismən böyük ölçülü şişlərdə və qismən total intraparenximal şişlər üçün nəzərdə tutulur.

Böyrək şişinə görə üzvsaxlayıcı əməliyyat keçirmiş xəstələr iki mühüm qrupda cəmlənmişdir: sağlam toxuma sərhəddi səviyyəsindən böyrək şişinin rezeksiyası və böyrək şişinin enukleasiyası. Eyni zamanda, hər bir qrupda da özünəməxsus göstərişlər və texniki imkanlar ciddi nəzərə alınmışdır.

Böyrək şişinə görə rezeksiya əməliyyatı ən çox aşağı qütb üzrə (5 xəstə) həyata keçirilmiş və sonrakı yerləri isə - yuxarı qütb (3 xəstə) və orta seqmenti (3 xəstə) tutur. Lateral kənar üzrə isə ən az klinik müşahidə olmuşdur (2 xəstə). Şübhəsiz ki, şişin böyrəyin kənarı qütbləri üzrə lokalizasiya olunması, onun rezeksiya oluna bilmə imkanlarını daha da artırmış olur. Eyni zamanda, şişin böyrəklər üzrə lokalizasiya səviyyəsinə gəldikdə isə, burada sol böyrək öz üstünlüyünü aşkar göstərməkdə

dir. Belə ki, rezeksiya əməliyyatı icra edilmiş 13 xəstədən 8 şiş kütləsi sol böyrək üzrə lokalizasiya olunmuşdur.

Üzvsaxlayıcı əməliyyat keçirmiş xəstələrdə qan itkisi orta hesabla 200-250 ml olmuşdur.

Üzvsaxlayıcı əməliyyat keçirmiş xəstələrdə əməliyyatın davam etmə müddəti orta hesabla 2-2,5 saat olmuşdur.

Enukleasiya əməliyyatlarını ümumiyyətlə götürsək, ən çox böyrəyin yuxarı qütbü lokalizasiyası üzrə olmuşdur (2 xəstədə), sonrakı yerləri isə - aşağı qütb (1 xəstə) və lateral kənar (1 xəstə) üzrə şiş lokalizasiyaları tutur. Mühüm bir məqama diqqət yetirsək, enukleasiya əməliyyatı icra edilmiş xəstələrdə şişin ölçüləri, digərləri ilə müqayisədə, daha kiçik olmuşdur. Orta seqment üzrə şiş kütləsində enukleasiya etmə imkanlarının texniki cəhətdən böyük çətinliklər yarada biləcəyi düşünüldüyündən bu məsələyə üstünlük verilməmişdir. Eyni zamanda, aşkar edilmişdir ki, enukleasiya edilmiş xəstələrdə şişin böyrəklər üzrə müşahidə olunma səviyyəsi eyni olmuşdur. Belə ki, şiş kütləsinin sağ böyrək üzrə 2 və sol böyrək üzrə 2 müşahidə səviyyəsi qeydə alınmışdır.

Üzvsaxlayıcı cərrahi əməliyyat icra edilmiş və patohistoloji olaraq bədxassəli şiş kimi verifikasiya edilmiş şiş qrupuna daxil olan xəstələr aşağıdakı kimi özünə uyğun bölgü üzrə təsnif edilmişdir:

- a) açıq hüceyrəli: 35-44 yaş üzrə – 5 (5 kişi) xəstə; 45-54 yaş üzrə – 4 (3 kişi, 1 qadın) xəstə
- b) xromofil: 45-54 yaş üzrə – 3 (2 kişi, 1 qadın) xəstə.

Üzvsaxlayıcı cərrahi əməliyyat icra edilmiş və patohistoloji olaraq xoşxassəli şiş kimi verifikasiya edilmiş şiş qrupuna daxil olan xəstələr aşağıdakı kimi özünə uyğun bölgü üzrə təsnif edilmişdir:

- a) adenoma: 35-44 yaş üzrə – 2 (1 kişi, 1 qadın) xəstə
- b) angiomiolipoma: 30-49 yaş üzrə – 2 (2 qadın) xəstə
- c) angioleyomioma: 15-29 yaş üzrə – 1 (1 qadın) xəstə

2002-ci il Beynəlxalq pTNM sisteminə görə, üzvsaxlayıcı əməliyyatından sonrakı patohistoloji müayinənin cavabı əsasında xəstələrin qruplaşdırılması:

- a) pT_{1a}N₀M₀ – 3 xəstə
- b) pT_{1b}N₀M₀ – 9 xəstə.

Alınan nəticədən məlum olur ki, böyrəyin şişinə görə üzvsaxlayıcı cərrahi əməliyyatı ən çox pT_{1b}N₀M₀ inliqas mərhələsi üzrə (9 xəstə) icra edilmişdir.

Butler və əməkdaşlarının kliniki təcrübələrində göstərilir ki, orqansaxlayıcı və radikal nefrektomiya əməliyyatları (< 4 sm şişlər üçün) tətbiq edilmiş xəstələrdə 4-illik kliniki müşahidə dövründə şişdən sərbəst yaşama müddəti uyğun olaraq 100% və 97% olmuşdur [2].

Klinik müşahidəmizdə olan və üzvsaxlayıcı cərrahi əməliyyat icra edilmiş bir xəstənin xəstəlik tarixindən çıxarış veririk.

Xəstə Q.B., 45 yaşında, x/t № 1536. 16.08.05-ci ildə sol bel nahiyəsindən olan ağrı, dizuriya və ümumi halsızlıq şikayətləri ilə stasionar müayinə və müalicə üçün urologiya şöbəsinə daxil olmuşdur. 3 aydır ki, özünü xəstə hesab edir. Dəfələrlə ambulator müayinə və müalicə kursu qəbul etsə də lazımi effekt əldə etməmişdir.

Klinikamızda xəstə aşağıdakı müayinə proseduralarını keçmişdir.

Qanın ümumi və biokimyəvi analizi: Hb – 130 q/l, eritrosit – 4,3 10¹²/l, leykosit – 8,0 10⁹/l, EÇS – 7 mm/saat, laxtalanma – 8'20", ümumi bilirubin - 12,4 mkmol/l, qlükoza - 4,8 mmol/l, kreatinin – 80 mkmol/l, sidik cövhəri - 5,3 mmol/l, qalıq azot – 21,6 mmol/l.

Sidiyin ümumi analizi: sidiyin xüsusi çəkisi – 1012, zülal- izi, leykosit – 8 – 12 g/s, eritrosit – 2 – 3 g/s, bakteriyalar – çoxlu miqdarda.

EKQ: ürəyin horizontal proyeksiyası miokardın zəif nəzərə çarpan dəyişikliyi, sinus taxikardiyası.

Döş qəfəsi üzvlərinin rentgenoskopiyası: döş qəfəsi orqanları tərəfindən patoloji dəyişikliklər aşkar edilmir.

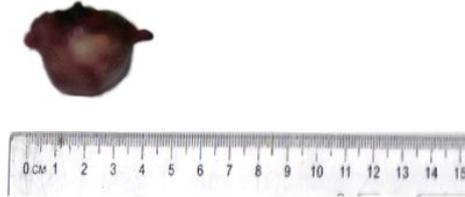
USM (transabdominal):

Alınan kəsikdə qarın boşluğunda sərbəst maye izlənmişdir.

Diaqnoz: Sol böyrəyin solid törəməsi. Sol sidik axarının yuxarı 1/3 hissəsinin daşması. Hidronefroz.

Xəstədə aparılan KT müayinəsinin cavabı əsasında kiçik ölçülü və paranefral toxumalara invazyası olmayan şiş kütləsinin olması cavabının göstərilməsi, eyni zamanda, şiş kütləsinin tam ekzofit inkişafa malik olması və ekskretor uroqrafiya, kontrast KT müayinələrində hər iki böyrəyin ekskretor fəaliyyətinin tam normal olması fikirləri əsasında üzvsaxlayıcı əməliyyatın tətbiqi qərarı düşünüldü.

19.08.05 tarixində intubasion narkoz altında 11-12 qabırğa arası kəsiklə sol böyrəyin yuxarı qüt-bünün rezeksiyası əməliyyatı icra edildi. Eyni zamanda, xəstədə simultant olaraq ureterolitotomiya əməliyyatı da icra edildi.



Şək.3. Xəstə Q.B-nin cərrahi əməliyyat zamanı rezeksiya olunmuş şiş makropreparatının görünüşü

Əməliyyatın davam etmə müddəti 2 saat 25 dəqiqə olmuşdur. Əməliyyat zamanı qan itkisi ümumi olaraq təxminən 200 ml həcmində olmuşdur. Bunu nəzərə alaraq, xəstəyə qan infuziyası təyin edilməmişdir.

19.08.05 tarixində cərrahi əməliyyat vaxtı götürülmüş makropreparatın patohistoloji müayinəsinin cavabı № 29-40:

Patohistoloji diaqnoz: böyrəyin hipernefroid tip açıq hüceyrəli xərçəngi. pT₁N₀M₀G₂.

Əlavə göstərişlər: böyrək toxumasında (sərhədyani normal toxumada) şiş hüceyrələri aşkar edilmir. Şişin kapsulasında infiltrasiya əlamətləri təyin edilmir.

Əməliyyatdan keçən stasionar müddət ağırlaşmasız keçmişdir.

Kiçik ölçülü lokal böyrək hüceyrəli xərçəng olan hallarda orqansaxlayıcı cərrahi əməliyyatlar vasitəsi ilə optimal uzun müddətli yaşama nəticəsi əldə edilir. Müqayisə olaraq, radikal nefrektomiyada böyrək parenximasının qoruna bilməməsi və tam etibarlı yaşama nəticəsi əlverişsiz nəticə hesab edilir. Məntiqi nəticə olaraq, kiçik ölçülü böyrək hüceyrəli xərçəngin müalicəsi üçün orqansaxlayıcı cərrahi müalicəni «qızıl standart» kimi qəbul etmək olar [1].

Kliniki materialın təhlilindən görünür ki, bütün T₁N₀M₀ mərhələli böyrək şiş hadisələrində üzvsaxlayıcı cərrahi əməliyyatların tətbiqi mümkündür və bu xəstələrin keyfiyyətli, təhlükəsiz yaşamasına öz müsbət təsirini göstərir.

ƏDƏBİYYAT

1. Becker F., Siemer S., Humke U. et al. - E.Urol., 2996, v.49, p.308-313; 2. Bulter B., Novick A., Miller D. et al. - Urology, 1995, v.45, p.34-40; 3. Coll D., Herts B., Davros W. et al. - RadioGraphics, 2000, v.20, p.431-438; 4. Mellempgaard A., Engholm G., Mclaughlin C. et al. - Cancer Causes Control, 1994, v.5, p.105-113; 5. Peter B., Dragana F., Can F. et al. - Thürof, 2000, v.163, p.737-743.

S u m m a r y

NEPHRON-SPARING SURGERY FOR RENAL TUMORS

S.İmamverdiev, R.Hüseynzade, P.Naqiyev

Renal cell cancer (RCC) account for 3% of all tumors. We have report about one case in the RCC. He is 45, mann came to our hospital in 16.08.05 with left renal pain. A USG, a Ekskretory uro-

graphy and a CT scan showed in the left renal a 3,2 x 2,7 cm, hypoechogen and exofit tumor. We removed only tumor - nephron-sparing surgery. Patohitology result: renal cell cancer, stage differential G₂, pT₁N₀M₀.

* * *

ОСОБЕННОСТИ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

С.Б.Имамвердиев, А.Ф.Ахадов, Э.Н.Эфендиев, И.Ф.Махмудов
Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Наряду с общим увеличением частоты онкологических заболеваний во всем мире отмечается рост числа опухолевых заболеваний мочевого пузыря (МП) [7]. Во всем мире за последние десятилетия отмечена тенденция к увеличению заболеваемости раком мочевого пузыря (РМП) [3,8]. В США частота встречаемости РМП одна из самых высоких в мире и стоит на 4 месте среди всех злокачественных новообразований [5,6].

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику эндоскопических и ультразвуковых методов исследования МП, количество больных с инвазивными формами РМП остается высоким – около 30% [1,7].

В настоящее время оперативная тактика при РМП рассматривается всеми урологическими клиниками развитых стран мира как единственный метод лечения. Он заключается в трансуретральной резекции (ТУР) при поверхностной опухоли и радикальной цистэктомии (РЦ) - при инвазивном и местно-распространенном раке.

Полемика о показаниях и методах лечения РМП не сходит со страниц современной научно-медицинской литературы и является постоянным объектом обсуждений большинства значимых уроонкологических симпозиумов, конференций и других научных мероприятий. Однако, не все имеющиеся рекомендации учитывают возрастные особенности больных. Вместе с тем, известно, что РМП достаточно часто встречается у лиц пожилого и старческого возраста. Так, по данным ряда авторов, удельный вес больных в возрасте старше 60 лет составляет порядка 59,9% [2].

Нами проведен анализ ближайших и отдаленных результатов оперативного лечения 70 больных, перенесших РЦ в урологической клинике Азербайджанского медицинского университета за период с 1990 по июнь 2007 гг.

Исследуемые больные были в возрасте от 31 до 76 лет (средний возраст - 56 лет), мужчин было 62 (92%), женщин – 8 (8%); соотношение мужчин и женщин составило 12:1, соответственно (табл.1). Возраст мужчин варьировал от 31 до 76 (средний возраст – 56 лет), женщин от 33 до 65 лет (средний возраст – 43 года).

Среди больных преобладали мужчины в возрастной группе 60-69 лет - 22 (31,4%), в целом же, количество больных мужчин старше 50 лет составило 45 (64,2%). Преобладание среди больных РМП мужчин пожилого возраста мы объясняем наличием у большинства из них сопутствующей доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), которая хотя непосредственно и не приводит к развитию РМП, но создает благоприятные условия для образования опухоли из-за постоянного контакта слизистой МП с остаточной в большинстве случаев инфицированной мочой.

В нашей исследовательской работе количество больных в возрасте старше 60 лет составило 35 (50%). В мировой литературе имеется небольшое число сообщений об оперативном лечении больных РМП в пожилом и старческом возрасте. В этих работах отмечена сложность их лечения из-за наличия у них сопутствующих заболеваний, и отражено большое количество послеоперационных осложнений, связанных как с обострением сопутствующих заболеваний, так и с прогрессированием раковой болезни.

К этому возрасту у большинства людей, как правило, уже имеется целый ряд хронических вялотекущих заболеваний различных органов и систем. У всех больных в исследуемой группе в возрасте старше 60 лет имели место сопутствующие заболевания, при этом, одно сопутствующее

щее заболевание было выявлено у 13 (18,5%), два – у 7 (10%), три – у 3 (4,2%), четыре и более – у 2 (2,8%) больных.

Характер сопутствующих заболеваний у оперированных больных приведен в таблице 1.

Таблица 1. Характер сопутствующих заболеваний

Заболевания	Кол-во б-х
Хроническая коронарная недостаточность	12 (17,1%)
Кардиосклероз	13 (18,7%)
Аритмии	7 (10%)
Гипертоническая болезнь	15 (51,4%)
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	20 (28,5%)
Хронический цистит	30 (42,8%)
Односторонняя паховая грыжа	1 (1,4%)
Двусторонняя паховая грыжа	2 (2,8%)
Камни мочевого пузыря	5 (7,1%)
Камни почек	3 (4,3%)
Хронический бронхит	14 (20%)
Сахарный диабет	8 (11,4%)
Хронический гастрит	16 (22,8%)
Хронический колит	14 (20%)

Как видно из представленной таблицы, чаще всего, были диагностированы заболевания сердечно-сосудистой системы, что представляло определенные трудности при лечении больных данной группы и требовало проведения предоперационной подготовки для более эффективного оперативного лечения и снижения числа осложнений в послеоперационном периоде.

Результаты оперативного лечения больных пожилого и старческого возраста, страдающих РМП, были изучены нами в сравнении с результатами лечения больных в возрасте до 60 лет.

При анализе эффективности РЦ у больных РМП оказалось, что при правильной предоперационной подготовке больных пожилого и старческого возраста (создание психологического настроения; назначение препаратов, лечебный эффект которых направлен на улучшение коронарного кровотока, усиление сократительной способности миокарда, ликвидацию нарушений сердечного ритма; назначение препаратов, способствующих усилению микроциркуляции в почках для коррекции хронической почечной недостаточности; тщательную подготовку желудочно-кишечного тракта, особенно при выполнении цистэктомии с пересадкой мочеточников в кишечник) эффективность РЦ у данной группы больных такая же, как и у больных, перенесших РЦ в возрасте до 60 лет. Следовательно, оперативное лечение остается ведущим в комплексном лечении больных инвазивным и местно-распространенным РМП во всех возрастных группах, но представляет определенные трудности у больных пожилого и старческого возраста из-за наличия сопутствующих заболеваний и ограничения адаптационных возможностей организма. При решении вопроса о необходимости оперативного лечения больных РМП в пожилом и старческом возрасте врач должен ориентироваться не на возраст, а на общее состояние больного и наличие сопутствующих заболеваний.

Несмотря на использование самых современных технических достижений, прогресс в лечении РМП прослеживается медленно.

Онкологические операции на МП, особенно цистэктомия и связанные с ней реконструкции мочеотведения, относятся к особо сложным вмешательствам.

Эффективность лечения в послеоперационный период, во многом, зависит от качества предоперационной подготовки, квалификации хирурга и анестезиолога. Во время операции хирург и анестезиолог должны стремиться максимально сохранить гуморальное равновесие организма больного.

Массивное операционное кровотечение с утратой значительной массы форменных элементов крови нарушает кислородно-транспортную функцию и изменяет иммунный статус организ-

ма больного. Введение кровезаменителей и препаратов крови, а также переливание свежезамороженной крови, прямое переливание крови не полностью восполняют операционную кровопотерю и иммунный статус. Организм, ослабленный травматичной операцией, подвержен различным осложнениям. У таких больных чаще наблюдаются почечная и печеночно-почечная недостаточность. Причем, если в молодом возрасте организм в состоянии справиться с подобным операционным стрессом, то в пожилом, когда у больных уже имеются физиологические возрастные изменения органов и систем и угасание всех функций организма, это может привести к необратимым процессам и свести на нет эффект оперативного вмешательства.

Необходимо отметить, что в послеоперационном периоде у больных может быть повышение температуры тела, что ведет к большой потере энергии, нарушению кислотно-щелочного равновесия в сторону метаболического ацидоза. У больных, перенесших РЦ, в ранний послеоперационный период повышается склонность крови к тромбообразованию. А, как известно, частота тромбоэмболических осложнений находится в прямой зависимости от возраста пациентов. Чем старше возраст, тем чаще встречаются подобные осложнения. Также в этот период продолжается потеря лимфы по дренажам из ложа удаленного МП. Активизируются сопутствующие заболевания.

При планировании послеоперационного ведения больных следует ориентироваться на указанные патофизиологические изменения в организме.

Предупреждению сердечно-сосудистых расстройств способствует своевременная коррекция гиповолемии, кислотно-щелочного и водно-электролитного нарушений. Достигается это регулярным контролем за пульсом, артериальным давлением, центральным венозным давлением, ЭКГ, биохимическими показателями крови и инфузионной терапией.

Нарушению легочного газообмена способствуют многие факторы: длительное вынужденное пребывание больного на операционном столе, кровопотеря и гемотрансфузия, скопление слизи в дыхательных путях в результате применения наркоза, ограничение экскурсии грудной клетки из-за болей или пареза кишечника и т.д., развивается дыхательная недостаточность, ведущая к неполноценному обеспечению организма кислородом и выведению углекислоты. Ее профилактику мы начинаем в операционной и постоянно продолжаем в ближайшем послеоперационном периоде. Она складывается из своевременного перевода больного на самостоятельное дыхание, тщательного отсасывания содержимого трахеобронхиального дерева, подачи увлажненного кислорода через носовые ходы. Для улучшения эвакуации мокроты, уменьшения отека слизистой оболочки дыхательных путей, увеличения экскурсии грудной клетки и глубины дыхания мы стараемся, по возможности, быстрее активизировать больного, побуждать его к глубокому вдоху и кашлю, заставляем надувать воздушные шары, устранять боли, а также до дня подъема больного ему назначается сульфокамфокаин по 1,0 два раза в день.

При уретерокутанеостомии прием пищи разрешается со второго дня после хирургического вмешательства. Вначале разрешаем в ограниченном количестве жидкие калорийные блюда (бульон, сырые яйца, сметана), натуральные кислые фруктовые соки (клюквенный, лимонный). Если нет застоя в желудке, вздутия живота, диету расширяют и увеличивают порцию пищи. На 5-6 день больному дается мясо, протертые супы, каши, картофельное пюре. При данном варианте отведения мочи стимуляция желудочно-кишечного тракта проводится внутримышечным введением церукала по 2мл 3 раза в день и прозерина по 1мл 3 раза в день. Также у этих больных, при необходимости, можно производить очистительные клизмы. Этот вид отведения мочи хотя и не является желаемым и больными, и врачами, но, несмотря на это, наиболее часто применяется после РЦ именно у больных пожилого и старческого возраста, что объясняется часто наблюдающимися в указанных возрастных категориях заболеваниями ЖКТ, делающими невозможным отведение мочи в кишечник.

Несколько иной тактики мы придерживаемся при отведении мочи в непрерывный кишечник. При данном варианте деривации мочи больные находятся на голодной диете 5 суток. Начиная с 6-х суток больным разрешается прием воды по 1-2 глотка каждые 7-10 минут, при этом, перекрывается назогастральный зонд. Если больной легко переносит прием воды, начиная с 7-х суток разрешается прием мясного бульона около 50 грамм в течение часа. Если не выявляется застоя в желудке, метеоризма – диету расширяют и увеличивают порцию принимаемой пищи.

У данной категории больных медикаментозная стимуляция кишечника, а также очистительные клизмы в раннем послеоперационном периоде не проводятся.

Результаты хирургического лечения при РМП зависят от ухода за мочевыми дренажами. Тонкие дренажные трубки, которыми интубируются мочеточники при удалении МП, быстро забиваются слизью и солями. Поэтому для профилактики осложнения, начиная со 2-3-го дня, дренажные трубки промывают 0,5% раствором новокаина; при уретерокутанеостомии – начиная с 10-го дня, трубки можно менять.

При кишечном варианте деривации мочи установленная для дренирования прямой кишки ректальная трубка удаляется на 7-8 день.

При операции Mainz pouch II установленные в мочеточники трубки удаляются на 12-е сутки.

Дренаж из забрюшинного пространства малого таза удаляют по мере того, как уменьшается количество выделяемого по нему. Обычно это происходит на 8-10 день.

При уретеросигмостомии дренаж, установленный в брюшной полости, удаляется через 1-2 суток после начала приема пищи – обычно на 8-9 день.

Выписка больного из стационара обычно осуществляется на 12-13-е сутки.

Наряду с правильной организацией и ведением послеоперационного лечения важную роль у данной группы больных играет проведение своевременного мониторинга.

Мониторинг больных после РЦ проводился нами соответственно рекомендации Европейской Ассоциации урологов (2002) по мониторингу больных после РЦ и сведен в таблицу 2 [4].

Таблица 2. Мониторинг больных по радикальной цистэктомии

	1 год 3-4 раза	2-3 год 2 раза	4 год 1 раз	5 лет и далее ежегодно
УЗИ почек и ложа МП	+	+	+	+
Электролиты крови и креатинин	+	+	+	+
Кислотно-основной баланс	+	+	+	+
Экскреторная урография	+	+	+	+
Колоноскопия после уретеросигмостомии	-	-	-	+

Мониторинг у больных, перенесших РЦ, мы начинали через 3 месяца после операции. В комплекс исследований всех больных, как видно из таблицы, входило: физикальное исследование, УЗИ почек и ложа МП, комплексное лабораторное исследование крови, экскреторная урография. При возникновении подозрений проводили КТ-исследование.

Прошло то время, когда многие урологи относились, выражаясь деликатно, сдержанно к цистэктомии, считая, что эта операция опасна для жизни и даже в случае удаи влечет тяжелые последствия и сокращает жизнь больного. На наш взгляд, нельзя, борясь за жизнь больного, предоставить ему угасать с неимоверными страданиями. Недопустимо довести больного до такого состояния, когда помощь врача становится бесполезной. На данном этапе развития медицины мы обязаны своевременно оказывать радикальную помощь, не допуская такого развития опухоли, когда радикальная операция уже нецелесообразна и приходится предпринимать лишь паллиативные меры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варламов С.А., Лазарев А.Ф., Неймарк А.И. и др. - Урология, 2002, №1, с.30-33; 2. Гориловский Л.М., Доброхотов М.А. - Тезисы докл. Всерос. Общества урологов. Кемерово, 1995, с.201-208; 3. Имамвердиев С.Б., Талыбов Т.А., Байрамов А.А. - Тез. Док. Пленум Всероссийского общества урологов. Кемерово, 14-16 июня 1995, с.219-220; 4. Коган М.И., Перелечай В.А. Современная диагностика и хирургия рака мочевого пузыря. Ростов-на-Дону, 2002, с.86-102; 5. Buszello H., Muller-Mattheis V., Ackermann R. - Urologe-A., 1994, v.33, №3, p. 243-246; 6. Nikola R. - Radiol. and Oncol., 1995, v.29, №4, p.129-135; 7. Sinaiko E. - Surg. Gynecol. Obstet., 1956, v.102, p.438-443; 8. Slaton J., Swanson D., Grossman H. et al. - J. Urol., 1999, v.162, №3 (part 1 of 2), p.710-714.

Summary

THE SPECIFICITY OF RADICAL SYSTECTOMY IN ELDERLY PATIENTS

S.İmamverdiev, A.Ahadov, E.Efendiev, İ.Mahmudov

In this article we are discussed the results of the radical systectomies wich are performed for 35 patients elder 60 years. We also describe the pre- and postoperational tactic for that group of patients. The conclusion of that article allow us suffest that radical systectomy in elderly patients is suitable, effecive and safely.

* * *

ОСОБЕННОСТИ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ФИБРОЗНЫХ ГИСТИОЦИТОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

*А.Т.Амирасланов, И.У. Джафарова, А.Ю.Казиев, А.А.Амирасланов
Азербайджанский медицинский университет, г.Баку*

Саркомы мягких тканей являются одним из сложных и малоизученных разделов клинической онкологии. Несмотря на то, что мягкие ткани составляют 50% массы тела, занимая значительный объем, удельный вес возникающих из них опухолей весьма невелик [3]. Так, эти опухоли составляют 1% всех злокачественных опухолей человека [15,21].

Клиническое течение сарком мягких тканей характеризуется определенной вариабельностью. В одних случаях опухоль после хирургического удаления упорно рецидивирует в течение многих лет, не давая отдаленных метастазов, в других, наоборот, вскоре после удаления опухоли выявляются множественные отдаленные метастазы, для третьих же характерно длительное безрецидивное течение заболевания после хирургического или комбинированного лечения [6]. В определенной мере описанная вариабельность связана с различиями в гистогенезе, однако, даже при аналогичных по строению опухолях у разных пациентов может наблюдаться неодинаковая биологическая активность новообразований [20].

Большинство сарком мягких тканей характеризуется частым и упорным рецидивированием. Некоторые авторы склонны считать развитие рецидивов после эксцизии опухоли, скорее, правилом, чем исключением [2,4,7,9]. Число больных, обращающихся по поводу рецидива бластом мягких тканей, обычно больше числа первичных больных [3].

Саркомы мягких тканей характеризуются склонностью к гематогенному и, в меньшей степени, лимфогенному метастазированию. При злокачественных опухолях мягких тканей гематогенные метастазы в 70-80% случаев локализуются в легких [10,11,12,13,14,17,18,19,20]. Некоторые авторы объясняют это тем, что мягкотканые опухоли растут вдоль сосудистых влагалищ и рано инвазируют сосудистое русло, обеспечивая себе путь дальнейшего распространения [4,7,9,16].

Метастатическое поражение костей и печени наблюдается реже [10,12].

Метастазы в регионарных лимфатических узлах встречаются в 3-19% случаев [5,7,8].

В последние годы объем знаний о злокачественной фиброзной гистиоцитоме значительно увеличился. Из групп фибросарком и неклассифицируемых опухолей часто выделяется злокачественная фиброзная гистиоцитома и, в связи с этим, указанные опухоли являются наиболее распространенным типом среди сарком мягких тканей.

Так, в литературе в общей структуре сарком мягких тканей доля злокачественных фиброзных гистиоцитом указывается высокими цифрами – 28% (18, 20), даже 40% [1].

Однако, следует отметить, что в настоящее время остаются актуальными и предметом дискуссий научных исследований вопросы частоты, клинического течения, методов лечения, гистоструктуры отдельных гистологических вариантов злокачественных фиброзных гистиоцитом мягких тканей (ЗФГ МТ). Поэтому исследование, изучающее вышеуказанные вопросы ЗФГ МТ, имеет большую актуальность.

Целью настоящего исследования было изучение особенностей рецидивирования и метастазирования ЗФГ МТ в зависимости от гистологического варианта опухоли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Материалом для проведения данного исследования были больные ЗФГ МТ, получившие лечение в 1992-2005 гг. в Бакинском городском онкологическом диспансере им. А.Т.Аббасова, который является базой кафедры онкологии Азербайджанского медицинского университета. В указанный период число первичных больных, получивших стационарное лечение по поводу сарком мягких тканей, составило 268. Из этой группы выделены больные злокачественными фиброзными гистиоцитомами.

Сначала при проверке материала количество больных с ЗФГ МТ составило 51 (19,03% в общей структуре). С помощью иммуногистохимического исследования архивных и текущих операционных материалов первичных больных с саркомами мягких тканей у 38 из 63 больных фибросаркомой, у 4 из 28 неклассифицируемой саркомой и у 3 из 7 миксосаркомой определена ЗФГ. Таким образом, окончательное количество первичных больных ЗФГ МТ, находившихся на стационарном лечении в 1992-2005 гг. в ГОД им. А.Т.Аббасова, стало 96 и эти опухоли, являясь самыми распространенными опухолями среди мягкотканых сарком, составили 35,82% случаев сарком мягких тканей, занимая первое место в общей структуре.

Из 96 больных ЗФГ МТ у 7 при обследовании обнаружена диссеминация процесса (множественные метастазы в легких), а 2 пациента в операбельном состоянии отказались от операции и в этой группе больных (всего 9 пациентов) хирургическое вмешательство не проведено. Радикальное хирургическое вмешательство проведено 87 больным. У этих больных на основании изучения операционного материала определены гистологические варианты ЗФГ и они стали основным материалом для проведения данного исследования.

В общей структуре ЗФГ МТ преобладал плеоморфный (муаровый) вариант – 39,08%, доля остальных гистологических вариантов следующая: миксоидный вариант – 20,69%, воспалительный вариант – 23%, ангиоматоидный вариант – 8,05%, гигантоклеточный вариант – 6,9%, дедифференцированный вариант – 2,3%.

Всем больным проводились объективные и субъективные методы исследования, а также применялись инструментальные (УЗИ, рентгенологические исследования, КТ, МРТ), лабораторные и морфологические методы исследования.

ЗФГ МТ преимущественно возникали у больных мужского пола – 56,32% случаев. У больных женского пола эти опухоли обнаружены в 43,68% случаев.

Самому молодому больному было 14 лет, самому старшему – 72 года. Наиболее часто опухоли обнаружены в четвертом (24,14%) и пятом (19,54%) десятилетиях жизни. Опухоль в 17,24% случаев обнаружена в шестом и 16,09% случаев - в третьем десятилетиях жизни. Средний возраст больных составил $39,62 \pm 15,04$ лет.

Превалировали опухоли конечностей; в абсолютном большинстве случаев (55,17%) они локализовались на нижних конечностях, из них в 32,18% случаев – в области бедра. На верхних конечностях опухоли встречались в 23% случаев. В остальных случаях опухоль локализовалась в области головы и шеи (в 3,45% наблюдений) и на туловище (в 18,39%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В общей группе больных рецидивы выявлены у 31 пациента (35,63%) из 87. Они возникли в сроки от 4 до 23 месяцев после лечения, средний срок возникновения составил $10,82 \pm 3,12$ месяцев. Частота и сроки появления рецидивов после операции в зависимости от гистологического варианта ЗФГ представлены в таблице 1.

Таблица 1. Частота и сроки появления рецидивов в зависимости от гистологического варианта ЗФГ

Гистологический вариант ЗФГ	Количество больных		Количество рецидивов		Сроки появления рецидивов (мес.)	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Средние сроки	min – max
Плеоморфный (муаровый)	34	39,08	11	32,35	$11,21 \pm 2,64$	5 – 23
Миксоидный	18	20,69	7	38,89	$13,43 \pm 3,45$	7 – 18
Воспалительный	20	23	9	45	$8,61 \pm 3,04$	4 – 16
Ангиоматоидный	7	8,05	2	28,57	$14,5 \pm 7,72$	9 – 20
Гигантоклеточный	6	6,9	2	33,33	$12,0 \pm 9,69$	5 – 19
Дедифференцированный	2	2,3	-	-	-	-
Всего	87	100	31	35,63	$10,82 \pm 3,12$	4 – 23

В плеоморфном варианте рецидивы возникли у 11 больных (32,35%) из 34 в сроки от 5 до 23 месяцев. Средний срок возникновения – $11,21 \pm 2,64$ месяца.

В миксоидном варианте, по сравнению с плеоморфным, рецидивы выявлялись несколько чаще. Так, рецидивы в этом варианте возникли у 7 больных из 18 (у 38,89%) в сроки от 7 до 18 месяцев. Средний срок возникновения составил $13,43 \pm 3,45$ месяца.

В воспалительном варианте рецидивы чаще и в более ранние сроки выявлены, по сравнению с другими вариантами. Рецидивы в этом варианте выявлены у 9 из 20 больных (45%) в сроки от 4 до 16 месяцев. Средний срок возникновения рецидивов – $8,61 \pm 3,04$ месяца.

Ангиоматоидный вариант характеризовался наиболее доброкачественным течением, рецидивы возникли всего у 2 пациентов из 7 (28,57%) в сроки от 9 до 20 месяцев. Средний срок возникновения – $14,5 \pm 7,72$ месяца.

Гигантоклеточный вариант рецидивировал в 33,33% случаев (у 2 из 6 наблюдений) в сроки от 5 до 19 месяцев. Средний срок возникновения – $12,0 \pm 9,69$ месяцев.

В дедифференцированном варианте в наблюдаемый срок появления рецидивов не отмечено.

Таким образом, гистологические варианты ЗФГ имели некоторые различия в показателях частоты и сроков рецидивирования. Наиболее часто и в более ранние сроки рецидивировал воспалительный вариант, наиболее малое количество и в более поздние сроки рецидивы отмечены в ангиоматоидном варианте. Однако, следует отметить, что относительная малочисленность ангиоматоидного и гигантоклеточного вариантов (7 и 6 наблюдений, соответственно) не позволила нам статистически достоверно подтвердить значимость гистологических вариантов в отношении рецидивирования, полученные различия по частоте и срокам появления рецидивов были статистически недостоверными, и значение Р между отдельными гистологическими вариантами было выше 0,05.

Поэтому, чтобы статистически достоверно подтвердить или отвергнуть значимость отдельных гистологических вариантов ЗФГ МТ в рецидивировании процесса, необходимо повысить число клинических наблюдений.

Если гистологические варианты не оказывали существенное влияние на процесс рецидивирования, то вид хирургических вмешательств оказывал такое влияние. Рецидивы чаще выявлялись после сохранных операций, чем после калечащих.

Так, рецидивы после сохранных операций выявлены у 27 из 68 случаев (39,71% больных). После калечащих операций рецидивы выявлены всего в 4 случаях из 19 (21,05%). Разница статистически достоверна ($P < 0,05$). Вместе с тем, средние сроки появления рецидивов в этих двух группах, практически, были одинаковыми и достоверно не отличались. После сохранных операций рецидивы возникли в сроки от 4 до 20 месяцев, средний срок возникновения – $10,76 \pm 2,98$ месяца. А после калечащих операций рецидивы возникли в сроки от 7 до 23 месяцев, средний срок возникновения – $11,16 \pm 3,57$ месяца (табл.2).

Таблица 2. Частота и сроки появления рецидивов в зависимости от вида хирургического вмешательства

Виды хирургических вмешательств	Количество больных		Количество рецидивов		Сроки появления рецидивов (мес.)	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Средние сроки	min – max
Сохранные операции	68	78,16	27	39,71	$10,76 \pm 2,98$	4 – 20
Калечащие операции	19	21,84	4	21,05	$11,16 \pm 3,57$	7 – 23

В нашем исследовании метастазы возникли у 42 пациентов из 87 (48,28%). Из них у 32 больных (76,19%) метастазы обнаружены в легких, у 4 пациентов (9,52%) – в регионарных лимфатических узлах, у 2 пациентов (4,76%) - в отдаленных лимфатических узлах, у 3 пациентов (7,14%) – в костях скелета и у 1 (2,38%) – в печени. Метастазы возникали в сроки от 1 до 54 месяцев после лечения, средний срок появления метастазов составил $9,76 \pm 2,94$ месяца.

Частота и сроки появления метастазов после операции в зависимости от гистологического варианта ЗФГ представлены в таблице 3.

Таблица 3. Частота и сроки появления метастазов в зависимости от гистологического варианта ЗФГ

Гистологический вариант ЗФГ	Количество больных		Количество метастазов		Сроки появления метастазов (мес.)	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Средние сроки	min – max
Плеоморфный (муаровый)	34	39,08	16	47,06	10,32±3,28	5 – 28
Миксоидный	18	20,69	6	33,33	14,63±3,36	8 – 32
Воспалительный	20	23	13	65	7,94±1,81	1 – 22
Ангиоматоидный	7	8,05	3	42,86	23,68±18,62	6 – 54
Гигантоклеточный	6	6,9	3	50	11,24±2,04	7 – 16
Дедифференцированный	2	2,3	1	50	21	
Всего	87	100	42	48,28	9,76±2,94	1 – 54

В группе больных с плеоморфным вариантом ЗФГ частота метастазирования составила 47,06% (16 случаев из 34) в сроки от 5 до 28 месяцев. Средний срок возникновения – 10,32±3,28 месяцев. Частота метастазирования оказалась почти одинаковой с общей группой больных (48,28%).

Несмотря на то, что миксоидный вариант относительно часто рецидивировал, в отношении метастазирования данный вариант характеризовался меньшей агрессивностью и метастазы возникли в трети (33,33%) случаев (6 случаев из 18). Метастазы возникли в сроки от 8 до 32 месяцев, средний срок возникновения 14,63±3,36 месяцев.

Как было при рецидивировании процесса, наиболее злокачественное течение обнаружено в воспалительном варианте ЗФГ. Метастазы обнаружены в 2/3 случаев (у 13 пациентов из 20 – 65%) в сроки от 1 до 22 месяцев. Средний срок возникновения метастазов составил 7,94±1,81 месяца – в наиболее короткий срок после лечения, по сравнению с другими вариантами.

После миксоидного варианта, наиболее доброкачественное течение в отношении метастазирования обнаружено в ангиоматоидном варианте – 3 случая из 7 (42,86%). Метастазы возникли в сроки от 6 до 54 месяцев, средний срок возникновения метастазов 23,68±18,62 месяца.

Гигантоклеточный вариант метастазировал в 50% случаев (3 случая из 6) в сроки от 7 до 16 месяцев, в среднем, через 11,24±2,04 месяцев.

Отдаленные метастазы выявлены у 1 пациента из 2 дедифференцированным вариантом через 21 месяц после лечения.

Таким образом, наблюдаемые некоторые различия в частоте и сроках рецидивирования отдельных гистологических вариантах ЗФГ (хотя статистически не были достоверными), наблюдались и в частоте, и в сроках метастазирования. Как и было при рецидивировании, наиболее часто и в более ранние сроки метастазировал воспалительный вариант ЗФГ, наиболее меньше и в более поздние сроки метастазы обнаружены в миксоидном, а потом - в ангиоматоидном вариантах. Как и было при рецидивировании, относительная малочисленность ангиоматоидного варианта не позволила нам статистически достоверно подтвердить разницу между ангиоматоидным и другими вариантами. Воспалительный вариант почти в 2 раза чаще метастазировал, по сравнению с миксоидным, и в 1,5 раза чаще, по сравнению с ангиоматоидным вариантом. Чтобы статистически достоверно подтвердить или отвергнуть разницу между ангиоматоидным и другими вариантами, необходимо повысить число клинических наблюдений. Разница по частоте метастазирования между воспалительным и миксоидным вариантом была статистически достоверна ($P < 0,05$). Однако, гистологические варианты ЗФГ не оказывали влияние на средние сроки возникновения метастазов и некоторые различия между отдельными гистологическими вариантами, хотя разница была статистически не достоверна.

Что касается влияния вида хирургических вмешательств на процесс метастазирования, то выявлено, что метастазы чаще наблюдались после калечащих операций, по сравнению с сохранными операциями. Так, метастазы после сохраненных операций выявлены у 30 пациентов из

68 (44,12%), а после калечащих операций у 12 из 19 (63,16%). Разница статистически достоверна ($P < 0,05$).

После сохранных операций метастазы возникли в сроки от 5 до 54 месяцев, после калечащих операций - от 1 до 22 месяцев. Средние сроки появления метастазов в этих двух группах не отличались и составили после сохранных операций – $9,68 \pm 2,13$ месяцев, после калечащих операций – $9,87 \pm 1,72$ месяцев (табл.4).

Таблица 4. Частота и сроки появления метастазов в зависимости от вида хирургического вмешательства

Виды хирургических вмешательств	Количество больных		Количество метастазов		Сроки появления метастазов (мес.)	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Средние сроки	Min-max
Сохранные операции	68	78,16	30	44,12	$9,68 \pm 2,13$	5 – 54
Калечащие операции	19	21,84	12	63,16	$9,87 \pm 1,72$	1 – 22

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбунова В.А. - В кн.: Руководство по химиотерапии /Под ред. Н.И.Переводчиковой. М.: Практическая медицина, 2005, с.336-344;
2. Диагностика злокачественных опухолей при диспансеризации населения /Под ред. Н.Н.Блинова, А.Г.Веснина, Ю.Г.Пучкова. СПб.: Гиппократ, 1994, 224с.;
3. Кочнев В.А. – Практ. онкология, 2004, т.5, №4, с.237-242;
4. Раков А.И., Чихарина Е.А. Злокачественные опухоли мягких тканей конечностей и туловища. Л.: Медицина, 1968, 216с.;
5. Раков А.И., Зыбина М.А., Дорфман М.В. Биопсия в диагностике и лечении злокачественных опухолей. Киев: Здоровья, 1974, 216с.;
6. Решетов И.В., Махсон А.Н., Дрошнева И.В. и др. – Практ. онкология, 2004, т.5, с.268-275;
7. Тришкин В.А. Пути улучшения результатов лечения больных саркомы мягких тканей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 1993, 48с.;
8. Шиллер-Волкова Н.Н. - Вопр.онкологии, 1967, №6, с.17-27;
9. Abeloff M., Armitage J., Niederhuber J. et al. – Clin. Oncology, 2003, 3-ed, p.1686;
10. Cbeng E., Springfield D., Mankin H. – Cancer, 1995, v.75, p.1120;
11. Demetri G., Pollock R., Baker L. et al. - Oncology (Huntingt), 1998, v.12, p.183;
12. Estourgie S., Nielsen G., Ott M. - J. Surg. Oncol., 2002, v.80, p.89;
13. Gaynor J., Tan C., Casper E. et al. - J. Clin. Oncol., 1992, v.10, p.1317-1329;
14. Guillou L., Coindre J., Bonichon F. et al. - J. Clin. Oncol., 1997, v.15, p.350-362;
15. Keoban M., Taub R. – Semin.Oncol., 1997, v.24, p.572;
16. O'Sullivan B., Bell R., Bramwell H. Sarcomas of the soft tissues. N.Y., 2003, p.2495-2523;
17. Pisters P., Leung D., Woodruff J. et al. - J. Clin. Oncol., 1996, v.14, p.1679-1689;
18. Pollack R., Brennan M., Lawrence W. - Oncology (Huntingt), 1997, v.11, p.1327;
19. Potter D., Glenn J., Kinsella T. et al. - Clin. Oncol., 1985, v.3, p.353;
20. Rydholm A., Berg N., Gullberg B. et al. - Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand., 1984, v.92, p.363-374;
21. Yang J., Cbang A., Baker A. et al. - J.Clin.Oncol., 1998, v.16, p.197-203.

Summary

SPECIFIC'S OF METASTASIATION AND RECURRENCE OF SOFT TISSUE MALIGNANT FIBROUS HISTIOSITOMAS

A.Amiraslanov, I.Cafarova, A.Gaziyeu, A.Amiraslanov

In this research we describe replace and metastasiation specific's of different subtypes soft tissue malignant fibrous histiositoma. The database of this research were clinical materials of 87 patient. Medial time for replaces was $10,82 \pm 3,12$ month. Recurrence mostly and high rately was observed on inflammatuar subtype, and low rate of recurrence was observed on angiomathoid subtype. Recurrence rate was higher on patient group which undergoing organpreserving operation than crippling operation group. On 48,28% patient estimated metastasis. Mostly metastasis observed to lungs. The medial time for developing metastasis was $9,76 \pm 2,94$ month. As in the recurrence rate, metastasis rate also was higher and often on inflammatuar subtype. In angiomathoid and myxoid subtypes metastasis rate was lower and developed rately. Metastas rate was higher in crippling operation group of patient than in organpreserving operation group of patient.

UŞAQLARDA KƏSKİN PROMIELOSİTAR LEYKOZUN MÜALİJƏSİNDƏ ATRA PREPARATININ TƏTBİQİ (ilk təjribə)

M-E.Babayev, S.Sultanova, N.Əliyeva

B.Eyvazov ad. ET Hematologiya və Transfuziologiyi İnstitutu; Respublika Klinik Uşaq Xəstəxanası, Bakı ş.

Kəskin promielositar leykoz (KPL) qeyri-limfoblast leykozlar qrupuna aid olub, ümumi mieloid leykozların təqribən 10% təşkil edir. Xəstəlik özünün morfoloci, sitokimyəvi, sitogenetik xüsusiyyətləri ilə və eləcə də kliniki gedişi ilə digər mieloid leykoz xəstəliklərindən əsaslı surətdə fərqlənir [4,6,7,15]. Xəstəliyin ən xarakterik jəhəti onun hematom tipli qanaxmalarla, damardaxili laxtalanma sindromu («DVS sindrom») ilə müşahidə edilməsidir ki, bunlar da çox zaman leykoz xəstəliyi üçün xarakterik olan digər əlamətlərdən – şiş intoksikasiyası, hərarət yüksəlməsi, zəiflik, tərləmə və digər simptomlardan xeyli əvvəl təzahür edir və qısa müddət ərzində ölümlə nətjələnir. Buna səbəb leykoz hüjeyrələrinin parçalanması zamanı bu hüjeyrələrdə yığılan çoxlu miqdarda tromboplastinin və lizosomal proteazanın kənara çıxması nətjəsində damardaxili laxtalanma sindromunun yaranmasıdır.

Promielositar leykoz hüjeyrələrin yaranmasının əsasında xarakterik xromosom dəyişikliyi durur [2,3,11,14]. Yəni 15–ji xromosomda yerləşən promielositar (PML) qen 17–ji xromosomdakı alfa retinol turşusu (RAR alfa) reseptor qeni ilə birləşir. Yaranmış ximer genin – PML/RAR alfa – məhsulu olan zülal mieloid hüjeyrələrin daxilində hədsiz yığılaraq, onların differensiasiyasını dayandırır. Bundan əlavə, bu zülal mieloid hüjeyrələrin apoptoz qabiliyyətini pozur və onların limitsiz proliferasiyasına stimül verir [16,17]. Tədqiqatlar nətjəsində aydın olmuşdur ki, retin turşusunun yüksək konsentrasiyası mieloid hüjeyrələrdəki differensiasiya blokunu götürür. Promielositar leykozun bu bioloci xüsusiyyətinin açılması xəstəliyin gedişinə aktiv müdaxilə edilməsinə imkan yaratdı.

80–jı illərin ortalarında Çin alimlərinin bu böyük kəşfi xəstəliyin müalijəsində alfa transretinol turşusunun (ATRA) tətbiq edilməsi ilə kimyaterapiyası olmadan belə hemorraqik sindromun, damardaxili laxtalanmanın tez bir zamanda aradan götürülməsinə və xəstəliyin gedişində tam remissiya alınmasına imkan yaratdı [1,4,5,6,8]. Kəskin promielositar leykozun müalijəsində ATRA–dan monoterapiya və ya polikimyaterapiya ilə müştərək istifadə edilməsi uzun illər müzakirə obyektı olmuşdur. Son illərin tədqiqatları müştərək terapiyanın daha effektiv olduğunu – uzunmüddətli remissiya alınması və tam sağalma şansının yüksək olduğunu təsdiqləmişdir [9,10,12,13,14].

Biz Azərbaycanı ilk dəfə olaraq öz praktikamızda ATRA preparatından istifadə etdik. Bunun üçün Moskva ET Uşaq Hematoloci İnstitutunun təklif etdiyi APL–98 proq–

ramını əsas götürdük. Səbəb aprobeziya olunmuş bu proqramın yüksək effektivliyi ilə seçilməsidir.

Proqram induksiya, konsolidasiya, intensivləşmə və saxlayıcı terapiya protokollarını özündə birləşdirən və ümumi müalicə müddəti 2 il üçün nəzərdə tutulan proqramdır. Müalicənin əsasında ATRA ilə Sitozar + Daunorubisin (Rubomisin) kombinasiyası durur. Başqa sözlə, klassik «7+3» protokolunun ATRA ilə sintezi əsas götürülür. Bu birləşmə induksiya və konsolidasiya kurslarında istifadə edildikdən sonra yüksək dozalı sitozara hesablanmış intensivləşmə kursu «4+3» ilə əvəzlənir. Saxlayıcı terapiya etapında isə müalicə ATRA ilə 6-merkaptopurin + Metotreksat kombinasiyası üstündə qurulur.

Proqramın ümumi dizaynı belədir:

- 1.İnduksiya kursu: ATRA 45 mq/m² + Sitozar 100 mq/m² + Daunorubisin 60 mq/m²
- 2.Konsolidasiya kursu: ATRA 45 mq/m² + Sitozar 100 mq/m² + Daunorubisin 60 mq/m²
- 3.İntensivləşmə kursu: ATRA 45 mq/m² + Sitozar 1000 mq/m² + Daunorubisin 45 mq/m²
- 4.Saxlayıcı terapiya kursu: ATRA 25 mq/m² (15gün/hər 3 ayda) + 6-Merkaptopurin 50 mq/m² (hər gün) + Metotreksat 20 mq/m² (həftədə/1 dəfə).

Proqramda neyroleykozun profilaktikası da nəzərdə tutulur və bu 5 dəfə Sitozar + Metotreksat birləşməsinin onurğa kanalına yaşa müvafiq dozalarda hər kimyaterapiya kursundan əvvəl və intensivləşmədən sonrakı müddətdə yeridilməsi ilə təmin edilir.

Xəstə, S.Məmmədov, 5 yaşında, 25 oktyabr 2005–ji ildə Daşkəsən rayonundan Respublika Klinik Uşaq Xəstəxanasına qəbul olunmuşdur (x/t №1 191). Daxil olarkən xəstənin vəziyyəti son dərəcə ağır olmuşdur. Ağırliq hemorraqik və anemik sindromlar və ümumi intoksikasiya ilə əlaqədar olmuşdur. Uşaqda ağızın selikli qişasından, diş diblərindən, inyeksiya yerlərindən qanaxma və qansızmalar müşahidə edilmişdir. Sol yanağın əhəmiyyətli böyük hematomalı şişginliyi olmuşdur. Anamnezdən məlum olduğu kimi, uşaq 2 aya yaxındır ki özünü xəstə hiss edir. Ümumi zəiflik fonunda boyun limfa vəzlərin bir qədər böyüməsi, hərarətin yüksəlməsi və son günlər ərzində göstərilən simptomların artması fonunda sol çənədə diş ağrıları müşahidə edilib. Bununla əlaqədar, aparılan diş ekstraksiyasından sonra fasiləsiz davam edən və müalicəyə tabe olmayan qanaxma başlayıb. Göstərilən halların artması ilə əlaqədar olaraq, xəstəyə 100,0ml isti qan köçürülüb və xəstə yardım göstərilməsi, diaqnozun araşdırılması məqsədi ilə Bakı şəhərinə bizim klinikaya göndərilib.

Daxil olarkən (25.10.05.), periferik qanın müayinəsində: Hb–40 q/l, erit.–1,4 x 10¹² /l, tr.–7x10⁹/l, L –10 x10⁹/l, bl.hüj.–5%, lim–81%, mon.–14%, EÇS– 80mm/s. Mieloqramma: Mielositar blast hüj. – 97,4%, miel. – 2%, m/m.– 0,4 %.

Sitokimyəvi müayinəsində: blast hüjeyələrdə peroksidaza və lipidlərə qarşı kəskin, 100% müsbət reaksiya alınmışdır.

Sitoqenetik müayinə aparmaq texniki səbəbdən mümkün olmamışdır.

Likvorun müayinəsində göstərijilər norma daxilində olmuşdur.

Göstərilən klinik-laborator müayinələrin javablarını əsas götürərək, xəstəyə FAB təsnifatı üzrə «Kəskin mieloblast leykoz, M₃», başqa sözlə, «Kəskin promielositar leykoz» diaqnozu qoyulmuşdur.

Diaqnoz təsdiqləndiyi gündən xəstəyə ATRA preparatı (Vesanoid, firma «Roche») təyin edilmiş, müalicənin 3-jü günündən Sitozar + Daunorubisin kombinasiyası əlavə edilmişdir. Əsas müalicə ilə yanaşı xəstədə müşahidə edilən hemorraqik və anemik sindromlarla mübarizə aparmaq məqsədi ilə eritrosit kütləsi №4, təzə hazırlanmış plazma №6, aminokapron turşusu və eləcə də dezintoksikasion, antibakterial, antifungal və simptomatik müalicədən istifadə edilmişdir.

Müalicənin gedişində induksiya müddətində periferik qanın göstərijiləri aşağıdakı kimi olmuşdur (jədv.1).

Jədvəl 1. Periferik qanın göstərijiləri

Göstərijilər	Tarix					
	25.10.05	29.10.05.	02.11.05.	07.11.05	14.11.05.	28.03.07*
Hb q/l	40	36	50	74	81	80
Erit. 10 ¹² /l	1,40	1,30	1,30	2,80	3,00	2,96
Tr. 10 ⁹ /l	7,0	Tək-tək	Tək-tək	Tək-tək	60,0	192,4
Leyk. 7x10 ⁹ /l	10,0	9,0	0,5	1,6	11,8	7,4
Blast hüj.%	5					
M/m. %						
Miel. %						
Ç. %		1			1	2
S. %		2		1	39	57
Eoz. %		1				4
Bazof. %						
Limf. %	81	94	Tək-tək	15	36	34
Monos. %	14	2		3	24	3
EÇS mm/s	80	40	15	26	37	10

Qeyd: * – saxlayıcı terapiya etapında orta rəqəmlər

Müalicənin 5-ji günü hemorraqik əlamətlər azalmağa meyilli olub, 10-ju gündən etibarən hemorraqik sindrom tam götürülmüşdür. İnduksiya kursu başa çatdıqdan sonrakı 3 gündən başlayaraq, xəstədə ağır sitopenik hal inkişaf etməyə başlamış və bu 2 həftə davam etmişdir. Göstərilən vəziyyət polikimyəvi müalicənin ağırlaşması kimi qiymətləndirilib və müvafiq tədbirlər görüldükdən sonra müalicə kursunun 20-ji günü (14.11.05) xəstənin vəziyyətində əsaslı dönüş yaranmışdır: intoksikasiya əlamətləri ötmüş, uşaq aktivləşmiş, həyat keyfiyyət göstərijiləri bərpa olmuşdur. Periferik qanın göstərijiləri normallaşmışdır (jədv.1).

01.12.05 tarixdə sümük iliynin təkrari müayinəsində mielositar blast hüjyrələrin tamamilə yoxa çıxması və normal qanyaranmanın tam bərpa olduğu təsdiqlənmişdir (jədv.2). Bundan sonra konsolidasiya kursu başlanmışdır.

Jədvəl 2. Sümük ili müayinəsinin nəticələri

Göstərijilər	Tarix				
	25.10.05	01.12.05*	28.12.05*	31.08.06.*	28.03.07*
Differensasiya olunmamış blast hüj. %	0	2,2	3,2	2,8	3,2
Mielositar blast hüj. %	97,4				
Promielositlər		0,4	2,8	0,4	
Miel. %	2	19,6	23,2	0,4	15,2
M/m. %	0,4	14,8	14	16,4	10
Qeyd: * qanyaranmanın digər hüjyrələrinin qarşılıqlı münasibəti norma daxilində olmuşdur					

Likvorun müayinəsində bütün hallarda göstərijilərdə patoloci dəyişiklik qeyd olunmamışdır.

Qeyd etmək lazımdır ki, istər konsolidasiya, istərsə də intensivləşmə kursunun gedişində xəstənin ümumi vəziyyəti stabil olmuş, hər 2 kurs orta dərəcəli sitopeniya ilə müşayiət edilmişdir; periferik qanın göstərijilərinin minimal səviyyəsi belə olmuşdur: leyk.-1,9 x10⁹/l (neytr.- 31%), tromb.- 44 x10⁹/l, Hb -60 q/l. Bu hal qısa müddətli olub, təqribən, 1 həftə davam etmişdir.

11.02.06 tarixdən xəstənin müalicəsinin saxlayıcı terapiya etarı başlanmışdır.

Müalicə ambulator nəzarət üzrə aparılır. Müalicənin gedişində kontrol müayinələr alınmış müsbət kliniki-laborator göstərijilərin saxlandığını, xəstənin tam remissiyada olduğunu təsdiqləyir. Hal-hazırda müalicə proqramı başa çatmaq üzrədir.

Göstərilən bu nəticə bizim təjribəmizdə kəskin promielositar leykozun müalicəsində ATRA preparatı tətbiq etdikdən sonra aldığımız ilk müsbət nəticədir.

ƏDƏBİYYAT

1. Баранова О.Ю., Френкель М.А., Волкова М.А. и др. - Гематология и трансфузиология, 2003, №4, с.3-10;
2. Кобзев Ю.Н., Флейшман Е.В. - Клиническая онкогематология /Под ред. М.А.Волковой. М.:Медицина, 2001. с.92-115;
3. Кондарова Е.В., Гиндина Т.Л., Гильнич Н.А. и др. - Гематология и трансфузиология, 2004, №2, с.46-47;
4. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Исаев В.Г. и др. - Гематология и трансфузиология, 2001, №3, с.26-34;
5. Самачатова Е.В., Масчан А.А., Алейникова Ш.В. и др. - Гематология и трансфузиология, 1997, №5, с.22-24;
6. Самачатова Е.В., Румянцев А.Г. - Гематология и трансфузиология, 1996, №2, с.29-32;
7. Школа гематолога - Гематология и трансфузиология, 2007, №1, с.38-40;
8. Burnett A., Goldstone A., Gray R. et.al. - Blood, 1997, v.90, №10, abstr.1474;
9. Degos I., Dombret H., Chomienne C. et al. - Blood, 1995, v.85, №10, p.2643-2653;
10. Fenaux P., Le Deley M., Castaigne et. al. - Blood, 1993, v.82, p.3241-3249;
11. Gillard E., Solomon E. - Cancer Biology, 1993, v.4, p.359-367;
12. Head D., Kopecky K., Weick J. et.al. - Blood, 1995, v.86, №5, p.1717-1728;
13. Huang M., Ye E., Chen S. et.al. - Blood, 1988, v.72, p.567-572;
14. Licht J., Chomienne C., Goy A. et.al. - Blood, 1995, v.85, p.1083-1094;
15. Melnick A., Licht J. - Blood, 1999, v.93,

* * *

POLİMERAZA ZƏNJİRVARİ REAKSİYASINA ƏSASLANAN ÜSULLAR VASİTƏSİLƏ β–QLOBİN GENİNDƏ Xmn1 RESTRİKSİYA SAYTININ POLİMORFİZMİNİN TƏDQIQI

E.Z.Abbasova, A.B.Hajiyev, E.E.Rəsulov, E.M.Rəsulov

*B.Eyvazov ad. ET hematologiya və transfuziologiya institutu; Mərkəzi neftçilər
xəstəxanası; GEN LAB, Bakı ş.*

Molekulyar biologiya və molekulyar genetika elmlərinin inkişafı bir sıra yeni diaqnostika üsullarının işlənilib hazırlanmasına əsas vermişdir ki, bu da, öz növbəsində, molekulyar diaqnostikanın, molekulyar təbabətin sürətlə inkişafına səbəb olmuşdur [4,6,10].

Kəşflərdən ən əhəmiyyətli hüceyrə bölünməsində mövjud replikasiya prosesinin in vitro təkrarı olan “polimeraza zənjirvari reaksiyasıdır” (PZR). PZR metodu üçün çox az bioloji material (DNT və RNT) tələb olunur. Hətta bir hüceyrədən alınmış genetik material səviyyəsində istənilən irsi xəstəliyin diaqnostikasını aparmaq mümkündür. Bioloji materialın – jift hüceyrələrinin (xorion hüceyrələri), amniotik məhlulun fibroblastlarının az miqdarı ilə PZR metodunun iştirakı ilə bir sıra irsi xəstəliklərin ana bətnində erkən prenatal diaqnostikası mümkün olmuşdur. Prenatal diaqnostikası mümkün olan irsi xəstəliklərdən, α -talassemiyanı, β -talassemiyanı, ayparaşəkilli anemiyanı, hemofiliya A və hemofiliya B-ni, Qentinqton xəstəliyini, Düşen sindromunu, hemoxromatozu, Q6FD-fermentinin çatışmamazlığını, Zandqoff xəstəliyini və s. göstərmək olar [5,7,8].

Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının məlumatına əsasən (1996), dünya əhalisinin 266 milyonunda (5,1%) talassemiya və anormal hemoqlobinlərin patoloji genləri aşkar edilir. Hər il doğulan 144 milyon uşağın təxminən 6,5% (9.285.000) heterozigot genotipli ana doğur [1,3,10,12].

Müasir tibb elminə α - və β -talassemiyanın 400 artıq molekulyar tipi məlumdur [4,11,12].

Azərbaycan Respublikasının əhalisi üçün β -talassemiyanın 20 artıq mutasiyası identifikasiya edilmişdir. Bu mutasiyalar ayrı-ayrılıqda β -qlobin zənjirinin biosintezini transkripsiya və translyasiya səviyyələrində pozaraq β^0 - və β^+ -talassemiya fenotiplərinə gətirib çıxarır. Hər bir fenotipin arxasında onlarla mutasiya durur [2,12,13].

β^0 -talassemiya zamanı β -qlobin zənjirinin biosintezini tamamilə pozulur və xəstə ağır klinikaya malik olur. β^+ -talassemiya zamanı β -qlobin zənjirinin biosintezini müxtəlif dərəcələrdə pozulur və xəstənin klinikası β -qlobin zənjirinin biosintezinin pozulma dərəcəsindən asılı olur. Son zamanlar müəyyən edilmişdir ki, xəstəliyin klinikası talassemiya geninin molekulyar tipindən əlavə, yerləşdiyi haplotipdən də asılı-

dır. Haplotipin tərkibində mövjud polimorf restriksiya saytları birbaşa və ya dolayı yolla β -qlobin klasterində yerləşən genlərin o jümlədən γ -qlobin geninin ekspresiyasına müsbət təsir edir.

β -qlobin klasterinin molekulyar analizi g -qlobin genindən 158 nukleotid ardıcılığı yuxarı istiqamətdə *Xmn1* polimorf restriksiya saytına təsadüf edilir. *Xmn1* restriksiya saytının olması müsbət, olmaması – mənfi qiymətləndirilir və öz əksini g -qlobin geninin (g -QQ) ekspresiyasında tapır. g -QQ-nin ekspresiyası fetal hemoqlobinin (HbF) miqdarı ilə mütənasibdir. HbF-nin miqdarının yüksək olması β -talassemiyanın klinikasının yumşaq keçməsinə gətirib çıxarır. Beləliklə, eyni β -talassemiya mutasiyasının müxtəlif polimorf saytlı haplotiplərdə təsadüf xəstəliyin müxtəlif klinikasına səbəb olur.

Respublikanın əhalisində təsadüf olunan β -talassemiyalı uşaqlarda mutasiyaların tipi və *Xmn1* restriksiya polimorf saytının əlaqəli öyrənilməsi qarşıya məqsəd qoyulmuşdur.

MATERIAL VƏ METODLAR. Material B.Eyvazov ad. ET Hematologiya və transfuziologiya İnstitutunda toplanmışdır. Böyük talassemiya diaqnozlu xəstə uşaqlardan venoz qan həjmi 5 ml olan və tərkibində EDTA olan sınaq süşələrinə götürülmüşdür. Ümumiyyətlə, talassemiya diaqnozlu 52 xəstə uşaqdan qan götürülmüşdür.

Talassemiyanın fenotipi (β^0 -talassemiya və β^+ -talassemiya) hemolizatın poliakrilamid-amfolin gelində (pH 3,5–9,5 və 5,5–8,5) izoelektrofokuslaşdırma (İEF) metodu ilə müəyyən edilmişdir [10]. Analizin aparılmasına olan əsas göstəriş – xəstədən qanın götürülməsi sonunju qan köçürülməsindən 1–1,5 ay sonra olmalıdır.

Xmn1 restriksiya saytının polimorfizmi 52 β -talassemiyalı uşağın qanından ayrılmış DNT molekulunda aparılmışdır. DNT molekulunun analizi iki mərhələdə həyata keçirilmişdir: 1. β -qlobin geninin mutasiyasının identifikasiyası və 2. *Xmn1* restriksiya saytının polimorfizminin təyini. Analiz məqsədilə, birinci növbədə, xəstənin qanından DNT molekulu ayrılmış, intaktlığı aqaroza gelində elektroforez yolu ilə müəyyənləşdirilmişdir [5]. β -qlobin geninin mutasiyalarının identifikasiyası yüksək temperaturu allel-spesifik amplifikasiya üsulu ilə Fransanın istehsalı olan termosikler-amplifikator cihazında aparılmışdır.

Respublika əhalisində aşkar edilib identifikasiyası aparılmış β -qlobin geninin mutasiyalarına uyğun altı müxtəlif sintetik oliqonukleotid praymerdən istifadə edilmişdir: 1. β^0 - İVS-1 (Q-A); 2. β^0 -kodon 8 (-AA); 3. β^0 - İVS-1-110 (Q-A); 4. β^+ - İVS-1-6 (T-S); 5. β^0 -kodon 8/9 (-Q) və 6. β^+ - İVS-1-5 (Q-S).

Xmn1 restriksiya saytının polimorfizmi β -talassemiyalı 52 uşağın qanından ayrılmış DNT molekulunda aparılmışdır.

Fetal hemoqlobinin miqdarı Betke üsulu ilə müəyyən edilmişdir [5].

NƏTİJƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ. DNT molekulunun analizi iki mərhələdə aparılmışdır: 1. β -qlobin geninin mutasiyasının identifikasiyası və 2. *Xmn1* restriksiya saytının polimorfizminin təyini.

PZR metodunun əsasında nuklein turşularının (DNT və RNT) unikal xüsusiyyəti – özünün reproduksiyası durur. Bu xüsusiyyətdən istifadə edərək, biz sınaq şüşəsində in vitro süni olaraq DNT molekulunun spesifik fraqmentinin əlavə kopyası almışdıq.

Bu məqsədlə PZR üsulu üçün həjmi 0,2 ml olan eppendorf adlı sınaq şüşəsinə 5 mkl genom DNT, 20 mkl praymerlər, dezoksiribonukleotidlərdən (dATF, dTTF, dQTF və dSTF) və 0,2 mkl termostabil DNT-polimeraza fermenti əlavə edilir. DNT fraqmenti-nin sintezi məqsədlə reaksiya qarışığı bir dəfə qizdirilma-denaturasiya (92°S, 20 saniyə), bir dəfə soyudulma – otjiq (55°S, 30 saniyə) və bir dəfə reaksiyanın aparıl-ması ilə bir mərhələ kimi qəbul edilərsə (72°S, 40 saniyə), PZR tam şəkildə aparmaq üçün 30 tsikldən istifadə edilmişdir. Nəzəri hesablamalara görə, reaksiya tam bitdik-dən sonra sintez olunmuş DNT fraqmentinin miqdarı təxminən 200–250 min dəfə artır. Əldə edilmiş DNT fraqmentinin miqdarı qarşımıza qoyulmuş molekulyar diaq-nostikanın aparılmasına kifayət etmişdir.

Molekulyar diaqnostika məqsədlə Respublika əhalisində aşkar edilib identifi-kasiyası aparılmış β -QQ-nin mutasiyaslarına uyğun altı müxtəlif mutasiya praymer-lərdən istifadə edilmişdir. Aşkar edilmiş mutasiyalar aşağıda qeyd edilmişdir: 1. β -QQ-nin böyük intronunun birinci adenin nukleotidinin qvanin nukleotidi ilə əvəzi – homoziqot β^0 - İVS-2-1 (Q-A) – 17 uşaqda, iki tip kompaund forma; \diamond / β^0 - İVS-2-1/ β^0 - İVS-1-110 – 4 uşaqda, β/β^0 - İVS-2-1/ β^0 -kodon 8 – 3 uşaqda identifikasiya edilmişdir.

β -QQ-nin birinci ekzonunun 8-ji kodonunda iki adenin nukleotidinin mikro-de-esiyası – β^0 -kodon 8 (-AA) 10 uşaqda, kiçik intronunun 110-ji vəziyyətində ade-nin nukleotidinin qvanin nukleotidi ilə əvəzi – β^0 - İVS-1-110 (Q-A) – 12 uşaqda, ki-çik intronunun 6-ji vəziyyətində timin nukleotidinin sitozin nukleotidi ilə əvəzi – β^+ - İVS-1-6 (T-S) – 4 uşaqda, birinci ekzonunda 8/9-ju kodonlarda qvanin nukleo-tidinin delesiyası – β^0 -kodon 8/9 (-Q) – 3 uşaqda və kiçik intronunun 5-ji vəziyyə-tində qvanin nukleotidinin sitozin nukleotidi ilə əvəzi – β^+ - İVS-1-5 (Q-S) – 1 uşaq-da aşkar edilmişdir.

Ədəbiyyatın təhlilinə istinad edərək, qeyd edilməlidir ki, β^0 -İVS-2-1 (Q-A), β^+ - İVS-1-110 (Q-A), β^+ - İVS-1-5 (Q-S) və β^+ - İVS-1-6 (T-S) mutasiyaları β -qlobin po-lipeptidinin biosintezini prosesinq mərhələsində, β^0 -kodon 8 (-AA) və β^0 -kodon 8/9 (-Q) mikrodelesiyaları stop kodon əmələ gətirərək, transkripsiya prosesini pozur [1,2].

İdentifikasiya edilmiş mutasiyalardan β^0 - və β^+ -fenotopinə malik olmuşdur. β^0 -fenotipində, β^+ -fenotopindən fərqli olaraq, beta qlobin geninin ekspressiyası tama-milə pozulur. DNT analizində identifikasiya edilmiz mutasiyalar izoelektrofokuslaş-dırma yolu ilə alınmış nəticələri təsdiq etmişdir.

Xmn1 restriksiya saytının polimorfizmini öyrənmək məqsədlə eppendorf sınaq şüşəsinə 250 mkl PSR buferi, 25 mkl 96 sayılı praymer, 25 mkl 97 sayılı praymer, 1,2 mkl ferment – amplitaq əlavə edərək, qarışdırılmışdır. Sonra üzərinə 1,5 mkl genom DNT (1 pq/ml) əlavə edilərək, təkrar qarışdırılmış və üzərinə iki damla parafin yağı əlavə edilərək, termotsiklərdə 30 tsikl amplifikasiyası aparılmışdır (1 tsikl – 94°S–1 dəqiqə, 60°S–1 dəqiqə və 72°S 1 dəqiqə 30 saniyə). Amplifikatın üzərinə 3 mkl reak-

siya buferi və 3 mkl Xmn1 restriktaza (endonukleaza) fermenti əlavə edilərək, geçə ərzində termostata yerləşdirilmişdir (37°S). Analizin nəticəsi termostatdan sonra amplifikatın aqaroza gelində elektroforezi vasitəsilə müəyyən edilmişdir.

1 jədvəldə böyük talassemiya diaqnozlu 52 xəstə uşağda aşkar edilmiş mutasiyaların Xmn1 restriksiya saytı ilə əlaqəni göstərmişdir. (-) işarəsi Xmn1 restriksiya saytının olmamasını, (+) – Xmn1 restriksiya saytının olmasını göstərir.

β^{+-} İVS-1-5 (Q-S) və β^{+-} İVS-1-6 (T-S) mutasiyalarından fərqli olaraq, bütün mutasiyalarda Xmn1 (+) restriksiya saytının tezliyi yüksək olmuşdur. Ən yüksək tezlik – 75,7% β^0 -İVS-2-1 (Q-A) mutasiyasında aşkar edilmişdir.

Tədqiq edilmiş talassemiyalı 52 xəstənin 22 – 42,31% (+/+), 16 – 30,77% (-/+) və 14 – 26,92% (-/-) fenotipli olmuşdur.

Xmn1 (+) restriksiya saytının tezliyi – 57,69%, Xmn1 (-) restriksiya saytının tezliyi 42,31% olmuşdur.

Jədvəl. β -QQ-nin mutasiyaları və Xmn1 restriksiya saytının polimorfizmi

Mutasiyanın tipii	Xmn1 restriksiya saytı			
	(-)		(+))	
	say	%	say	%
β^0 -İVS-2-1 (Q-A)	9	24,3	28	75,7
β^{+-} -İVS-1-110 (Q-A)	13	46,4	15	53,6
β^{+-} İVS-1-5 (Q-S)	1	50,0	1	50,0
β^{+-} İVS-1-6 (T-S)	4	50,0	4	50,0
β^0 -kodon 8 (-AA)	10	43,5	13	56,5
β^0 -kodon 8/9 (-Q)	2	33,3	4	66,7

β -talassemiya diaqnozlu xəstələrdə xəstəliyin fenotipi İEF, mutasiyaların molekulyar tipləri PZR metodları ilə identifikasiya edilmişdir. Xmn1 polimorf restriksiya saytının üç fenotipi; -/-, -/+ və +/+ aşkar edilmiş, təsadüf etmə tezlikləri hesablanmışdır.

Böyük talassemiya diaqnozlu xəstələrin hamısının qanında HbF miqdarı təyinatı aparılmışdır. Maraqlı nəticə əldə edilmişdir. Xmn1 polimorf restriksiya saytının +/+ fenotipində mutasiyanın tipindən asılı olmayaraq xəstələrin qanında HbF miqdarı yüksək olmuşdur (67,3–89,5%). -/- fenotipində HbF ən aşağı nəticələri qeydə alınmışdır – 12,4–33,7%. HbF miqdarının xəstəliyin klinikası ilə birbaşa əlaqəsi məlumdur. HbF miqdarı yüksək olduqca xəstəliyin klinikası daha yumşaq keçir. Əksinə olaraq HbF-in miqdarı aşağı olduqda xəstəliyin klinikası daha ağır olur. Beləliklə, mutasiyadan asılı olmayaraq, HbF miqdarı birbaşa olaraq Xmn1 polimorf restriksiya saytının fenotipindən asılılığı müəyyən edilmişdir.

Beləliklə, böyük β -talassemiyanın iki fenotipik forması (β^{+-} və β^0 -) və altı molekulyar tipi identifikasiya edilmişdir: 1. β^0 - İVS-1 (Q-A); 2. β^0 -kodon 8 (-AA); 3. β^0 -

IVS-1-110 (Q-A); 4. β^{+-} IVS-1-6 (T-S); 5. β^0 -kodon 8/9 (-Q) və 6. β^{+-} IVS-1-5 (Q-S).

Xmn1 polimorf restriksiya saytının üç fenotipi aşkar edilərək, təsadüf etmə tezlikləri müəyyən edilmişdir: -/- (26,9%), -/+ (30,77%) və +/+ (42,31%). (+) və (-) saytların gen tezlikləri müvafiq olaraq 57,69% və 42,31% olmuşdur.

α -talassemianın mutasiya tipindən asılı olmayaraq, HbF miqdarı birbaşa olaraq, Xmn1 polimorf restriksiya saytının fenotipindən asılılığı müəyyən edilmişdir.

ƏDƏBİYYAT

1. Arcasoy A. - 2. Uluslararası Talassemi Yaz Okulu. Gime/KKTC. 01-05 Nisan 2002, p.1-6; 2. Asadov Ch. – Int. Islamik Medikal J., 1996, p.10-14; 3. Atlas R., Bei A. – Acad. press inc. New York. 2000, p.399; 4. Ehrlich G., Greenberg S., Abbott M. – Acad. press inc. New York, 2000, p.325; 5. John S., Dacie V., Lewis M. Praktical Haematology. Edinburgh London Melbourne and New York, 1984, p.453; 6. Lee S., Taylor J. – Acad. press inc. New York, 2000, p.282; 7. Namazova A., Rasulov E. - 2nd Int. Thalassemia Summerschool. Kyrenia/North Cyprus. 01-05 April 2002, p.45; 8. Oliveri O., Vitoux D., Galactéros F. et al. - 4th Int. conf. on thalasemia and the hemoglobinopathies. Nice-Acropolis - France, 6-8 November 1991, p.113; 9. Panepinto J., Magid D., Rewers M. et al. - J Pediatr, 2000, v.136, s.2, p.201-208; 10. Perrine S., Ginder G., Faller D. et al. - New Eng. J. Med., 1993, v.328, p.81-86; 11. Rasulov E. - Theoretical and practical problems of medicine, Baku, 1989, p.93; 12. Rasulov E. Gene geography and conception of prophylactic of genetic variants of beta-thalassemia in Azerbaijan. Doctor dissertation. Kiev, 1992; 13. White T., Bruns T., Lee S. et al. – Acad. press inc. New York, 2000, p.315.

S u m m a r y

RESEARCH OF POLYMORPHISM OF XMN 1 SITE IN THE GENE OF B-GLOBINE BY THE PCR METHOD

E.Abbasova, A.Gadžiyev, E.E.Rasulov, E.M.Rasulov

The genetical analysis of the β -globine gene has been carried out by applying the method of PCR. 6 types of mutation were identified in thalassemia. 3 henotypes for X mn1 site were determined in the β -globine gene. There was established correlation between phenotypes of Xmn1 site and content of fetal hemoglobin in blood of the patients having with diagnosis of thalassemia мажор (Coolie anemia).

* * *

АНТИМУТАГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И ПОДЛЕЖАЩИЕ МЕХАНИЗМЫ

А.А.Мехтиев, С.К.Мовсум-заде

Институт физиологии им. А.И.Караева, г.Баку

Согласно литературным данным, серотонин появляется на ранних этапах эмбрионального развития организма животных и принимает активное участие в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки клеток [3,4]. В сформировавшемся организме серотонинергическая система, по-видимому, обеспечивает поддержание зрелых клеток в дифференцированном состоянии, а также способствует дифференцировке стволовых. Необходимость в существовании такой дифференцировочной регуляции в зрелом организме обусловлена тем, что при определенных условиях зрелые клеточные элементы обладают способностью к дедифференцировке и превращению в форму стволовых клеток [5]. В ранее проведенных экспериментах на серебряных карасях было выявлено, что их экспозиция в пресной воде с примесями нефти в концентрации 100 мг/л в течение 5 суток вызывает заметное повышение уровня серотонин-модулируемого антиконсолидационного белка (СМАБ) в печени животных, отражающее соответствующее повышение уровня серотонина [8]. СМАБ был ранее выделен из головного мозга крыс, определены его физико-химические свойства и участие в интегративной деятельности головного мозга [2]. Было установлено, что СМАБ лишён видовой и тканевой специфичности. При этом, в

описанных выше экспериментах не наблюдалось превышения фонового уровня мутагенных изменений в тканях рыб (микроядерный тест [13]). С другой стороны, в печени бычков, отловленных из загрязнённой промышленными отходами зоны Каспийского моря, отмечалось резкое снижение уровня СМАБ параллельно с заметным ростом мутагенных изменений в эритроцитах. Полученные результаты позволяют предполагать наличие антимутагенной активности у серотонинергической системы, а возрастание уровня мутагенных изменений в эритроцитах у бычков, вероятно, обусловлено истощением ресурсов серотонинергической системы, вызванным продолжительным воздействием на организм животных неблагоприятных факторов окружающей среды. Настоящее исследование было задумано с целью изучения антимутагенной активности серотонинергической системы в тканях рыб и анализа подлежащих механизмов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Выделение СМАБ осуществляли из головного мозга быка ранее описанным способом [2], гомогенность очищенного белка оценивали электрофоретически. Иммуноглобулины к СМАБ получали в результате 3-4-месячной иммунизации кроликов путём подкожных инъекций очищенного белка в количестве 300 мкг всегда в смеси с равным объёмом полного адьюванта Фрейнда.

Опыты были выполнены на годовалой молоди осетров (*Acipenser gueldenstaedti persicus*) и серебряных карасях (*Carassius auratus*) весом 17-28 г. Осетров разбили на 3 группы: 1) контроль (n=11) – животных содержали в контейнерах с пресной водой; 2) 1 опытная группа (n=12) – животных помещали на 3 суток в воду, в которую предварительно добавляли донные отложения из зоны Бакинской бухты в концентрации 0,8 мл/л, после чего их переводили в чистую воду на 7 суток; 3) 2 опытная группа (n=13) – животным предварительно внутримышечно вводили СМАБ в объёме 1 мл и концентрации 1,5 мг/мл и помещали на 3 суток в воду с примесями донных отложений (0,8 мл/л), после чего им вновь инъецировали СМАБ и переводили в чистую воду (7 суток). По завершении опыта из хвостовой вены забирали кровь, делали мазки на предметных стёклах и окрашивали по Романовскому-Гимзе. Уровень мутагенных изменений оценивали с помощью микроядерного теста по количеству микроядер, обнаруживаемых в цитоплазме 1000 эритроцитов в результате исследования окрашенных мазков крови под световым микроскопом [13].

При проведении опытов на серебряных карасях животных опытной группы помещали на 3 суток в пресную воду, в которую предварительно добавляли нефть из месторождения «Чираг» в концентрации 500 мг/л. По завершении экспозиции животных забивали, извлекали головной мозг, экстрагировали водорастворимые белки в экстрагирующем буфере, диализовали против 0,01 М фосфатного буфера (pH 7,4) и разделяли методом электрофореза в градиенте плотности (4-30%) полиакриламидного геля (ПААГ) на вертикальных пластинах в трис-глициновой буферной системе (pH 8,3). Наряду с пробами осуществляли фракционирование белков-стандартов с известными значениями молекулярных масс. По окончании электрофореза гелевые пластины фиксировали в 12,5% трихлоруксусной кислоте, окрашивали в 0,1% растворе Кумасси бриллиантового синего R-250, содержащего 7% уксусной кислоты и 25% этанола, и денситометрировали. Результаты опытов погруппно усредняли и сравнивали по t-критерию Стьюдента.

Одновременно с электрофоретическим разделением осуществляли определение уровня СМАБ в головном мозге животных методом непрямого твёрдофазного иммуноферментного анализа на полистироловых планшетах. Для этого аликвоту от каждой белковой пробы использовали в качестве антигенов и вносили в лунки в 0,1 М буфере трис-HCl (pH 8,6) в концентрации 20 мкг/мл. Концентрацию белка определяли по методу Бредфорд [13]. В качестве первых антител использовали поликлональные кроличьи иммуноглобулины к СМАБ, в качестве вторых – противокроличьи козы иммуноглобулины с конъюгированной пероксидазой хрена (пр-во Кардиоцентра, Москва). Субстратом для пероксидазы служил 0,05% раствор ортофенилендиамина в 0,05 М цитрат-фосфатном буфере (pH 4,5). Реакцию останавливали с помощью 3 М раствора NaOH спустя 20 мин после добавления субстрата. Результаты реакции считывали на фотометре «StatFax 303» на длине волны 492 нм, погруппно усредняли и сравнивали по t-критерию Стьюдента.

На серебряных карасях была также проведена серия исследований по изучению влияния внутримозгового введения СМАБ на спектр водорастворимых белков головного мозга. С этой целью карасей наркотизировали внутримышечным введением раствора этаминала натрия, вводили СМАБ в количестве 10 мкл и концентрации 1,5 мг/мл в область IV желудочка головного мозга и помещали в контейнер с чистой водой. Через 3 часа животных забивали, извлекали головной мозг, экстрагировали и фракционировали водорастворимые белки методом электрофореза, как описано выше.

Анализ состава донных отложений осуществляли методом атомно-абсорбционной спектроскопии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ состава донных отложений из зоны Бакинской бухты с целью определения элементного состава и присутствия нефтепродуктов выявил следующую картину: нефтепродукты – 38,87 мг/г сухого вещества, цинк – 1962 мкг/г, медь –

78,6 мкг/г, никель – 13,3 мкг/г, свинец – 388,7 мкг/г, марганец – 166,5 мкг/г, кадмий – 0,39 мкг/г, серебро – 17,1 мкг/г, кобальт – 6,8 мкг/г и железо – 13291 мкг/г.

В результате экспозиции молоди осетров в пресной воде, содержащей донные отложения, было обнаружено значительное увеличение уровня мутагенных изменений в эритроцитах животных, по сравнению с контрольным уровнем ($p < 0,001$; рис.1). В то же время, у животных из 2 опытной группы, которым до помещения в воду с донными отложениями и при переводе их в чистую воду дважды вводили СМАБ, уровень мутагенных изменений оказался сниженным вдвое ($p < 0,01$ относительно значений 1 опытной группы; рис.1). Таким образом, искусственное повышение активности серотонинергической системы в тканях путём введения СМАБ привело к значительному снижению уровня мутаций, вызванных воздействием неблагоприятных условий окружающей среды на организм животных.

При изучении подлежащих механизмов антимуtagenной активности серотонинергической системы на серебряных карасях были получены следующие результаты. В первой серии исследований помещение животных на 3 суток в воду, содержащую 500 мг/л нефти, приводило к резкому увеличению уровня электрофоретической белковой фракции с молекулярной массой 70 кДа, предположительно относящейся к БТШ70 ($p < 0,001$; рис.2). Вместе с тем, в головном мозге исследованных животных наблюдалось заметное увеличение содержания СМАБ ($p < 0,001$; рис.3). Приведенные результаты исследований свидетельствуют об одновременном происходящем увеличении уровня СМАБ и усилении синтеза предположительно БТШ70 в головном мозге животных.

На основании полученных данных было выдвинуто предположение о том, что серотонинергическая система организма, по-видимому, участвует в регуляции синтеза БТШ, а её активация, обусловленная воздействием неблагоприятных факторов, индуцирует их усиленный синтез. Для проверки этого предположения исследовали влияние внутримозгового введения СМАБ на спектр водорастворимых белков головного мозга серебряных карасей. В результате проведенных опытов было выявлено, что однократное введение СМАБ по прошествии 3 часов приводит к резкому увеличению уровня белковой фракции ($p < 0,01$; рис.4), обладающей молекулярной массой 90 кДа и предположительно являющейся БТШ90.

Таким образом, из полученных результатов следует, что активация серотонинергической системы вызывает увеличение уровня предположительно БТШ90. Как известно из литературы - (ФТШ), что приводит к фосфорилированию и последующей активации ФТШ [14].

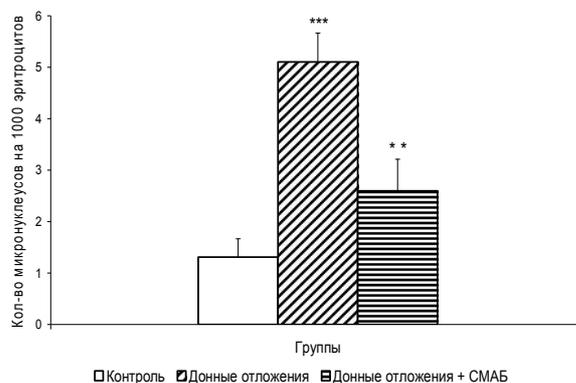


Рис.1. Влияние донных отложений и СМАБ на уровень мутагенных изменений в эритроцитах осетров
Примечания: ** - $p < 0,01$, * - $p < 0,001$**

Активированные ФТШ формируют тримеры, которые связываются с промотором гена БТШ70 и запускают его транскрипцию, что, в итоге, приводит к возрастанию уровня м-РНК и БТШ70 в подвергнутой неблагоприятному воздействию клетке. Следовательно, увеличение уровня БТШ90 является начальным этапом каскада событий, завершающихся усилением синтеза БТШ70.

Многочисленные исследования показали, что БТШ70 является белком-шапероном, обеспечивающим защиту различных клеток организма от повреждающего воздействия неблагоприятных факторов. В частности, было обнаружено, что усиление синтеза БТШ70 в клетках обеспечивает их защиту от повреждающего воздействия таких факторов, как аноксия, изменение pH в щелочную и кислую сторону, ксенобиотики, тяжёлые металлы, рентгеновское излучение [1,7,9,10,12,15]. Кроме того, в опытах на эмбрионах тутового шелкопряда и на рогатковой рыбе установлено, что БТШ70 не обладает специфичностью в отношении природы неблагоприятного фактора, вызвавшего его усиленный синтез, и резистентность, обусловленная их усиленным синтезом, распространяется также на другие неблагоприятные факторы – так называемый феномен перекрёстной толерантности [1,16].

В литературе существует ряд косвенных данных, свидетельствующих о существовании регуляторного влияния серотонина на синтез БТШ70. В частности, в экспериментах на самках тилпии (*Oreochromis mossambicus*), выполненных в преднерестовый период, исследовали влияние серотонина на предпочтение различных интервалов температур [17]. Рыб содержали в термоградиенте, который представлял собой аппарат, состоявший из 8 камер, в которых поддерживали температуру от 14 до 44°C. Было обнаружено, что внутривентрикулярные микроинъекции серотонина (3 мкл в концентрации 10^{-6} М) вызывали достоверное увеличение избираемой температуры. Вследствие того, что в основе адаптации организмов к повышенной температуре лежит усиленный синтез БТШ70 [6,11], можно полагать, что выявленный авторами эффект серотонина на предпочтение животными высокой температуры в условиях свободного выбора

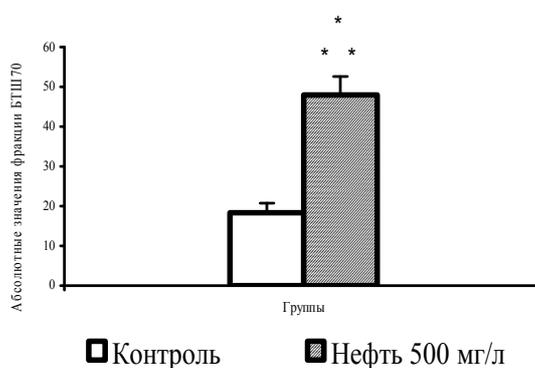


Рис.2. Влияние нефти на уровень БТШ70 в головном мозге серебряных карасей
Примечания: *** - $p < 0,001$

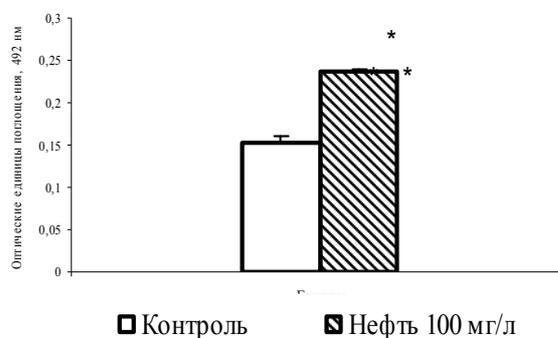


Рис.3. Влияние нефти на уровень СМАБ в печени серебряных карасей
Примечания: *** - $p < 0,001$

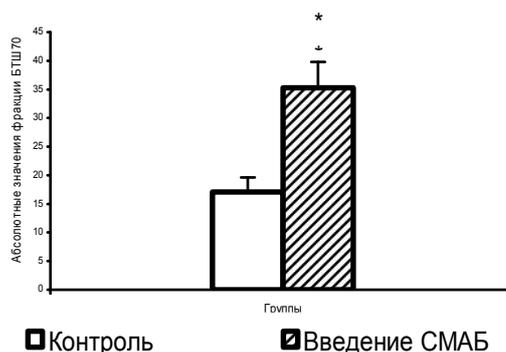


Рис.4. Влияние СМАБ на уровень БТШ90 в головном мозге серебряных карасей
Примечания: ** - $p < 0,01$

опосредован участием именно этой группы белков.

Таким образом, полученные результаты позволяют прийти к заключению о том, что серотонинергическая система организма обладает антимутагенной активностью, которая опосредуется БТШ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаев Ф.А. – Радиобиология, 1993, т.33, с.361-364;
2. Мехтиев А.А. – Бюлл. exper. биол. мед., 2000, т.129, №8, с.147-150;
3. Azmitia E. - Brain Res. Bulletin., 2001, v.56, №5, p.413-424;
4. Buznikov G., Wayne-Lambert H., Lauder J. - Cell Tissue Res., 2001, v.305, p.177-186;
5. Chen Sh., Zhang Q., Wu X. et al. - J. Am. Chem. Soc., 2004, v.126, №2, p.410-411;
6. Dilorio Ph., Holsinger K., Schultz R. et al. - Cell Stress and Shaperones, 1996, v.1, p.139-147;
7. Köhler H., Ekwert H. – Ecotoxicology, 1997, v.6, p.263-274;
8. Mekhtiev A., Gaisina A., Palatnikov G. et al. - Soil & Sediment Contam.: Int. J., 2005, v.14, №2, p.115-121;
9. Nishimura R., Dwyer B., Cole R. et al. - Exp. Cell Res., 1989, v.180, №1, p.276-280;
10. Petronini P., Alfieri R., Campiani C. et al. - J. Cell Physiol., 1995, v.162, №3, p.322-329;
11. Prodrabsky J., Somero G. - J. Exp. Biol., 2004, v.207, №13, p.2237-2254;
12. Sanders B. - Environmental Biomarkers /Eds. L.Shugart, J.McCarthy. Chelsea, MI: Lewis Publishers, 1998, p.165-191;
13. Schmid W. - Mutat. Res., 1975, v.31, №1, p.9-15;
14. Sharp F., Massa S., Swanson R. - Trends Neurosci, 1999, v.22, №3, p.97-99;
15. Spector M., Aliabadi Z., Gonzalez T. et al. - J. Bacteriol., 1998, v.180, №2, p.420-424;
16. Todgam A., Schulte P., Iwama G. - Physiol. Biochem. Zool., 2005, v.78, №2, p.133-144;
17. Tsai Ch., Wang L., Tsai Ch. - J. Exp. Zool., 2002, v.293, №5, p.443-449.

Summary

ANTIMUTAGENIC ACTIVITY OF SEROTONERGIC SYSTEM AND UNDERLYING MECHANISMS

A.Mekhtiev, S.Movsum-zadeh

The article concerns studying of antimutagen activity of serotonergic system. It was shown that artificial increasing of serotonergic level of sturgeon juveniles through intramuscular administration of serotonin-modulating SMAP protein leads to two-fold decline of mutagenic changes amount in erythrocytes induced by impact of sediment-containing water polluted with industrial wastes (0,8 ppt). Placing goldfish into the water containing oil (500 ppm) from "Chirag" deposit induced increase synthesis of heat shock protein with mol. weight of 70 kDa (HSP70) in the brains with simultaneous increase of SMAP level. Intracerebral administration of SMAP to goldfish caused increase of HSP90 in the brain cells. The conclusion that serotonergic system possesses antimutagenic activity, which is realized through HSP synthesis, is proposed.

СРЕДНЕ-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПЕПТИДЫ В КРОВИ И ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У ЖИВОТНЫХ С ТОКСИЧЕСКОЙ ГЕПАТОПАТИЕЙ

Н.А.Гамидова, А.А.Кадырова, Н.О.Гудратов, М.К.Мамедов

Азербайджанский медицинский университет; Национальный центр онкологии, г.Баку

В наших экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что в процессе химической индукции подострой токсической гепатопатии у лабораторных животных происходило не только изменение ряда иммунологических показателей периферической крови, но и верифицированное *in vivo* развитие депрессии неспецифической иммунологической резистентности (НИР), проявлявшееся в форме осязаемого снижения противоинойфекционной и естественной противоопухолевой резистентности [1,2].

Эти факты вновь подтвердили существование тесной взаимосвязи между иммунной системой и, в частности, эффективностью НИР и функциональным состоянием печени. Очевидно, что в основе такой взаимосвязи лежит тот факт, что функционирование иммунной системы (в том числе НИР) осуществляется на метаболической основе, а дисфункция печени, одного из центральных органов обеспечения метаболического гомеостаза, закономерно, отражается на многих показателях метаболического гомеостаза [3]. В то же время, весьма вероятно, что в развитии депрессии НИР на фоне патологии печени определенный вклад вносит и формирование эндогенной интоксикации, при которой накапливающиеся в крови токсические субстанции оказывают негативное влияние на иммунциты, отвечающие за обеспечение НИР [6].

Современная трактовка биохимических механизмов развития эндогенной интоксикации, поддерживаемая целым рядом исследователей, в качестве универсального маркера эндогенной интоксикации рассматривает уровень содержания в крови олигопептидов и веществ белковой природы с низкой и средней молекулярной массой, которые объединяют под общим названием "среднемолекулярных пептидов" [5].

Целью настоящего исследования было определение существования связи между уровнем "среднемолекулярных пептидов" в крови и состоянием неспецифической иммунологической реактивности и выяснение характера такой связи при экспериментальной патологии печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В процессе выполнения исследования был осуществлен динамический мониторинг ряда биохимических и иммунологических показателей у животных (белых мышей породы SHK массой тела 18-22 г) в процессе химической индукции подострой токсической гепатопатии (ТГ), на которых изучалось влияние ТГ на показатели естественной противоопухолевой и противоинойфекционной резистентности [8].

Индукцию ТГ осуществляли по известной методике путем перорального (с питьевой водой) ежедневного введения 2,5 мг/кг диэтилнитрозамина (ДЭНА) [4].

В процессе индукции ТГ и после завершения ее формирования кровь животных периодически исследовалась с помощью соответствующих биохимических методов, включавших определение активности "печеночных" ферментов и концентрации билирубина в крови. Кроме того, осуществлялось и периодическое морфологическое исследование ткани печени - гистологические препараты готовились и окрашивались традиционными методами.

Параллельно в процессе индукции ТГ кровь животных и суспензия спленоцитов исследовались с помощью комплекса симплифицированных иммунологических методов, позволяющих мониторировать изменение основных показателей, отражающих состояние НИР. Эти исследования включали: оценку фагоцитарно-метаболической активности нейтрофилов (с помощью НСТ-теста) и цитотоксической активности спленоцитов в отношении аллогенных клеток, определение удельной активности аденозиндезаминазы (АДА) в спленоцитах, а также определение концентрации в сыворотке крови альфа-интерферона (а-ИФН) [7].

Уровень в сыворотке крови животных "среднемолекулярных пептидов" определяли фотометрическим методом после обработки сыворотки крови трихлоруксусной кислотой по известной методике [9].

Данный показатель выражали в условных оптических единицах.

Полученные результаты математически обрабатывали, используя формулы вариационной статистики для малых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Судя по результатам проведенного биохимического мониторинга, по мере увеличения периода воздействия ДЭНА на организм животных отмеча-

лось постепенное нарастание выраженности признаков дисфункций печени и параллельно нарастание выраженности отклонений от нормы определенных иммунологических показателей.

Сопоставив показатели, отражающие изменение уровня средне-молекулярных пептидов в сыворотке крови в разные сроки исследования, мы пришли к выводу о том, что уже на 3-й день периода индукции ТГ уровень этих веществ в сыворотке крови более, чем в 2 раза превосходил исходный. В дальнейшем было отмечено продолжающееся нарастание величины этого показателя вплоть до 5 недели опыта. Однако, в последующие сроки уровень среднемолекулярных пептидов в крови не претерпел существенного повышения, сохраняясь на уровне, который, в среднем, более, чем в 5 раз превосходил исходный, ранее определенный у интактных животных.

В то же время, необходимо отметить, что по мере увеличения продолжительности периода введения ДЭНА, после кратковременного повышения на 3-й день опыта, отмечалось постепенно прогрессирующее снижение фагоцитарно-метаболической активности нейтрофилов, а также индекса цитотоксической активности спленоцитов и удельной активности АДА.

Сопоставление результатов иммунологических исследований и определения в сыворотке крови среднемолекулярных пептидов, полученных в разные сроки наблюдения, показало, что на начальном этапе индукции ТГ (первые 4 недели) нарастание выраженности признаков депрессии НИР у животных, подвергавшихся длительному воздействию перорально вводимого гепатотоксического агента (ДЭНА), происходило параллельно с повышением уровня в сыворотке крови среднемолекулярных пептидов. В то же время, на заключительном этапе индукции ТГ (5-8 недели) нарастание выраженности признаков депрессии НИР не сопровождалось существенным повышением уровня среднемолекулярных пептидов в крови, который на протяжении указанного периода не претерпел существенного повышения.

Учитывая последнее обстоятельство, мы предположили, что на начальном этапе токсического повреждения печени среднемолекулярные пептиды, уровень которых в крови на протяжении этого периода продолжал увеличиваться, оказывали негативное влияние на иммунциты, участвующие в обеспечении НИР. Однако, в дальнейшем, усугубление выраженности депрессии НИР, по всей вероятности, было связано не с повышением уровня среднемолекулярных пептидов, а какими-то иными метаболическими расстройствами, механизмы воздействия которых на иммунную систему все еще нуждаются в дальнейшем изучении [10].

Таким образом, на основании результатов проведенного нами экспериментального исследования мы пришли к заключению о том, что среди механизмов, опосредующих развитие депрессии НИР у животных с токсической гепатопатией на начальном этапе формирования последней, можно указать и на повышение уровня в крови среднемолекулярных пептидов, значение которых в качестве факторов, способных оказывать негативное влияние на НИР, на заключительном этапе развития гепатопатии снижается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гамидова Н.А., Мамедова Л.П., Мамедов М.К. и др. - Азерб. Ж. онкологии, 2005, №2, с.90-92;
2. Гамидова Н.А., Кадырова А.А., Мамедов М.К. и др. - Совр. достижения азербайджанской медицины, 2007, №2, с.93-95;
3. Гудратов Н.О. – Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. Баку, 2003, 36с.;
4. Кадырова А.А. - Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Баку, 2005;
5. Лабораторная диагностика эндогенной интоксикации. - Медицинские лабораторные технологии /Под ред. А.И.Карпищенко. СПб.: Интермедика, 1999, т.2, с.618-647;
6. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Экспериментальная патология печени и противоопухолевая резистентность /Под ред. Д.А.Алиева и Т.А.Семененко. М: Кристалл, 2003, 140с.;
7. Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р., Кадырова А.А. и др. Комплекс лабораторных методов оценки состояния неспецифической иммунологической резистентности для использования в профилактических наблюдениях и клинико-экспериментальных исследованиях. Метод. рекомендации. Баку, 2005, 17с.;
8. Семененко Т.А., Гиясбейли С.Р., Гудратов Н.О. и др. - Мат-лы научно-практ. конф., посв. 75-летию со дня рожд. проф. А.Т.Аббасова. Баку, 2003, с.33-34;
9. Шумаков В.И. Скрининговый метод определения средних молекул в биожидкостях. Метод. рекомендации. М., 1985, 16с.;
10. Hamidova N. - Azerb. J. oncology, 2001, v.8, p.89.

Summary

MIDDLE-MOLECULAR PEPTIDES IN THE BLOOD AND PARAMETERS OF IMMUNOLOGICALLY-MEDIATED RESISTENCE AT ANIMALS WITH TOXIC HEPATOPATHY

N.Hamidova, A.Kadiyova, N.Gudratov, M.Mamedov

The article contains experimental data demonstrated relation between level of middle-molecular peptides in the blood and parameters of immunologically-mediated resistance at animals with chemically induced toxic hepatopathy.

* * *

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ ГЕМОДИНАМИКИ СВОБОДНЫХ РЕВАСКУЛЯРИЗИРОВАННЫХ АУТОТРАНСПЛАНТАТОВ

Ч.Р.Рагимов, И.М.Фарзалиев

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Применение свободных реваскуляризованных аутотрансплантатов с целью восстановления обширных дефектов тканей челюстно-лицевой области сопряжено во многих случаях с возможностью возникновения послеоперационных нарушений гемодинамики лоскута. Согласно имеющимся данным, развитие подобного рода послеоперационных осложнений возникает в 3-18% случаев проведения пластики с применением свободных реваскуляризованных лоскутов [3,9]. Причем, чаще причиной последнего является тромбоз смешанного типа (5,5%), приводящий к последующим грубым нарушениям гемодинамики всего лоскута [4]. Тромбоз только вены (3,7%) или артерии (2,7%) происходит реже [2,4,17]. Исходом подобного рода осложнений является тотальный, или краевой некроз пересаженного лоскута.

К причинам возникновения тромбоза следует отнести как нарушение хирургической техники при создании анастомоза сосудов, так и причины, связанные с нарушением реологии крови, инфицированностью раны, спазмом сосудов, компрессии донорских или реципиентных сосудов и т.д [33].

В связи с этим, особое внимание уделяется своевременной диагностике нарушений гемодинамики лоскута, так как наиболее эффективным методом борьбы с подобного рода нарушениями является неотложно проведенное оперативное вмешательство с целью ревизии анастомоза и удаления тромба [12,14,16,21,26,33]. Известно, что в случае ранней диагностики успех повторной операции составляет до 64,7 %, однако, более позднее вмешательство, когда развивается тромбоз питающей ножки смешанного типа, успех повторного оперативного вмешательства ставится под сомнение. С целью предупреждения и ранней диагностики гемодинамических нарушений в пересаженных лоскутах проводится их мониторинг.

Условно методы мониторинга лоскутов могут быть разделены на интра- и послеоперационные. Кроме того, в данную группу следует включить предоперационную диагностику микроциркуляции предполагаемой донорской и реципиентной зоны, осуществляемую с целью определения возможностей использования той или иной зоны для трансплантации, а также для выявления сосудистых аномалий, которые могут являться противопоказанием к проведению вмешательства [6,15,18,25].

Традиционно для проведения послеоперационного мониторинга в клинической практике используются данные так называемых клинических наблюдений, которые включают в себя определение таких параметров кожной части аутотрансплантата, как цвет, тургор, температуру, капиллярную реакцию.[26] Определение границ нормы и патологии в данном случае идет за счет соизмерения показателей со здоровой стороной. Кроме того, для лоскутов, имеющих мышечный компонент, в случае необходимости и доступности возможно применение теста на сократимость и кровоточивость мышечных волокон.

Отметим, что, зачастую, приходится сталкиваться со случаями, когда не удастся применить кожные тесты ввиду отсутствия у аутотрансплантата кожной части – так называемые

скрытые лоскуты. Такая ситуация возникает в случае, когда проводится пластика с применением костных или костно-мышечных лоскутов. В этих случаях предлагается проведение анализа доплеровского спектра и Ti-Ig исследования, однако, эти методы являются достаточно сложными в исполнении и могут давать неадекватную оценку состояния костного лоскута [32]. Кроме того, для мониторинга скрытых лоскутов используются имплантируемые доплеровские зонды, такие, как имплантируемая доплеровская система Кука-Шварца, которая способна обеспечивать продолжительную обратную связь с сосудистой ножкой. Это дает быструю оценку ежеминутных изменений сосудистого бассейна лоскута, которое позволяет провести вмешательство неотложной ревизии до полной васкулярной окклюзии [21]. Однако, в некоторых случаях вследствие нарушения хирургической техники происходит нарушение получения сигналов с зонда, вызывая, при этом, генерацию ложно-положительных сигналов, что приводит к нарушению протокола мониторинга и ставит проведение всей реконструкции под сомнение [16,22].

Одним из возможных вариантов в данном случае является использование островковых (индикаторных) кожных лоскутов, по которым удастся определить состояние подлежащих костно-мышечных структур. Согласно исследованиям, проведенным рядом авторов, территории, питаемые одной осевой артерией в поверхностных и глубоких слоях, во многих случаях равнозначны, что позволяет оценивать состояние подлежащих тканей, основываясь на данных оценки более поверхностных слоев, в данном случае - кожной части аутоотрансплантата.

При этом, преднамеренно формируют дополнительный островковый кожный лоскут, который питается от единой с основной частью аутоотрансплантата осевой артерией. При создании подобного рода лоскутов рекомендуется, чтобы:

- лоскут питался одной или более кожными ветвями осевой артерии
- питающая лоскут артерия должна быть окружена глубокой фасцией и мышечным компонентом аутоотрансплантата с целью протекции артерии
- питающая островковый лоскут артерия не должна быть натянута, переплетена или подвергаться наружной компрессии, равно как и осевая артерия
- островковый лоскут должен иметь, как и костно-мышечная часть аутоотрансплантата, адекватное кровоснабжение перед перерезкой реципиентных сосудов и реваскуляризацией.

Оценка жизнеспособности островкового лоскута также проводится за счет клинического определения цвета тканей, температуры, эластичности, парциального давления кислорода и углекислого газа в крови островковых лоскутов, который имеет то же кровоснабжение, что и подлежащие структуры аутоотрансплантата. При этом, становится также возможным эффективное использование поверхностных доплеровских методов. Мониторинг островковых лоскутов может показывать нарушение васкуляризации в течение 48 часов после операции. Проведенные ранее клинические исследования показали, что мониторинг островковых лоскутов является наиболее надежным методом и может быть использован как рутинная техника для определения степени кровоснабжения костных и костно-мышечных аутоотрансплантатов [32].

Альтернативой клинических методов мониторинга является использование инструментальных методов, дающих больший спектр измеряемых параметров. Имеющиеся на данный момент инструментальные методы мониторинга свободных лоскутов условно делят на две большие группы: проводящие мониторинг перфузии и проводящие мониторинг оксигенации [13].

Одним из наиболее распространенных методов инструментальной оценки кровоснабжения лоскутов является мониторинг нарушений с помощью применения лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Метод был предложен Стерном (Stern) как неинвазивная техника для оценки микроциркуляции в течение продолжительного времени [20].

Применение данного метода для оценки состояния сосудистого бассейна свободных реваскуляризованных аутоотрансплантатов привлекает неинвазивностью, простотой исследования, оперативностью контроля за реакциями сосудистого бассейна на функциональные изменения, а также возможностью длительного мониторинга [12]. Кроме того, ЛДФ позволяет анализировать капиллярную гемодинамику в реальном масштабе времени. Метод определяет степень компенсации кровотока на микроциркуляторном уровне в зоне бассейна поврежденного сосуда [1,27]. Процесс флоуметрии осуществляется при помощи тонкого фиброоптического кондуктора. Суть метода заключается в том, что монохроматический пучок света малой интенсивности, излучаемый лазерным диодом, встроенным в доплеровский лазерный флоуметр, проходит

по гибкому световоду и через наконечник датчика освещает исследуемую ткань. В ткани свет рассеивается отражающими частичками. Часть света отражается обратно и по приемному световоду попадает на внутренний фотоприемник аппарата. В соответствии с эффектом Доплера только движущиеся частицы (главным образом, эритроциты) приводят к частотному сдвигу [5, 20,28]. Спектр принятого сигнала обрабатывается в аппарате в соответствии с алгоритмом, полученным Боннером для такого типа отражения, и рассчитывается объем потока (мл/мин/100 г ткани).

Таким образом, в основе метода ЛДФ лежит измерение доплеровской компоненты в спектре отраженного лазерного сигнала, рассеянного на движущихся в микрососудах форменных элементах крови [19].

Альтернативой ЛДФ является лазерное доплеровское сканирование (ЛДС), позволяющее проводить неинвазивную оценку кровотока одновременно в нескольких точках области кожной части аутотрансплантата [33]. ЛДС, в отличие от ЛДФ, устраняет необходимость в фиксации зонда на поверхности кожи и позволяет проводить измерения на некотором удалении от поверхности кожи. Данное устройство состоит из источника света, сканера, фотодетектора и процессорного блока, соединенного с компьютером и плоттером. Процесс сканирования происходит в пошаговом режиме, при этом, лазерный луч, отраженный от зеркал, присоединенных к шаговым двигателям, двигается последовательно шаг за шагом по тканям с максимальным количеством измеряемых точек, покрывая определенную область анализируемой кожной поверхности. При этом, учитываются такие параметры, как дистанция между детектором и объектом и угол между детектором и измеряемой поверхностью, что вносит определенные поправки в ходе дальнейшей статистической обработки данных. Сигналы, полученные с каждой измеряемой области, обрабатываются и сохраняются. Когда происходит сканирование всех измеряемых точек, становится возможным генерация изображения перфузии подлежащих тканей. Такое изображение визуализирует относительное распределение перфузии в определенном объеме тканей, что отражается цветовой кодировкой изображения, где каждый цвет соответствует определенным уровням перфузии. Определение кодировки уровня перфузии происходит за счет сравнения эталонных показателей перфузии тканей в норме [28]. Подобного рода техника используется для определения пространственных изменений кожной микроциркуляции [28].

В настоящее время разработаны системы, которые позволяют проводить одновременно мониторинг перфузии и мониторинг оксигенации тканей. Данный метод комбинирует ЛДФ и спектрофотометрию тканей, что позволяет проводить одновременное измерение микроциркуляторных параметров тканей, включая кровоток, скорость кровотока, концентрацию гемоглобина и оксигенацию гемоглобином. При этом, создается возможность определения венозного тромбоза по повышению уровня гемоглобина выше 30% или артериальной окклюзии: внезапное падение кровотока и уровня гемоглобина. Проведенные исследования показали, что нарушение гемодинамики определялось во всех случаях до появления клинических симптомов, без наличия ложно-положительных или ложно-негативных результатов. Хотя данный метод позволяет определять уровни оксигенации и кровотока в поверхностных и глубоких слоях лоскута, эти показатели являются индивидуальными для каждого типа лоскута [13].

Одной из альтернативных методик интраоперационного мониторинга лоскутов является применение инфракрасной термографии (ИК-термография), которая считается новаторским методом непрямого контроля ре-перфузии. Эта неинвазивная методика позволяет быстро и надежно определить частичную или полную артериальную окклюзию, вызванную нарушением техники анастомозирования, а также внешней компрессией или перекручиванием сосудов. Метод основан на получении динамической последовательности ИК-изображений, которые являются прямым отображением ре-нагрева аутотрансплантата в ходе ре-перфузии лоскута. Преимуществом метода является то, что происходит анализ ре-перфузии всей поверхности лоскута в реальном масштабе времени. Использование метода позволяет просто и удобно определить ре-перфузию лоскута к концу операции. По данным ряда авторов, данный метод с успехом применялся в клинической практике, что позволяет сделать заключение о его ценности в качестве простой и неинвазивной методики интраоперационного, динамического контроля ре-перфузии свободного лоскута во время пластики свободных лоскутов [11,33].

В случае использования свободных лоскутов для реконструкции структур полости рта применение вышеуказанных методик становится несколько затруднительным в силу специфичности анатомии и физиологии полости рта [16]. При этом, с успехом может быть использован метод микродиализа, который позволяет проводить длительный послеоперационный мониторинг свободных лоскутов микродиализом и дает возможность ранней диагностики осложнений анастомозирования [14,26]. При этом, наблюдается стойкая корреляция между кривыми мониторинга и клиническими данными пересаженного лоскута [8].

Метод микродиализа основан на сборе экстрацеллюлярной жидкости для наблюдения и анализа биохимической активности различных органов и тканей. Сущность метода сводится к тому, что микродиализный катетер или зонд с диализной мембраной на конце внедряется в исследуемую ткань. Обычно катетер помещается в подкожную клетчатку лоскута [14]. Перфузионные жидкости медленно закачиваются через катетер и уравниваются через мембрану с окружающими низкомолекулярными субстанциями, находящимися экстрацеллюлярно. Диализат собирается и анализируется инструментами, используемыми для очень малых объемов. При этом, обычно ведется анализ таких параметров, как концентрации глюкозы, глицерина, пирувата и лактата, и сравнение с таковыми, забранными из контрольного катетера, который помещается подкожно в здоровой области [14]. Обычно тромбоз определяется согласно понижению уровня глюкозы в тканях ($< 2,7 \text{ mmol/l}$) и повышению уровня лактата ($> 5,7 \text{ mmol/l}$) [26]. Исследование продолжается, в среднем, в течение 72 часов послеоперационно. Согласно данным проведенных исследований, во время ишемии лоскута концентрация глюкозы падает, в то время как уровни лактата и глицерина повышаются [14]. После ре-перфузии лоскутов концентрация глюкозы, лактата и глицерина обычно приближается к норме. При несостоятельности лоскута, вызванной тромбозом, данные микродиализа показывают, что концентрация глюкозы падает до уровня, не подлежащего измерениям; концентрация лактата, при этом, поднимается в течение всего периода времени; а уровень глицерина повышается до очень высоких показателей, возможно, потому, что ишемия вызывает повреждение клеточных мембран и высвобождение их основной части - глицерина. Кроме того, обнаруживается тесная связь между уровнем глюкозы и систолическим давлением.

Таким образом, микродиализ может определить ишемию в свободных лоскутах на ранних стадиях, делая возможным раннее хирургическое вмешательство - тромбэктомия [31,8]. В серии исследований данная техника была сравнена с традиционными методами мониторинга лоскутов, таких, как температурная проба, черезкожный мониторинг напряжения кислорода в тканях, ЛДФ и т.д., где было показано, что микродиализ имеет ряд преимуществ, таких, как объективность исследований, разные кривые для артериального и венозного тромбоза, раннюю диагностику нарушений кровообращения [7]. Кроме того, данный метод позволяет избавить пациента от дискомфорта, наблюдаемого при проведении традиционного клинического метода мониторинга, а также не требует специально подготовленного для клинического мониторинга тканей персонала [14,26].

Существует также метод мониторинга свободных лоскутов, основанный на использовании позитронной эмиссионной томографии. При использовании данного метода исследуется регионарный кровоток в тканях полости рта и шеи, измеренный при помощи позитронно-эмиссионной томографии при использовании радиоактивно-меченной воды. Результаты проведенного рядом авторов исследования показали, что в первом послеоперационном ПЭТ-исследовании средний кровоток в кожной части лоскута был $5,1 \text{ мл/100 гр/мин}$, а в мышце контралатеральной реципиентному участку - $19,9 \text{ мл/100 гр/мин}$. Слабый кровоток от лоскута к мышце показывал корреляцию с циркуляторной несовместимостью и поэтому низкое качество пересадки. Пробные исследования показали, что ПЭТ является эффективным для выявления количественно кровотока всего лоскута у пациентов с реконструкцией в полости рта [23].

В случае восстановления мышечной составляющей дефекта часто приходится сталкиваться с мониторингом витальности мышечных волокон. Для диагностики мышечных лоскутов, в клинической практике, помимо стандартных клинических методов механически вызванного сокращения и теста на кровоточивость, также используется метод электрически вызванного мышечного спазма, который отражает физиологическое состояние мышцы. Учитывая, что при ишемии происходит изменение сократительной способности мышцы, этот метод может быть

использован для быстрого и чувствительного мониторинга свободных мышечных лоскутов. Кроме того, он не зависит от клинического состояния пациента или изменений окружения лоскута [10]. Одним из используемых альтернативных методов мониторинга мышечных лоскутов является сцинтиграфия технецием. В серии клинических исследований было проведено сравнение клинических показателей, доплеровской ультрасонографии и сцинтиграфии. Сцинтиграфия проводилась в течение 48 часов после операции. В результате было выявлено, что использование данного метода в ряде случаев позволяет проводить более раннюю диагностику нарушений перфузии лоскута [30].

Несмотря на широкое использование указанных выше методик для мониторинга витальных параметров свободных реваскуляризированных лоскутов, они остаются все еще достаточно сложными в исполнении и не всегда могут быть использованы как рутинная техника. Так, применение методов клинического наблюдения требует, во-первых, специально обученной бригады, а, во-вторых, имеет определенную долю субъективности, что может повлиять на временные рамки неотложной тромбозэктомии. В случае же использования инструментальных методов мониторинга сроки определения нарушений гемодинамики лоскута все еще остаются не слишком отличимыми, по сравнению с клиническими методами. Применение, к примеру, метода микродренирования позволяет распознать ишемию лишь за 1-2 часа до появления клинических симптомов, в то время как тромбоз сосудистой ножки происходит куда раньше [14]. Отметим также, что эти методы способны к генерации ложно-положительных и ложно-отрицательных симптомов. В частности, результаты использования лазерной флоуметрии зависят от показателей гематокрита, а применение таких методов, как ЛДФ, ДЛС, фотоплетизмографии и подобного рода методик поверхностного анализа связано с наличием определенных погрешностей, вызываемых смещением источника когерентного излучения относительно поверхности кожи. Кроме того, следует отметить, что при использовании ЛДФ определение показателей нижнего лимита данных для различных тканей не представляется возможным [12]. Следует также отметить высокую себестоимость большинства из перечисленных выше инструментальных методов мониторинга.

Таким образом, мы заключаем, что, несмотря на наличие сравнительно большого числа методов мониторинга свободных реваскуляризированных лоскутов, они все еще не способны давать полную и адекватную информацию о состоянии гемодинамики лоскута и не всегда могут быть применены в широкой клинической практике, что обуславливает перспективность проведения дальнейших исследований в данном направлении. Кроме того, основываясь на данные исследований, проведенных рядом авторов [18,24,25,29], следует обратить особое внимание на проведение предоперационной диагностики, к примеру, ангиографии реципиентных и донорских сосудов, включая их в группу комплексной диагностики гемодинамики трансплантата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долганова Т. И., Чепелева М. В., Долганов Д. В., и др. Оценка микроциркуляции у больных с заболеваниями коленных суставов Методология флоуметрии, Вып.4, 2000, с.73-88; 2. Миланов Н.О., Бардычев М.С., Шилов Б.Л. и др. – Хирургия, 1989, №5, с.84-87; 3. Миланов Н.О., Антохий Н.И., Гайнуллин Р.М. – Хирургия, 1989, №8, с.51-55; 4. Миланов Н.О., Антохин Н.И., Трофимов Е.И. и др. – Хирургия, 1989, №6, с.104-107; 5. Abbinka E., Wollersheim H., Nettenb P. et al. - *Vascular Medicine*, 2001, v.6, p.203–210; 6. Blackwell K. – *Am. J Otolaryngol.*, 1998, v.19, №2, p.89-95; 7. Brix M., Muret P., Mac-Mary S. et al. – *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.*, 2006, v.107, №1, p.31-37; 8. Brix M., Muret P., Ricbourg B. et al. – *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.*, 2006, v.107, №6, p.460-464; 9. Dacho A., Dietz A. – *Laryngorhinootologie*, 2006, v.85, №11, p.796-800; 10. Davison P., Batchelor A., Wilson G. et al. – *Br. J Plast. Surg.*, 1986, v.39, №3, p.356-360; 11. de Weerd L., Mercer J., Setsa L. - *Ann Plast. Surg.*, 2006, v.57, №3, p.279-284; 12. Hellner D., Schmelzle R. - *J Craniomaxillofac Surg.*, 1993, v.21, №1, p.25-29; 13. Holzle F., Rau A., Swaid S. et al. - *Mund Kiefer Gesichtschir.*, 2005, v.9, №5, p.290-299; 14. Jyranki J., Suominen S., Vuola J. et al. - *Ann Plast Surg.*, 2006, v.56, №4, p.387-393; 15. Kelly A., Cronin P., Hussain H. et al. - *AJR Am J Roentgenol.*, 2007, v.188, №1, p.268-274; 16. Khalid A., Quraishi S., Zang W. et al. – *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2006, v.134, №4, p.635-638; 17. Lecog J., Senard M., Hartstein G. et al. - *Acta Chir. Belg.*, 2006, v.106, №2, p.158-164; 18. Lorenz R., Esclamado R. - *Head Neck.*, 2001, v.23, №10, p.844-850; 19. Maniewski R., Liebert A. - *Frontiers Med. Biol. Engng*, 2000, v.10, №3, p.233–238; 20. Morales F., Graaff R., Smit A. et al. – *Microcirculation*, 2003, v.10, p.433-441; 21. Pryor S., Moore E., Kasperbauer J. - *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2006, v.135, №5, p.714-718; 22. Rosenberg J., Fornage B., Chevray P. – *Plast. Reconstr. Surg.*, 2006, v.118, №1, p.109-113, disc.114-115; 23. Schrey A., Aitasalo K., Kinnunen I. et al. - *J Plast. Reconstr. Aesthet Surg.*, 2006, v.59, №2, p.158-165; 24. Schubert V. - *Clinical Physiology*, 2000, v.6; 25. Seres L., Csaszar J., Borbely L. et al. - *Forgov Sz.*, 2001, v.94, №1, p.15-20; 26. Setala L., Papp A., Romppanen E. et al. - *J Reconstr. Microsurg.*, 2006, v.22, №2, p.87-96; 27. Stack B., Futran N., Ridley M. et al. – *Otolaryngol., Head and Neck Surg.*, 1995, v.113, №5, p.550-557; 28. Svedman C., Cherry G., Strigini E. et al. –

Acta Derm. Venerol., 1998, v.78, p.114-118; 29. Takayangi T., Fukuda M., Nakazawa M. et. al. - Pediatrics Intern., 1999, v.41, p.624-630; 30. Top H., Sarikaya A., Aygit A. et. al. – Nucl. Med. Commun., 2006, v.27, №1, p.91-98; 31. Udesen A., Lontoft E., Kristensen S. - J Reconstr. Microsurg., 2000, v.16, №2, p.101-106; 32. Yuen J. – Ann. Plast. Surg., 2005, v.55, №5, p.460-465; 33. Zdolsek J., Droog E., Thorfinn J. et. al. – Scand. J Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg., 2006, v.40, №2, p.101-105.

S u m m a r y

COMPARATIVE DESCRIPTION OF THE FREE FLAPS MONITORING METHODS

C.Rahimov, I.Farsaliyev

Free flap's hemodynamic disturbance is the most actual problem occurring during free tissue transfer. The Most effective method of struggle with similar kind of complications is timely done diagnostics and carrying out urgent thrombectomy. Existing at present clinical and instrumental methods of monitoring not always allow to spend adequate monitoring hemodynamic, that makes perspective carrying out of researches in this direction

* * *

О ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПЕНСИОНЕРОВ И ИНВАЛИДОВ-НЕФТЯНИКОВ ПО ОБРАЩАЕМОСТИ

Г.И.Юзбашев, Ф.Г.Джавадов

*Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им.А.Алиева;
Центральная больница нефтяников, г.Баку*

Социально ориентированная политика государства предусматривает, в первую очередь, приоритет медико-социального обеспечения пенсионеров, инвалидов и престарелого населения, в целом. Поэтому в социальной медицине особое внимание уделяется проблемам охраны здоровья и удовлетворения потребностей отмеченной категории населения [1,2,3,5]. Решением правительства и Азербайджанской Государственной нефтяной компании, медицинское обслуживание пенсионеров и инвалидов-нефтяников возможно в медицинских учреждениях этого ведомства. Материально-техническая база служб здравоохранения и доступность медицинских услуг пенсионерам и инвалидам-нефтяникам позволяет разработать рекомендации для планирования мероприятий по достижению адекватного медицинского обеспечения данной категории граждан в масштабе страны. С учётом сказанного, изучалась заболеваемость по обращаемости среди пенсионеров и инвалидов-нефтяников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Путём сплошного охвата была собрана информация о всех случаях заболеваемости пенсионеров и инвалидов в течение 3 календарных лет. Для систематизации причины обращаемости были кодированы в соответствии с МКБ-10. Были установлены уровни заболеваемости (в расчете на 1000 пенсионеров и инвалидов) и её нозологическая структура (в % к итогу), а также доверительный интервал [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Количественные характеристики уровня и структуры заболеваемости по обращаемости приведены в таблице 1. По нашим материалам, на 1000 пенсионеров и инвалидов-нефтяников приходилось 1049,2 случая заболеваний по обращаемости в течение года. В Азербайджане обращаемость населения в амбулаторно-поликлинические учреждения, в целом, невелика, и поэтому заболеваемость населения регистрируется, практически, не полностью. В связи с этим, уровень заболеваемости пенсионеров и инвалидов-нефтяников можно считать достаточно высоким, что обусловлено доступностью амбулаторно-поликлинической помощи. В литературе данные о заболеваемости пенсионеров по обращаемости хорошо освещены в работах Н.Н.Михневича [3], где автор отмечает, что на 1000 лиц приходится 1307,5 заболеваний. В структуре заболеваемости пенсионеров и инвалидов-нефтяников преобладают болезни системы кровообращения (45,4±0,5% от всех случаев заболеваний). На 1000 лиц приходится 477,1±5,0 заболеваний по обращаемости. В работе Н.Н.Михневича приведены несколько низкие показатели (393,6-401,4‰). Очевидно, что на фоне относительно низкого уровня заболеваемости пенсионеров и инвалидов-нефтяников существенно высока доля болез-

ней системы кровообращения в её структуре. Следовательно, пенсионеры и инвалиды-нефтяники относительно часто имеют болезни системы кровообращения (в основном, ишемическую болезнь сердца с гипертонией).

Уровень болезней органов дыхания по материалам обращаемости среди пенсионеров и инвалидов-нефтяников составил $166,3 \pm 3,7\%$. Ранг этих патологий в структуре заболеваемости, как по нашим материалам, так и по материалам Н.Н.Михневича, был одинаковый (2-е место), хотя по уровню между ними различие было существенным (215,9-237,5%). Это свидетельствует о низком уровне заболеваемости пенсионеров и инвалидов-нефтяников в связи с патологиями органов дыхания, что может быть связано либо с относительным благополучием (в первую очередь, за счёт климатических условий), либо с недостаточностью обращаемости в поликлинику больницы нефтяников, которая сравнительно далеко расположена от места жительства большинства нефтяников.

Таблица 1. Уровень и структура общей заболеваемости пенсионеров и инвалидов-нефтяников по материалам обращаемости

Наименование классов (по МКБ-10) болезней и отдельных нозологических форм	Уровень, на 1000 лиц ($P \pm m$)	Структура ($P \pm m$), в % к итогу	Доверительный интервал уровня при $P < 0,05$
Инфекционные и паразитарные болезни	$1,9 \pm 0,4$	$0,2 \pm 0,1$	1,1 – 2,7
Новообразования	$13,3 \pm 1,1$	$1,3 \pm 0,1$	11,1 – 15,5
Болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ, в том числе:	$24,7 \pm 1,6$	$2,3 \pm 0,2$	21,5 – 27,9
Сахарный диабет	$10,8 \pm 1,0$	$1,0 \pm 0,1$	8,8 – 12,8
Болезни крови и кроветворных органов	$0,4 \pm 0,2$	-	0 – 0,8
Психические расстройства и расстройства поведения	$12,2 \pm 1,1$	$1,2 \pm 0,1$	10,0 – 14,4
Болезни нервной системы	$5,0 \pm 0,7$	$0,5 \pm 0,1$	4,0 – 6,0
Болезни глаза и его придаточного аппарата	$25,2 \pm 1,6$	$2,4 \pm 0,2$	22,0 – 28,4
Болезни уха и сосцевидного отростка	$5,5 \pm 0,7$	$0,5 \pm 0,1$	4,1 – 6,9
Болезни системы кровообращения, в том числе:	$477,1 \pm 5,0$	$45,4 \pm 0,5$	476,1 – 478,1
Гипертоническая болезнь	$42,0 \pm 2,0$	-	38,0 – 46,0
ИБС с гипертонией	$223,4 \pm 4,2$	-	215,0 – 231,8
ИБС без гипертонии	$43,4 \pm 2,0$	-	39,4 – 47,4
Инфаркт миокарда	$3,6 \pm 0,6$	-	2,4 – 4,8
Стенокардия	$19,4 \pm 1,4$	-	16,6 – 22,2
Другие формы ИБС	$107,3 \pm 3,1$	-	101,1 – 113,5
Цереброваскулярные болезни	$33,0 \pm 1,8$	-	29,4 – 36,6
Эндартериит, тромбангиит	$5,0 \pm 0,7$	-	4,0 – 6,0
Болезни органов дыхания	$166,3 \pm 3,7$	$15,8 \pm 0,4$	158,9 – 173,7
Болезни органов пищеварения	$65,0 \pm 2,5$	$6,2 \pm 0,2$	60,0 – 70,0
Болезни мочеполовой системы	$129,1 \pm 3,4$	$12,3 \pm 1,1$	122,3 – 135,9
Болезни кожи и подкожной клетчатки	$4,3 \pm 0,7$	$0,4 \pm 0,1$	2,9 – 5,7
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	$115,4 \pm 3,2$	$10,1 \pm 0,3$	109,0 – 121,8
Травмы и отравления	$3,8 \pm 0,6$	$0,4 \pm 0,1$	2,6 – 5,0
Итого	1049,2	100,0	

По нашим материалам, третье место в структуре заболеваемости по обращаемости занимают болезни мочеполовой системы ($12,3 \pm 1,1\%$ от всех случаев или $129,1 \pm 3,4\%$). По сравнению с данными Н.Н. Михневича, можно констатировать, что этот класс болезней имеет высокий ранг и широко распространён среди пенсионеров и инвалидов-нефтяников.

Болезни костно-мышечной системы по нашим материалам находились на четвёртом месте в структуре заболеваемости ($10,1 \pm 0,3\%$ от всех болезней или $115,4 \pm 3,2\%$), что также свидетельствует об относительно низком их уровне по сравнению с данными Н.Н. Михневича ($159,9 - 177,3\%$).

Ранги болезней органов пищеварения (V), нервной системы и органов чувств (VI) в сравниваемых материалах были одинаковыми, хотя уровни болезней среди пенсионеров и инвалидов-нефтяников были значительно меньше. Более резкие различия между сравниваемыми данными были обнаружены по уровню и рангу болезней эндокринной системы, травм и отравлений в структуре заболеваемости по обращаемости. Для наблюдаемой нами популяции был характерным относительно высокий ранг эндокринной патологии и низкий ранг - травм и отравлений.

Таким образом, популяция пенсионеров и инвалидов-нефтяников имеет некоторые особые характеристики уровня и структуры заболеваемости по материалам обращаемости:

- относительно высокий уровень болезней системы кровообращения (в основном, за счёт ишемической болезни сердца с гипертонией), мочеполовой и эндокринной системы;
- относительно низкий уровень болезней органов дыхания, травм и отравлений.

В целом, для пенсионеров и инвалидов-нефтяников характерно преобладание в структуре заболеваемости по обращаемости болезней системы кровообращения, органов дыхания, мочеполовой системы, костно-мышечной системы и соединительной ткани, нервной системы и органов чувств, эндокринной системы.

Одним из особенностей заболеваемости пенсионеров и инвалидов по обращаемости в литературе отмечается относительно низкий удельный вес острых заболеваний, что, в первую очередь, связано со слабой мотивацией обращения (не нуждаются в больничном листке и достаточный жизненный опыт по самолечению острых заболеваний). Как было отмечено выше, у пенсионеров и инвалидов-нефтяников имеется ещё и дополнительный мотив для отказа от обращений в ведомственную поликлинику в связи с острыми заболеваниями из-за дальности расстояния. По нашим материалам, в структуре заболеваемости по обращаемости доля острых заболеваний составила $3,5\%$, что значительно меньше уровня таковой в работе Н.Н. Михневича (27%). Очевидно, что как доля, так и уровень хронических заболеваний по материалам обращаемости пенсионеров и инвалидов-нефтяников, что могут быть обусловлены последствиями влияния условий труда и образом жизни в трудоспособном возрасте.

Степень недостаточной обращаемости пенсионеров и инвалидов в поликлинику больницы нефтяников хорошо прослеживается при сопоставлении первичной и общей заболеваемости, приведённых в таблице 2. Уровень первичной заболеваемости ($232,6\%$) относительно велик и составляет 22% от общей заболеваемости. В структуре первичной заболеваемости также преобладают болезни системы кровообращения ($43,8\%$), причём, доля их в общей заболеваемости по этому классу составила 21% . В структуре первичной заболеваемости относительно высока доля новообразований, болезней нервной системы и органов чувств (соответственно, $4,3\%$ и $13,9\%$), причём, 75% и 91% , соответственно, этих заболеваний выявлены первично.

Учитывая, что преобладающее большинство заболеваний, выявленных первично, является хроническими патологиями, можно предположить, что страдали ими давно, но из-за несвоевременной и нерегулярной обращаемости они выявлены впервые. Исходя из отмеченного, можно рекомендовать следующие меры для повышения качества наблюдения за состоянием здоровья и лечением больных среди пенсионеров и инвалидов-нефтяников:

- расширение просветительской работы, направленной на усиление мотивации обращения в поликлинику больницы нефтяников;
- внедрение ежегодного комплексного обследования в соответствии с программой диспансеризации практически здоровых пациентов;
- создание системы преемственности с территориальными поликлиниками по местам жительства пенсионеров и инвалидов-нефтяников.

Таблица 2. Уровень и структура первичной заболеваемости пенсионеров и инвалидов-нефтяников по материалам обращаемости

Наименование классов болезней	Уровень, на 1000 лиц	Структура, в % к итогу	Соотношение первичной и общей заболеваемости	
			по уровню	по структуре
Новообразования	10,0	4,3	0,75	3,3
Болезни эндокринной системы, расстройства питания, обмена веществ	2,6	1,1	0,10	0,48
Болезни нервной системы, глаза и его придаточного аппарата, уха и сосцевидного отростка	32,4	13,9	0,91	4,1
Болезни системы кровообращения	102,0	43,8	0,21	0,96
Болезни органов дыхания	23,5	10,1	0,14	0,64
Болезни органов пищеварения	8,6	3,7	0,13	0,60
Болезни мочеполовой системы	32,9	14,2	0,25	1,15
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	4,1	1,8	0,04	0,18
Прочие	16,5	7,1	0,73	3,2
Итого	232,6	100,0	0,22	1,0

Таким образом, пенсионеры и инвалиды-нефтяники обращаются в ведомственную поликлинику преимущественно по поводу хронических заболеваний, среди которых преобладают болезни системы кровообращения (477,1±5,0‰), органов дыхания (166,3±3,7‰), мочеполовой системы (129,1±3,4‰), костно-мышечной системы и соединительной ткани (115,4±3,2‰).

Из-за несвоевременности наблюдения при обращаемости более 20% хронических заболеваний выявляется впервые. Более высока доля болезней нервной системы и органов чувств, новообразований, выявленных впервые.

Медицинское обеспечение пенсионеров и инвалидов-нефтяников в ведомственной системе здравоохранения требует активного наблюдения за ними со стороны ведомственной поликлиники и создания системы преемственности в их обслуживании между территориальными поликлиниками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаев Ф.Б., Меджидова М.А. – Азерб. медицинский журнал, 2005, №4, с.153-156;
2. Ивазова Е.Г. Научное обоснование организации первичной медико-социальной помощи населению пожилого и старческого возраста в крупном городе в условиях перехода к общей врачебной практике (на примере Санкт-Петербурга). – Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2000, 22с.;
3. Михневич Н.Н. Заболеваемость и удовлетворение потребности лиц пенсионного возраста в медико-социальной помощи. – Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1995, 24с.;
4. Стентон Гланц. Медико-биологическая статистика. М., 1999, 459с.;
5. Трошева Н.Е. – Мат-лы конф. Новосибирск, 2001, с.131-133.

* * *

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРЫ ГОРОДОВ СУМГАЙЫТА И БАКУ

М.Т.Мейбалиев

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, г.Баку

В Указе Президента Азербайджанской Республики от 28 сентября 2006 г. «Об утверждении на 2006-2010 годы Комплексного Плана Мероприятий по улучшению экологической ситуации в Азербайджанской Республике» отмечается, что на современном этапе Республика переходит на более высокий уровень экономического развития. В связи с этим, улучшение экологического состояния, состояния здоровья, качества и продолжительности жизни населения имеет особое значение.

Для выявления роли загрязнения атмосферы в формировании здоровья населения может быть использован метод сравнительной оценки показателей заболеваемости, смертности и физического развития населения, проживающего постоянно в населенных пунктах с разным уровнем загрязнения атмосферного воздуха. С целью определения возможных вариантов применения гигиенического мониторинга этим методом проводилось ретроспективное сравнение уровня загрязнения атмосферного воздуха в городах Сумгайыта и Баку в период работы предприятий в полном режиме. На современном этапе, когда Республика выходит на более высокий уровень экономического развития, знание и сравнение, а также мониторинг за состоянием атмосферного воздуха имеет большое значение. При этом, были использованы данные Государственного комитета по гидрометеорологии и контролю природной среды. Для обеспечения адекватного сравнения были отобраны одного и того же периода данные только лишь по так называемым чистым зонам двух городов. Фрагменты этих данных представлены в таблице. Из таблицы видно, что в одно и то же время года среднемесячная концентрация пыли в атмосфере Сумгайыта была в 3 раза больше, чем в Баку. Максимальная концентрация пыли в атмосферном воздухе также значительно больше в Сумгайыте. Среднемесячная и максимально разовая концентрация NO_2 , CO и SO_2 в атмосфере Баку и Сумгайыта также значительно разнятся.

Таблица. Концентрация вредных примесей в атмосферном воздухе "условно чистых" зонах городов Баку (1) и Сумгайыта (2)

Примеси	Среднемесячная концентрация ($\text{мг}/\text{м}^3$)		Максимальная Концентрация ($\text{мг}/\text{м}^3$)		Удельный вес проб выше ПДК (%)	
	1	2	1	2	1	2
Пыль	0,1	0,3	0,2	0,6	18,2	31,2
SO_2	0,1	0,12	0,14	0,22	41,6	32,1
NO_2	0,05	0,08	0,07	0,14	49,6	58,4
CO	1	2	3	9	-	10,2
Формальдегид	0,008	-	0,01	-	100,0	-
Сажа	0,12	н/д	0,25	н/д	80,0	-
CL_2	-	0,04	н/д	0,07	-	78,4
NH_3	Н/д	0,02	н/д	0,04	-	-

Таким образом, по четырем компонентам примесей воздух в условно чистой зоне Сумгайыта значительно больше загрязнен, чем в Баку. Кроме того, отдельные вредные примеси атмосферного воздуха городов встречаются преимущественно в Баку (формальдегиды, сажа), а ряд примесей - преимущественно в Сумгайыте (CL_2 и NH_3). Следовательно, загрязненность атмосферы в условно чистых зонах Баку и Сумгайыта отличается как по уровню отдельных вредных примесей, так и по их составу. Причем, эти различия настолько значительные, что могут изменить характер показателей состояния здоровья населения. Поэтому использование метода сравнительной оценки показателей здоровья населения в качестве гигиенического мониторинга требует тщательного подхода к выбору контрольного населенного пункта. Основными источниками загрязнения атмосферы города Сумгайыта являются промышленные объекты. Роль городского транспорта в этом процессе не велика. Наиболее крупный вклад в загрязнение атмосферы города вносили теплоэлектростанции, Сумгайытский алюминиевый завод, Азербайджанский трубопрокатный завод, Суперфосфатный завод и производственное объединение синтетического каучука. Размещение промышленной зоны города по отношению к жилым кварталам осуществлено с учетом розы ветров, что существенно препятствует распространению вредных примесей в атмосфере основных жилых кварталов. Однако, все крупные предприятия размещены в единой промышленной зоне на близком расстоянии, что создает единый источник загрязнения атмосферы. Вследствие отмеченного происходит интеграция вредного влияния промышленности на качество атмосферного воздуха, и воздух жилых массивов может загрязняться выбросами, практически, всех предприятий равномерно и пропорционально расстоянию их от промышленной зоны города.

Выброс вредных веществ в атмосферу всеми предприятиями города за последние годы (за исключением теплоэлектростанции) заметно уменьшилось, что связано с сокращением объема

их работы. Новая, безотходная технология за эти годы, практически, не внедрена, число улавливающих установок не увеличено и удельный вес улавливаемых выбросов имеет тенденцию к уменьшению. Органы санитарного надзора должны учитывать то обстоятельство, что при восстановлении прежних мощностей работы Сумгаитских промышленных предприятий количество выбросов из стационарных точек будет увеличиваться и это приведет к резкому ухудшению качества атмосферного воздуха в связи с повышением его загрязненности.

Характерной особенностью основных выбросов промышленных объектов г.Сумгаита является то, что среди них преобладают газообразные вещества (сернистый газ, окись азота, окись углерода и углеводороды), которые отличаются большой диффузионной способностью. Среди углеводородов привлекает внимание большой перечень летучих органических соединений (от пентана до декана и хлорированные углеводороды) и ароматические полициклические вещества (фенантрен, хризен и другие). Твердые соединения в структуре выбросов в атмосферу занимают небольшой удельный вес.

Регулярное наблюдение за содержанием вредных примесей осуществляется в пяти стационарных постах, размещенные на территории города и промышленной зоне, с учетом роли метеорологических факторов и дислокации промышленных предприятий. Однако, количество постов, из которых только три обеспечивают наблюдение в жилых кварталах, нельзя считать адекватным для получения полноценной информации о качестве воздуха. Сеть станций для гигиенического мониторинга качества воздуха следует создавать с целью обеспечения о состоянии горизонтального и вертикального загрязнения воздуха.

По данным станции гидрометеорологической и санитарно-эпидемиологической службы, длительное время в атмосферном воздухе г.Сумгаита содержались пыль (2 ПДК), SO₂ (5 ПДК), NO₂ (2ПДК), HF (1,6ПДК), твердые фториды (3ПДК) выше допустимых и CO, CL₂, H₂ в пределах допустимых норм. В последние годы загрязненность города уменьшилась и по основным компонентам мониторинга была в допустимых пределах. Дополнительные углубленные исследования качества атмосферного воздуха, осуществленные сотрудниками Бельгийского института гигиены и эпидемиологии, свидетельствовали о наличии в атмосферном воздухе большого перечня тяжелых металлов, ароматических полициклических соединений и летучих органических веществ. Поэтому требовалось в дальнейшем обеспечить постоянный контроль над содержанием этих веществ в атмосфере города.

В жилых кварталах города Сумгаита не выявляются локальные очаги повышенного загрязнения атмосферы, за исключением поселков "Химстроя" и "Строителей", находящихся на территории промышленной зоны.

Выбросы вредных веществ в атмосферу от стационарных источников и автотранспорта (в % к общей массе) по городу Баку.

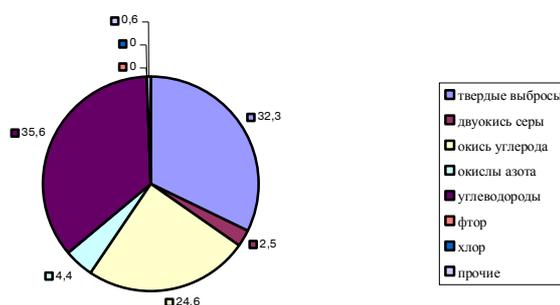


Рис.1. Выбросы вредных веществ в атмосферу от стационарных источников и автотранспорта (в % к общей массе) по г.Баку

Выбросы вредных веществ в атмосферу от стационарных источников загрязнения и автотранспорта (в % к общей массе) по городу Сумгайыту

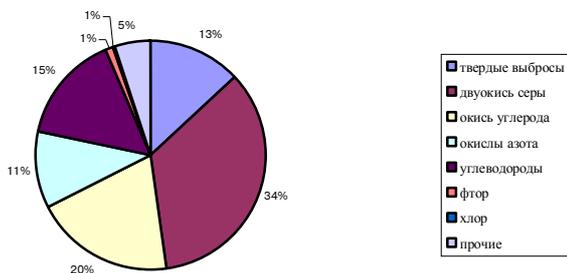


Рис.2. Выбросы вредных веществ в атмосферу от стационарных источников и автотранспорта (в % к общей массе) по г.Сумгайыту

Наиболее характерным признаком загрязнения атмосферы г.Сумгаита является динамическое его снижение за последние годы. Это может быть использовано для выявления роли загрязнения атмосферы в формировании здоровья населения на основе ретроспективных данных о заболеваемости и смертности.

Наблюдается стойкая закономерность сезонного изменения загрязненности атмосферного воздуха, обусловленная, в основном, влиянием сезонных изменений количества осадков, которые в соответствии с теорией вымывания, обеспечивают очищение воздуха. Сезонная динамика загрязнения атмосферы г.Сумгаита может быть использована для усиления моментного санитарного надзора и для выявления зависимости заболеваемости населения от степени загрязнения воздуха.

Сравнение загрязненности атмосферы двух крупных промышленных центров (Баку и Сумгайыта; рис.1 и 2) показывает, что условно чистые зоны, отобранные для наблюдения с целью выявления изменений в состоянии здоровья населения, связанных с загрязнением природной среды, значительно отличаются как по уровню, так и по составу вредных примесей. Поэтому результаты таких наблюдений должны быть использованы с осторожностью. Необходим скрупулезный анализ изменений состояния здоровья населения путем выбора контрольного населенного пункта для наблюдения полностью защищенных от промышленного и транспортного загрязнения атмосферного воздуха.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ağayev F.B., Meybəliyev M.T., Abdulova E.B. Sənaye şəhərlərində sənəköloji monitorinqin səmərələşdirilməsi metodologiyası – Akad. M.C.Cavadzadənin 75-illik yubil. həsr olunmuş Resp. Elmi-prakt. Konfr. Mat-rı. Bakı, 2002, s.43-51;
2. Агаев Ф.Б., Мейбалиев М.Т. – Азерб. ж. онкологии, 2003, №2;
3. Голубев И.Р. - Гигиена и санитария, 2001, №4, с.66-69.

Summary

COMPARATIVE ESTIMATION OF POLLUTION OF THE ATMOSPHERE OF CITIES SUMGAYIT AND BAKU

M.Meybaliyev

Comparison of impurity of an atmosphere of two large industrial centers Baku and Sumgayit shows, that conditionally clean zones selected for supervision with the purpose revealing of changes in a state of health of the population, connected with pollution of the natural environment, considerably differ both on a level, and on structure of harmful impurity. On this results of such supervision should be used with care. The scrupulous analysis of changes of a state of health of the population is ne-

cessary by a choice of control settlement for supervision of completely protected from industrial and transport pollution of atmospheric air.

* * *

QISA MƏ'LUMATLAR – BRIEF COMMUNICATIONS – КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

UŞAQLIQ BOYNUNUN DİSPLAZİYALARINA DAİR

Y.Ə.Nuriyev, R.Ş.Hənifəyeva, G.İ.Kərimova, N.B.Aşurova
Azərbaycan tibb universiteti, Bakı ş.

Uşaqliq boynu xərçəngi hal-hazırda onkoloji patologiyaların ən aktual problemlərindən biridir. Bu problemin həlli üçün əsas diqqət xərçəngönü xəstəliklərin müasir diaqnostikasına və müalicəsinə yönəldilməlidir. Bunların arasında displaziyalar mühüm yer tutur. Displaziyalar bir sıra alimlər tərəfindən müxtəlif aspektlərdə araşdırılmışdır [1,3,6].

M.A. Nikitina displaziyalı xəstələri müşahidə etmiş və belə bir nəticəyə gəlmişdir ki, I dərəcəli displaziyalar əsasən 30-39 yaşlı (24,5%), III dərəcəli displaziyalar isə - əsasən 40-44 yaşlı (23,4%) xəstələr arasında yayılmışdır. Lakin alim displaziyaların 20-29 yaşlı şəxslərin arasında da geniş yayıldığını qeyd edir [2,4,5].

Regen və Stanleyin müşahidələri göstərir ki, epitel daxili karsinomaların 80% əvvəllər mövcud olmuş displaziyaların nəticəsində yaranır.

Ahi göstərir ki, cinsi həyata erkən başlamaq və I-ci hamiləliyin az yaşlarda olması displaziyaların yaranma tezliyini artırır. Araşdırılan 239 displaziyalı xəstədən 64,1% 13-16 yaşlar arasında ailə qurub, 41,9% - 14-19 yaşlar arasında ilk övladını dünyaya gətirib.

Augenin fikrincə, displaziya və epitel daxili karsinoma əsasən simptomuz keçir. Müəllif göstərir ki, subyektiv hissiyatı olan qadınlarda 42,9% ağrıdan və 41,1% - qanaxmalardan şikayətlənir.

T.A. Poseva tədqiqatları nəticəsində belə qərara gəlmişdir ki, displaziyaların yaranma səbəbi herpes virusudur. O, displaziyalı və uşaqliq bboyundan herpes virusu aşkar edilən 33 xəstəni herpes əleyhinə müalicə etmiş və 1 il sonra 66,7% xəstədə displaziyaların təməmilə keçdiyini müşahidə etmişdir.

Ostioqard və Jreasman qeyd edirlər ki, displaziya I və II dərəcəlidirsə, kiçik sahəni əhatə edirsə, yalnız uşaqliqin dəhlizində lokalizasiya olunubsa və biopsiya zamanı vəzi epitelinə rast gəlinməyibsə krioterapiya müalicəsinə üstünlük verilməlidir. Onlar I dərəcəli displaziyası olan 205, II dərəcəli - 93 və III dərəcəli - 46 nəfər xəstəni müalicə etmiş və, müvafiq olaraq, 93,7%, 92,5% və 80,4% müsbət effekt almışdırlar.

Yuxarıda göstərilən bütün araşdırmalara baxmayaraq, displaziyalar hələ də tam olaraq həllini tapmayan aktual bir problem olaraq qalmışdır.

Biz, 2000-2004-cü illər ərəfəsində prof. A.T.Abbasov ad. ŞOD müraciət etmiş 18 nəfər displaziyalı xəstələrin xəstəlik tarixlərini araşdırmış və bir sıra nəticələr əldə etmişik. Bu xəstələri displaziyanın dərəcəsi və yaş qruplarına uyğun olaraq ayırmış və aşağıdakı cədvəli tərtib etmişik.

Cədvəl 1. Xəstələrin yaş qrupundan asılı olaraq displaziyanın dərəcəsinə bölünməsi

Yaş qrupları	I dərəcə	II dərəcə	III dərəcə
30 – 40	3	1	1
41 – 50	1	2	4
51 – 60	1	-	2
61 – 70	-	1	2
Cəmi	5	4	9

Cədvəldən məlum olur ki, I dərəcəli displaziyalar 30-40 yaşlarda, III dərəcəli displaziyalar isə 41-50 yaşlar arasında daha çox yayılıb.

Displaziyaların histoloji quruluşunu araşdırdıqda aşkar etdik ki, sadə displaziyalar – 5, mülayim displaziyalar – 4 və ağırlaşmış displaziyalar – 9 nəfərdə müəyyən edilib.

Cədvəl 2. Displaziyanın histoloji quruluşu ilə xəstənin yaşı arasında əlaqə

	Yastı epitelin displaziyası			Silindrik epitelin displaziyası		
	I dərəcəli	II dərəcəli	III dərəcəli	I dərəcəli	II dərəcəli	III dərəcəli
Reproduktiv	4	3	5	-	-	-
Menopauza dövrü	1	-	-	-	1	4

Bu cədvəldən görünür ki, displaziyaların histoloji quruluşu ilə xəstələrin yaşı arasında əlaqə var. Belə ki, reproduktiv dövrdə olan qadınların hamısında çoxqatlı yastı epitelin displaziyası, menopauza dövründə olan qadınların isə 83,3% - silindrik epitelin, 16,7% - çoxqatlı yastı epitelin displaziyası qeydə alınmışdır. Tədqiqatlarımız göstərir ki, gənc qadınlarda displaziyalar adətən uşaqlıq boynunun dəhliz hissəsində, menopauza dövründə olan qadınlarda isə - servikal kanalda inkişaf edir.

Konservativ müalicə cəmi 1 nəfər – 38 yaşlı xəstəyə aparılmışdır. Uşaqlıq boynunun amputasiyası cəmi 3 nəfər qadın üzərində, 13 nəfər xəstədə isə uşaqlığın artımlarla birlikdə ekstirpasiyası əməliyyatı icra edilmişdir. Menopauza dövründə olan xəstələrin hamısında bu əməliyyat həyata keçirilmişdir.

Displaziyaların müalicəsi aşağıdakı qaydada aparılmışdır.

Cədvəl 3. Displaziyanın dərəcəsiindən asılı olaraq müalicə üsulları

Displaziyanın dərəcələri	Konservativ	Cərrahi		
		Uşaqlıq boynunun elektroekstirpasiyası	Uşaqlıq boynunun amputasiyası	Uşaqlığın artımlarla birlikdə ekstirpasiyası
I	1	1	2	1
II	-	-	1	3
III	-	-	-	9

18 yaşından etibarən bütün qadınlar sitoloji skriningə cəlb olunmalı və aşkar edilən displaziyalı qadınlar hərtərəfli yoxlanmalıdırlar. Belə yoxlamalar uşaqlıq boynu xərçənginə qarşı real profilaktik yoldur və xüsusən vaxtında aparılan konservativ müalicələr qadınlarda uşaqlıq boynunun xərçəngi ilə xəstələnmə hallarını kəskin azaldır.

Displaziyanın mövcudluğu sitoloji yolla aşkar olunduqdan sonra kolposkopiya, servikal kanalın təftişi və biopsiya aparılmalıdır.

Displaziyaların müalicəsi xəstənin yaşına, displaziyanın lokalizasiya və histoloji quruluşuna uyğun aparılmalıdır:

III dərəcəli postmenopauza dövründə olan xəstələrdə uşaqlığın artımlarla birlikdə ekstirpasiyası əməliyyatı olunması məsləhət görülür.

Displaziyası olan xəstələr qadın məsləhətxanasında hər 6 aydan bir olmaqla 1-2 il müddətində müşahidə olunmalıdırlar.

ƏDƏBİYYAT

1. Василевская Л.Н. и др. Предраковые заболевания и начальные формы рака шейки матки. М.: Медицина, 1997; 2. Кисина В.И., Михалко О.Е., Мерзабекова М.А. и др. Роль бактерий и вирусов в патогенезе фоновых и диспластических процессов в слизистой оболочке шейки матки и влагалища. М., 2002; 3. Табачкин В., Никитина М. О дисплазиях шейки матки. 1990; 4. Conathan S., Eli V., Paula A. - Novaks Ginejologiy. Wiliams, 2003; 5. Kenneth D., Hoteh F. Intraepithelial Discas of the jervix, Vagina and Vulva, 2003; 6. Rijhard R., Wright T. Jontroversies in the managenet of low grade jervijal intraepitelial neoplasia, 1993.

* * *

YUMURTALIQ XƏRÇƏNGİNİN RESIDIVI OLAN XƏSTƏLƏRDƏ CA-125 ONKOMARKERİNİN PROQNOSTİK ƏHƏMIYYƏTI

C.Ə.Əliyev, G.A.Əliyeva, Ə.Ə.Əsgərova, R.Ş.Hənifəyeva, F.A.Zeynalov, S.Ş.Mirzəyeva
Milli onkologiya mərkəzi, Bakı ş.

Problemin aktuallığı: Axırncı illər ərzində yumurtalıq xərçəngi residivinin diaqnostikası və prognozu üçün CA-125 və CEA onkomarkerlərinin öyrənilməsi mühüm aktuallıq kəsb edir. Xüsusi ilə yumurtalıq xərçəngi residivinin prognozlaşdırılmasında CA-125 onkomarkerinin diaqnostik əhəmiyyəti birmənalı deyil.

Hal-hazırkı dövrdə yumurtalıq xərçəngində ən çox informativ və öyrənilən onkomarker CA-125 sayılır [5].

CA-125 onkomarkerinin yuxarı sərhəddi 35,0E/ml, sağlam qadınlarda onkomarker bu sərhəddi aşmır. Müəyyən olunmuşdur ki, CA-125 zərdabda səviyyəsi xəstəliyin müxtəlif mərhələlərində korrelyasiyası müxtəlifdir [1].

CA-125 yüksəlməsi, həmçinin bədxassəli şişlərdə metastatik plevrit və assitin əmələ gəlməsi ilə əlaqədar ola bilər [8]. Yumurtalıq xərçənginin residivində CA-125 dinamik müşahidəsi böyük əhəmiyyət kəsb edir. Birincili, terapiyanın gedişatında CA-125 onkomarkerinin təyini proqnostik məlumat üçün əhəmiyyətlidir. Bundan əlavə, kliniki remissiya mərhələsində CA-125 yumurtalıq xərçəngi olan xəstələrin monitorinqində istifadə etmək olur [2].

Potensial radikal əməliyyatdan və sitostatik kimya-terapiyadan sonra erkən residiv aşkarlanması üçün CA-125 onkomarkeri 3 aydan bir yoxlanılmalıdır. Məlumdur ki, radikal əməliyyatdan sonra CA-125 səviyyəsi təqribən 2 dəfə azalmalıdır. CA-125 davamlı olaraq yarım dəfə artması artıq residivdən xəbər verir [4,9].

Yumurtalıq xərçəngi olan xəstələrin qan zərdabında CA-125 onkomarkerinin səviyyəsi immunoferment analiz metodu ilə öyrənilmişdir [6,7].

Tədqiqatımızın məqsədi yumurtalıq xərçənginin residivi ilə müşahidə olunan xəstələrdə CA-125 onkomarkerinin proqnostik əhəmiyyətinin öyrənilməsi olmuşdur.

Bizim qarşımıza aşağıdakı vəzifələr qoyulmuşdur:

- 1.Residivli xəstələrdə CA-125 onkomarkerinin təyini.
- 2.CA-125 onkomarkeri ilə USM arasında korrelyasiyanın öyrənilməsi.

MATERIAL VƏ METODLAR. Yumurtalıq xərçənginin residivi diaqnozu ilə MOM-da 2004-2006-ci illərdə müayinə və müalicə olunan 33 xəstə olmuşdur. Xəstələrin yaşı 22-78 arasındadır. Yumurtalıq xərçəngində residivli xəstələrdə orta yaş 49. Diaqnoz bütün hallarda histoloji çəhətdən verifikasiya edilmişdir. Residivli xəstələrdə onkomarkerin proqnostik əhəmiyyətinin öyrənilməsi məqsədilə çox faktorlu analiz (residiv toxumanın ölçüləri, residivin əmələ gəlmə vaxtı, regional limfodüynlərinin vəziyyəti, xəstənin yaşı, şişin morfoloji strukturu, kliniki mərhələ və müalicə metodları ilə onkomarkerlər arasında korrelyativ əlaqələr) aparılmışdır.

Xəstələrin müayinəsində laborator, sitoloji, ginekoloji, USM və KT, zərdabda CA-125, CEA onkomarkerinin təyindən istifadə olunmuşdur.

NƏTİCƏLƏR VƏ MÜZAKİRƏ. 33 xəstədən 12 cərrahi əməliyyatdan qabaq CA-125 onkomarkeri yoxlanılmayıb. Buna səbəb xəstələrin qeyri-onkoloji xəstəxanalarda əməliyyat olunmasıdır. Bu xəstələr təkrarən cərrahi əməliyyata götürülmüş, onlardan bir qismində radikal, bir qismində – palliativ, bir qismində – diaqnostik laparotomiya icra olunmuşdur.

Tədqiqat nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, CA-125 səviyyəsi müalicənin müxtəlif mərhələlərində proqnostik əhəmiyyət kəsb edir. Cərrahi əməliyyatdan sonra CA-125 onkomarkeri yoxlanılmış, I klinik mərhələdə olan 3 xəstədən 2 (CA-125 onkomarkerinin həssaslığı-66,6%), II klinik mərhələdə 5 xəstənin – hər birində (CA-125 onkomarkerinin həssaslığı-100%), III klinik mərhələdə 15 xəstədən – 14 (CA-125 onkomarkerinin həssaslığı-93,3%), IV klinik mərhələdə 10 xəstədən – 9 (CA-125 onkomarkerinin həssaslığı –90%) müəyyən edilmişdir (cədv.1).

Jədvəl 1. Yumurtalıq xərçənginin erkən mərhələsindən asılı olaraq residivlərin rastgəlmə tezliyi

Mərhələ	Xəstələrin sayı	Residivlərin miqdarı
Ia	1	3,03%
Ib	1	3,03%
Ij	1	3,03%
IIa	1	3,03%
IIb	2	6,06%
IIj	2	6,06%
Jəmi	8	24,24%

Xəstəliyin I klinik mərhələsində CA-125 onkomarkeri yüksək olan xəstələrdə, CA-125 onkomarker aşağı olan xəstələrlə müqayisədə, residivin əmələgəlmə riski böyükdür. Apardığımız tədqiqatlarda müxtəlif histotipli yumurtalıq xərçəngində CA-125 səviyyəsi müxtəlifdir: seroz adenokarsinomada – 72%, endometrioid xərçəngdə – 100%, yumurtalıqın musinoz xərçəngində – 100%, differensasiya olunmayan xərçəngdə – 100% (cədv.2).

Jədvəl 2. Şişin histoloji strukturunun residivin rastgəlmə tezliyinə təsiri

Histoloji forma	Xəstələrin sayı	Residiv, %
Seroz	25	72%
Musinoz	2	100%
Endonkomarkeretrioid	1	100%
Differensasiya olunmayan	5	100%
Şəffaf hüjeyrəlin	-	-

CA-125 səviyyəsi I, II və ya III kurs kimya-terapiyadan sonra xəstəliyin proqnozunun aydın indikatorudur [3].

33 xəstədən 30 (90,9%) I-II-III kurs kimya-dərman terapiyası alan xəstələrdə CA-125 onkomarkeri artmışdır. Bu xəstələr qeyri-radikal, palliativ cərrahi əməliyyat keçirən xəstələr və ya yumurtalıq xərçəginə qeyri-həssas olan kimya-dərman terapiyası alan xəstələrdir. 3 xəstədə (9,1%) radikal cərrahi əməliyyatdan və kimya-dərman terapiyasından sonra CA-125 onkomarkeri normal qalmışdır. Qadınlarda yumurtalıq xərçəngi residivinin diaqnostikasında CA-125 onkomarkerinin təyini USM ilə birlikdə aparılması məsləhətdir. Yuxarıda qeyd etdiyimiz kimya-dərman terapiyası alan xəstələrdə CA-125 onkomarkerinin artması, bu xəstələrdə USM residiv (törəmənin böyüməsi, uzaq orqanlara və limfa düyünlərinə metastaz, assit, plevrit və s.) aşkar edilmişdir. Apardığımız tədqiqat onu göstərir ki, CA-125 səviyyəsi xəstənin klinik vəziyyəti ilə korrelyasiya edir.

Beləliklə, residivin proqnozlaşdırılmasında CA-125 silsiləli təyini ən həssas, nisbətən ucuz, asan əldə edilən qeyri-invaziv metoddur.

Xəstəliyin subklinik fazasında CA-125 onkomarkerinin təyini residivin diaqnostikasına imkan verir.

CA-125 onkomarkeri şişin terapiyaya cavabının daha dəqiq indikatorudur. CA-125 onkomarkerinin səviyyəsinin təyini hər bir konkret halda terapiyanın seçilməsində böyük əhəmiyyət kəsb edildiyi kimi, müalicənin effektsizliyində mühüm rol oynayır.

Apardığımız tədqiqatlar nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, yumurtalıq xərçənginin II-III klinik mərhələsində CA-125 onkomarkerinin həssaslığı yüksək olduğu halda, gələcəkdə həmin xəstələrdə residivin rastgəlmə tezliyi yüksəkdir.

Yumurtalıq xərçənginin residivində CA-125 onkomarkerinin təyini ilə birlikdə USM aparılması böyük proqnostik əhəmiyyətə malikdir.

Belə nəticəyə gəlmək olar ki, endometrioid, musinoz və differensasiya olunmayan yumurtalıq xərçəgində CA-125 onkomarkerinin həssaslığı yüksək olduğu halda bu xəstələrdə gələcəkdə residivin proqnozlaşdırılmasında mühüm rol oynayır.

ƏDƏBİYYAT

- 1.Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. М.: Медицина, 1989, с.415-416;
- 2.Гилязутдинова З.Ш., Михайлов М.К. Онкогинекология. М.: МЕДпресс-информ, 2002, с.28-29;
- 3.Жордания К.И. Злокачественные эпителиальные опухоли яичников.М., с.1-5;
- 4.Козаченко В.П. Клиническая онкогинекология. М.: Медицина, 2005, с.49-54;
- 5.Сидоров И.С., Овсянников Т.В. Практическое руководство по клинической гинекологии. М., 123с.;
- 6.Урманчеева А.Ф., Мешкова И.Е. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников. М., с.7-13;
- 7.Bagshawe K., Searle F. - Assays in Medical Biochemistry, 1997, v.3, p.25-73;
- 8.Bast R., Klug T., Schaetzl E. et al. - Amer. J. Obstet Gynecol., 1984, v.49, p.553-559;
- 9.Meir W., Baumgartner L., Stieber P. et al. - Anticancer Res., 1997, v.17, №4B, p.3019-3020.

S u m m a r y

THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CA-125 ONCOMARKER AT PATHIENTS WITH RESIDIVES OF OVARIAN CANCER

J.Aliyev, G.Aliyeva, A.Askerova, R.Hanifayeva, F.Zeynalov, S.Mirzoyeva

There were investigated 33 patients during 2004–2006 years with diagnosis of residives ovarial cancer in National Clinical of Oncology. The ages of patients were between of 22–78. As a result of our research we determined importants of onko-marker CA-125 in fore casting of residivies.

It is also possible in clinical stage to have residives in future among the musinoz, endometrioid and undifferensiation histotips ovarial cancer, by the reason of high sensibility rate of onkomarker CA-125.

* * *

ИСПОЛЬЗУЕМОЕ В ДИАГНОСТИКЕ ИОНИЗИРУЮЩЕЕ ИЗЛУЧЕНИЕ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Г.М.Мамедов

Национальный центр онкологии, г.Баку

Современный этап развития диагностической медицины и, в первую очередь, лучевой диагностики, характеризуется широким использованием в клинической практике рентгеновской компьютерной томографии (КТ), которая во многих странах уже обрела статус рутинного метода, заметно "потеснившего" традиционные рентгенологические методы. Между тем, в литературе имеются данные о том, что лучевая нагрузка на пациентов при КТ-исследованиях может быть в сотни раз выше, чем при использовании обычных рентгенологических методов обследования больных [1].

С другой стороны, в настоящее время заметно расширяется сфера применения и радионуклидных методов диагностики, которые сегодня уже широко используются во многих отраслях клинической медицины. При этом, нередко, возникает необходимость проведения неоднократного радионуклидного сканирования на протяжении достаточно короткого промежутка времени, например, при радионуклидной оценке состояния сосудистого русла сердца у больных атеросклерозом в процессе подготовки к операции шунтирования коронарных сосудов и раннего контроля ее результатов.

И, наконец, в ряде клинических ситуаций возникает необходимость неоднократного рентгенологического исследования пациентов: при контроле эффективности лечения хронических и тяжелых травматических заболеваний костной системы с применением методов остеосинтеза, а также рентгенологического мониторинга эффективности лечения онкологических заболеваний и др. Нетрудно заключить, что в этих ситуациях лучевая нагрузка на организм больных также пропорционально возрастает.

В связи с указанными клиническими ситуациями, возникает закономерный вопрос о том, как повышенные дозы ионизирующего излучения могут воздействовать на иммунную систему организма.

Следует признать, что к настоящему времени накоплен огромный фактический материал, демонстрирующий высокую чувствительность иммунной системы к ионизирующему излучению [7]. Однако, имеющиеся сегодня в соответствующей литературе многочисленные данные отражают характер воздействия ионизирующего излучения, в основном, на показатели антигензависимого иммунитета и функциональную активность Т-лимфоцитов и их субпопуляций и пролиферативную активность их предшественников [4].

В же время, остается малоизученным ряд особенностей влияния излучения на факторы антитен-независимого иммунитета, лежащие в основе неспецифической иммунологической резистентности, значение и механизмы обеспечения которой переосмыслены лишь за последнее время [8].

Неспецифическая иммунологическая резистентность, будучи прямой функцией иммунной системы, представлена совокупностью механизмов защиты организма от злокачественных опухолей и инфекционных заболеваний, а ее депрессия может привести к возрастанию чувствительности организма к патогенным инфекционным агентам и к канцерогенным факторам окружающей среды [6].

Между тем, за последние 25 лет, на протяжении которых были разработаны и стали применяться новые, более информативные иммунологические методы, было убедительно продемонстрировано, что в обеспечении структурного гомеостаза и, соответственно, противoinфекционной и, главное, естественной противоопухолевой резистентности решающая роль принадлежит именно факторам неспецифической иммунологической реактивности, состояние которой предопределяет степень подверженности организма инфекционным и онкологическим заболеваниям [3].

Так, до сих пор не ясно, как средние и, особенно, малые дозы излучения влияют на фагоцитарно-метаболическую и секреторную активность макрофагов и нейтрофилов и цитотоксическую активность естественных киллерных клеток, а также на процесс продукции этими клетками цитокинов различных типов и на их чувствительность к гуморально-регуляторным факторам кооперации этих клеток с другими иммуоцитами [2].

Остается малоизученным и такой вопрос, как характер влияния малых доз ионизирующего излучения и на элементы системы интерферона - важный составляющий компонент естественной резистентности организма [9,10].

Между тем, можно предположить, что выяснение механизмов воздействия радиации на названные факторы неспецифической иммунологической резистентности смогло бы расширить и углубить ныне существующие представления о биологическом воздействии радиации на иммунную систему. Кроме того, изучив эти механизмы, можно использовать полученные данные в качестве основы для совершенствования профилактики кумулятивных радиационных поражений, которые могут возникнуть не только у пациентов, подвергшихся обследованию методами лучевой диагностики, но и у лиц, в силу профессиональных обязанностей подвергающихся повышенной лучевой нагрузке.

Очевидно, что всестороннее исследование характера влияния малых доз излучения на все идентифицированные до сих пор механизмы функционирования неспецифической иммунологической резистентности потребует немало усилий и значительного времени. Более приемлемым представляется проведение такого исследования в несколько последовательных этапов и, в первую очередь, на экспериментальных животных.

При этом, предстоит, соблюдая общие принципы осуществления радиобиологических исследований, выявить особенности разового и краткосрочного кумулятивного воздействия средних и малых доз ионизирующего излучения на важнейшие показатели неспецифической иммунологической резистентности и лишь после этого экстраполировать полученные данные на человека [5].

Разумеется, что такая экстраполяция возможна лишь на основе учета результатов прямой индивидуальной дозиметрии для оценки реального уровня лучевой нагрузки на пациентов при проведении однократных и повторных рентгенологических и КТ-исследований.

Очевидно, что при проведении подобного исследования должны быть использованы современные иммунологические тесты, позволяющие выявить особенности взаимосвязи между поглощенной дозой и индуцированными ею изменениями иммунологических показателей.

В заключение следует отметить, что результаты такого исследования, по всей вероятности, позволят объективно оценить степень потенциальной опасности возможных лучевых перегрузок на пациентов и дать рекомендации по уточнению нормативов лучевой нагрузки при проведении многократных рентгенологических и некоторых типов КТ-исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутомо И.В., Гребенюк А.Н., Легаза В.И. и др. Основы медицинской радиобиологии. СПб.: Фолиант, 2004;
2. Ершов Ф.И. - Вестн. РАЕН, 2003, №3, с.49-53;
3. Кадырова А.А. Экспериментальные и клинико-лабораторные подходы к оценке и лекарственной коррекции неспецифической иммунологической резистентности. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Баку, 2003;
4. Коровин В.А., Худяков О.Н. - Мат-лы научн. конф. СПб., 2001, с.42-47;
5. Семенов Т.А., Мамедов Г.М. - Совр. достижения азербайджанской медицины, 2006, №1;
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: ВНИИРО, 1995, 215с.;
7. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 1988;
8. Abbas A., Lichtman A., Pober J. - Harcourt Brese & Co., 2002, 482p.;
9. Kadyrova A.A. - 8-th Int. Congrees: Energy. Ecology. Baku, 2005, p.403-407;
10. Volker D. - Int. Symp. on General pathology and immunity. Birmingham, 2002, p.277-288.

S u m m a r y

IONAZING IRRADIATION APPLIED IN DIAGNOSTICS AND NON-SPECIFIC IMMUNOLOGIC RESISTENCE

G.Mamedov

The author presents data concerning the possible role of ionizing irradiation as a potential factor of the non-specific immunologically-mediated resistance depression at patients underwent repeatedly X-ray and computerized tomographic examinastion.

The authors demonstrated the important significance of experimental researchesa and clinic observation dedicated to the estimation of relation between the irradiation load and parameters of the non-specific immunologically-mediated resistance.

* * *

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕНОТИПОВ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА У БОЛЬНЫХ С ГОМОЗИГОТНОЙ β -ТАЛАССЕМИЕЙ

А.Б.Исмайлова, А.Б.Гаджиев, Э.М.Расулов

*Бакинский государственный университет; НИИ гематологии и трансфузиологии им.
Б.А.Эйвазова; Центральная больница нефтяников, г.Баку*

Альфа 1-Антитрипсин (α 1A)– низкомолекулярный протеазный ингибитор, синтезируется клетками печени и разрушает эластазу нейтрофилов альвеолярных клеток легких. Laurell и Ericson в 1963 г. в крови умершего больного в среднем возрасте с диагнозом «дегенеративное заболевание легких» выявили отсутствие протеазной активности α 1A.

Впервые Axellson и Laurell в 1965 г. описали новый электрофоретический вариант сывороточной α 1A и вынесли предположение об аллельности дефицитного гена [2].

Идентифицированы нормальные фенотипы α 1A гена: PiM1, PiM2, PiM3, PiM4 и PiF [3].

Электрофоретически «немой» PiM1 вариант, выявляется путем изоэлектрофокусирования. Идентифицированы и описаны два нормальных PiM1 аллеля; PiM1A (val-213) и PiM1B (ala-213). Происхождение двух нормальных PiM1 аллелей происходит за счет альтернативного сплайсинга двух мРНК α 1A (мРНК PiM1A и мРНК PiM1B).

Существует также другой нормальный аллель PiM3 (val-213), ген которого расположен между двумя аллелями. Между нормальными аллелями PiM1 и PiM3 существует различие только в одном нуклеотиде – замена глутамин (ГАА) на аспарагин (ГАЦ) в 376-ом кодоне.

Установлено, что кодирующая часть экзона PiM2 отличается от гена PiM1 заменой двух нуклеотидов - нуклеотида Г-А, образующего кодон ЦГТ-ЦАТ, и нуклеотида А-Ц, образующего кодон ГАА-ГАГ, результатом которых является замена глутаминовой аминокислоты на аспарагин [6].

PiM4 (arg101his) - редко встречающийся нормальный аллель в гаплотипе MIV. Предполагают, что во время эволюции PiM4 возник из PiM3.

Нормальный PiF аллель (arg223cys on MIV), возникший из-за замены нуклеотидов Ц-Т внутри 223 кодона (ЦГТ-ТГТ), встречается довольно редко.

Установлены фенотипические частоты и частоты встречаемости нормального PiM гена среди некоторых исследуемых популяций, где их частоты составили: M1 – 68-76%; M2 – 14-20% и M1 – 10-12%, соответственно [3]. PiM1 (Val-213) аллель встречается с частотой от 0,44 до 0,49 среди американских кавказоидов. PiM3 аллель имеет фенотипическую частоту – 0,10-0,11 среди американских кавказоидов.

PiM4 (Pi arg101his) - редко встречающийся нормальный аллель в гаплотипе MIV, среди американских кавказоидов встречается с фенотипической частотой 0,10-0,11 [6].

До настоящего времени выявлено и идентифицировано около 100 молекулярных вариантов $\alpha 1A$, большинство из которых являются нейтральными и не вызывают заболевания из-за отсутствия специфической клиники. Однако, существуют такие молекулярные формы $\alpha 1A$, как PiZ, PiS, Pi NUL, PiB Alhambra, PiX, PiP, Pi nul-nul, Pi NULL Ludwigshafen, Pi NULL Downen, Pi W Bethesda, PiQ⁰Ricdenburg, PiQ⁰Ricdenburg, PiS Cologne, PiS, M(Heerlen), M(Mineral Springh), M(Procida), M(Nichiman), PiI и PiP (Lowell), которые вызывают заболевания легких и печени.

Целью наших исследований явилось изучение распространения, фенотипических и генных частот нормальных и мутантных фенотипов $\alpha 1A$ у больных с диагнозом «большая талассемия».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Материалом для исследований явилась венозная кровь, полученная у 40 больных детей с диагнозом «большая талассемия». Забор крови в количестве 3-5 мл производили в пробирки, содержащие антикоагулянт ЭДТА. Для диагностики наследственных гемоглобинопатий, в частности, гомозиготной β -талассемии, использовали электрофоретические методы – изоэлектрофокусирование (ИЭФ) гемоглобина на полиакриламидно-амфолиновых пластинках (ПААГ) с pH 3,5-9,5 и электрофорез гемолизата на ацетат-целлюлозных пленках с последующим количественным определением фракции HbA₂ [1].

Фенотипы β -талассемии также определяли методом аналитического ИЭФ на ПААГ при значении pH - 5,5-8,5. С целью исключения артефактов при идентификации фенотипов β -талассемии от больных кровь брали не менее, чем через 1-1,5 месяца после трансфузии донорской крови [3,4,5].

Методом ИЭФ сывороточных белков крови на ПААГ при значении pH=4-6 определяли фенотипы $\alpha 1A$ [3]. В качестве контрольной группы использовали сыворотку венозной крови 30 доноров.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В сыворотке донорской крови наблюдали 3 фенотипа нормальных Pi аллелей $\alpha 1A$: M1, M2 и M3, в гомозиготном (M1M1, M2M2 и M3M3) и в двойном гетерозиготном - компаундном состояниях (M1M2, M1M3 и M2M3).

Результаты исследований донорской крови представлены в таблице.

Таблица. Фенотипические и генные частоты нормальных Pi аллелей альфа 1-антитрипсина в сыворотке крови доноров

Фенотипы, число	Генотипы, число	Фенотипическая частота (в %)	Генная частота (в долях ед.)
M1M1	8	16	M1 38
M2M2	6	12	M2 38
M3M3	4	8	M3 24
M1M2	16	32	
M2M3	10	20	
M1M3	6	12	
M1M2	16 (32%)		
M2M3	10 (20%)		
M1M3	6 (12%)		

Частота M1 и M2 аллелей была одинаковой – 38%, тогда как для гена M3 составила – 24%. Следовательно, среди гомозигот преобладали фенотипы: M1M1 – 16% и M2M2 - 12%, среди компаундов фенотипы: M1M2 – 32%; M2M3 – 20%. Частота генотипов - M1M2, M2M3 и M1M3 составила 32%, 20% и 12%, соответственно.

В экспериментальной группе методом аналитического ИЭФ подтвержден клинический диагноз «большая талассемия» и идентифицированы два ее молекулярных варианта: β^0 -талассемия и β^+ -талассемия. При соотношении β^0 -/ β^+ -аллелей 2/3, соответственно (32 β^0 - и 48 β^+ -аллелей). На изоэлектрофореграммах при фенотипе β^0 -талассемии наблюдается полное отсутствие

фракций гемоглобинов; A₁, A_{1с}, A₃, MetHbA, промежуточного MetHbA и наличие двух гемоглобиновых фракций; фетального гемоглобина (HbF) и HbA₂ [1]. При фенотипе β⁺-талассемии вышеречисленные гемоглобиновые фракции присутствуют, но в редуцированном количестве.

В крови больных детей с диагнозом «большая талассемия» обнаружили все три фенотипа α1A с отличающейся частотой от контрольной группы: M1 - 30%; M2 - 28% и M3 - 42%. Среди гомозигот преобладали фенотипы: M3M3 и M1M1 - 36% и 22%, среди компаундов - фенотип M1M3 - 28%. Различия в фенотипах α1A между β⁰- и β⁺-талассемией не обнаружено.

Обсуждаются причины различия между фенотипами нормальных P_i аллелей α1A и наследственным заболеванием крови - большой талассемией среди детей в Азербайджане.

Таким образом, используя метод аналитического ИЭФ, проведено фенотипирование нормальных и мутантных аллелей α1A у больных с диагнозом «большая талассемия» с вычислением их фенотипических и генных частот. Выявлены различия в фенотипических частотах нормальных аллелей α1A между группой больных с диагнозом «талассемия» и контрольной группой. Среди обследованных лиц экспериментальной группы не выявлен аномальный аллель α1A.

Идентифицированы M1, M2 и M3 фенотипические варианты α1A у больных с диагнозом «большая талассемия». Установлены отличающиеся от контрольной группы фенотипическая, генная и генотипическая частоты.

Выявлены два фенотипически отличных молекулярных варианта: β⁰-талассемия и β⁺-талассемия при соотношении β⁰-/β⁺-аллелей 2/3, соответственно.

Различия в фенотипах α1A между β⁰- и β⁺-талассемией не обнаружено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Расулов Э.М. – Мат-лы 33-й научн. конф. «Теор. и практ. проблемы медицины», Баку, 1989, с.93; 2. Detection of calculating and endothelial cell polymers of Z and wild type alpha 1-antitrypsin by a monoclonal antibody - J. Biol. Chem., 2002, v.19, №277, p.26540-26546; 3. Elzouki A. et al. – J. Hepatol., 1997, v.26, №6, p.1403-1407; 4. McKusick V. - The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London, 2002, p.2309; 5. Rasulov E. – In.: Theoretical and practical problems of medicine, Baku, 1989, p.93; 6. Tebbutt S. - Curr. Opin. Mol. Ther., 2000, v.2, p.199-204; 7. Tyagi S. - J. Biol. Chem., 1991, v.266, p.5279-5285.

S u m m a r y

RESEARCH OF ALPHA-1ANTITRYPSIN ON THE PATIENTS HAVING THE DISEASE OF HOMOZYGOUS B-THALASSEMIA

A. Ismayilova, A. Gadjiyev, E. Rasulov

Gene and genotype frequencies were determined by applying the method of isoelectrofocusing where phenotypes of α-1antitrypsin had been discovered among the patients having the disease of homozygous β-thalassemia. The results obtained for the experimental group had been different from those ones pertaining the control group. There was found differences and it was found out that the α-1antitrypsin phenotypes not matching among the β⁺ and β⁰ molecular variants of the thalassemia.

* * *

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ГЕПАТИТОМ В ПРОЦЕССЕ ИХ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ЗАДАКСИНОМ

Н.М.Миришли, С.Э.Паша-бейли, А.А.Гулиева, М.К.Мамедов

*Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им.А.Алиева;
Национальный центр онкологии, г.Баку*

Ранее мы сообщали о результатах применения тимозина-альфа1 в виде лекарственного препарата "задаксин" для лечения больных острым вирусным гепатитом В (ОГВ), судя по которым, мы пришли к заключению о том, что применение препарата в качестве средства этиотроп-

ной терапии данного контингента больных не сопровождалось развитием каких-либо токсических побочных эффектов и позволило повысить ее эффективность и ускорить процесс выздоровления пациентов [8]. При этом, проявления терапевтического эффекта от применения препарата по выраженности оказались вполне сопоставимыми с аналогичными проявлениями, отмеченными у больных ОГВ, которым в качестве средства этиотропной терапии вводили рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2а в виде лекарственного препарата "роферон-А" [7,9].

В настоящем сообщении мы приводим результаты иммунологического обследования указанных больных, демонстрирующие некоторые особенности иммунотропного действия тимозина-альфа1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Было осуществлено двухкратное исследование крови 12 больных ОГВ, находившихся в инфекционном отделении Городской клинической больницы №3 - до начала и сразу после завершения двухнедельного курса введения тимозина-альфа1. Последний вводился подкожно в разовой дозе 1,6 мкг три раза в неделю (все пациенты получили всего 6 инъекций препарата задаксин).

Иммунологическое исследование было осуществлено с помощью комплекса методов, ранее использованного нами при обследовании больных с различными формами инфекции, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ) [1].

Т-лимфоциты в крови определяли методом розеткообразования с эритроцитами барана, а Т-хелперные и Т-супрессорные лимфоциты дифференцировали с помощью теофиллинового теста. Определение этих показателей осуществлялось с помощью известных методов [4].

Фагоцитарно-метаболическую активность нейтрофилов оценивали в спонтанном варианте НСТ-теста и выражали в процентах НСТ-позитивных нейтрофилов [10].

Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли седиментационным методом с использованием раствора полиэтиленгликоля [4].

Число естественных киллерных клеток (ЕКК), идентифицируемых как "большие гранулоцитарные" лимфоциты, подсчитывали в обычных мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе [6].

Концентрацию в сыворотке крови альфа-интерферона (а-ИФН) определяли иммуноферментным методом, используя соответствующие коммерческие наборы реагентов [2].

Полученные результаты обрабатывали традиционным методом вариационной статистики для малых выборок и сравнивали с результатами, полученными при определении вышеупомянутых иммунологических показателей у группы взрослых здоровых жителей г.Баку (контрольная группа) [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. У больных ОГВ, иммунологически обследованных до начала этиотропной терапии, были выявлены отклонения некоторых иммунологических показателей от общепринятых границ их физиологических колебаний.

В частности, у них, по сравнению с соответствующими средними величинами показателей, ранее определенных у лиц из контрольной группы, в крови отмечалось снижение относительного содержания Т-лимфоцитов ($p < 0,05$), Т-хелперных лимфоцитов ($p < 0,1$), ЕКК ($p < 0,1$) и уровня а-ИФН в сыворотке крови ($p < 0,05$) и, одновременно с этим, повышение процентного содержания Т-супрессорных лимфоцитов ($p < 0,1$) и уровня ЦИК в сыворотке крови ($p < 0,01$). Однако, процент НСТ-позитивных нейтрофилов в крови у этих больных, практически, не отличался от такового у здоровых лиц из контрольной группы.

Повторное иммунологическое обследование этих же больных, проведенное после завершения этиотропной терапии задаксином, показало, что, практически, все отмеченные до лечения сдвиги иммунологических показателей восстановились.

Так, у больных после лечения относительное содержание в крови Т-лимфоцитов, Т-хелперных лимфоцитов, Т-супрессорных лимфоцитов, ЕКК и НСТ-позитивных нейтрофилов не отличалось по величинам от аналогичных показателей, определенных у здоровых лиц из контрольной группы. Более того, средняя концентрация а-ИФН в сыворотке крови этих больных оказалась несколько выше таковой у здоровых лиц. Не изменился только уровень в сыворотке крови ЦИК, который, по-прежнему, оставался значительно выше этого же показателя у здоровых лиц.

Сопоставив результаты первого и второго исследований, мы пришли к заключению о том, что проведение двухнедельного курса этиотропной терапии ОГВ задаксином привело не только к получению выраженного клинического эффекта лечения, но и обеспечило восстановление сдвигов ряда иммунологических показателей, отмеченных у больных ОГВ до такой терапии.

Отмеченную в нашем наблюдении способность задаксина оказывать стимулирующее влияние на показатели как антиген-зависимого, так и антиген-независимого звеньев иммунологи-

ческой реактивности мы связывали с наличием у данного препарата выраженной иммуномодулирующей активности.

Действительно, в литературе широко представлены сведения, отражающие особенности иммунотропного действия тимозина-альфа1.

По составу и свойствам лекарственный препарат задаксин идентичен человеческому тимозину-альфа1 и обладает всеми основными свойствами, присущими цитокинам.

Его иммуномодулирующая активность направлена, главным образом, на усиление функции Т-клеток. Он стимулирует созревание и превращение стволовых клеток-предшественников в Т-лимфоциты, увеличивает в крови количество Т-хелперов (CD4) и Т-лимфоцитов, ответственных за иммунологическую память (CD45RO), а также повышает активность цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8). Он также повышает интенсивность синтеза антител в ответ на Т-клеточно-зависимые антигены и стимулирует активность ЕКК не только у здоровых лиц, но и у ВИЧ-инфицированных пациентов. Он действует на цитокины и их рецепторы: повышает продукцию цитокинов Th1-типа (интерлейкина-2, интерлейкина-3 и гамма-интерферона) и подавляет синтез цитокинов Th2-типа (интерлейкинов 4 и 10) иммунного ответа. И, наконец, он тормозит апоптоз тимоцитов и Т-лимфоцитов и усиливает экспрессию мембранных антигенов тканевой совместимости. Именно отмеченные выше свойства объясняют плейотропные иммуностимулирующие эффекты этого вещества [5].

В то же время, полученный терапевтический эффект, отмеченный в нашем наблюдении, был связан, прежде всего, с наличием у задаксина выраженной противовирусной активности.

Итак, полученные результаты вновь подтверждают обоснованность рекомендации использовать для этиотропной терапии больных ОГВ короткий, двухнедельный курс введения задаксина. Более того, способность препарата обеспечивать быстрое получение выраженного терапевтического эффекта, вместе с полным отсутствием у него каких-либо клинических значимых побочных эффектов, закономерно, ставит вопрос о том, может ли задаксин стать альтернативным в отношении препаратов интерферона, средством для этиотропного лечения больных ОГВ. Однако, ответ на этот вопрос может быть получен лишь после проведения более широких клинических наблюдений, посвященных дальнейшему изучению терапевтической активности данного препарата и оптимизации режимов его применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Н.А., Ахундова Д.М., Гамидова Н.А. и др. - Здоровье, 2004, №9, с.80-82; 2. Кадырова А.А., Ершов Ф.И., Мамедов М.К. - В кн.: Акт. проблемы гематологии и трансфузиологии. Баку, 2002, с.179-181; 3. Кадырова А.А., Кабулов Г.Г., Мамедов М.К. и др. - Экоэнергетика, 2004, №1, с.24-27; 4. Лабораторные методы оценки иммунного статуса. - В кн.: Медицинские лабораторные технологии /Под ред. А.И.Карпищенко. СПб.: Интермедика, 1999, т.2, с.287-311; 5. Мамедов М.К., Кадырова А.А. - Биомедицина (Баку), 2004, №2, с.3-10; 6. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Ахундова Д.М. - Здоровье, 2004, №5, с.59-61; 7. Мамедов М.К., Миришли Н.М., Пашабейли С.Э. Роферон-А (интерферон-альфа-2а) в лечении острого вирусного гепатита В. Метод. рекомендации. Баку, 1998; 8. Миришли Н.М., Паша-бейли С.Э. - Биомедицина (Баку), 2006, №4, с.30-31; 9. Миришли Н.М., Паша-бейли С.Э., Мамедов М.К. - Здоровье, 1997, №7, с.55; 10. Kadyrova A. - Azerb. J. oncology, 2004, №2, p.24.

S u m m a r y

CHANGES OF IMMUNOLOGIC REACTIVITY PARAMETERS AT ACUTE VIRAL HEPATITIS B PATIENTS IN PROCESS OF THEM ETIOTROPIC THERAPY WITH ZADAXIN

N.Mirishli, S.Pasha-beili, A.Guliyeva, M.Mamedov

The article contains data reflected that two-week course etiotropic therapy of patients with acute hepatitis B with thymosin-alpha1 (zadaxin) provided normalization of main immunologic parameters changed in these patients before treatment. These data confirm ability of zadaxin to stimulate immunological reactivity.

* * *

ОСОБЕННОСТИ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕМИОТИКИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Г.А.Али-заде, Ф.Д.Насирова

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, г.Баку

Высокая смертность в результате склеротического поражения сосудов продолжает вызывать интерес ученых различных специальностей. По современным представлениям, системная красная волчанка (СКВ) – это аутоиммунное, неспецифическое заболевание, при котором циркулирующие в крови аутоантитела направлены против различных органов и систем и, прежде всего, соединительной ткани, поражая, таким образом, сосуды [4].

СКВ встречается в двух формах: дискоидной (преимущественно кожное проявление) и системной, при которой на первый план выступает поражение внутренних органов с различной частотой, иногда одновременно поражаются кожа, суставы, серозные оболочки, почки, сердце, легкие, сосуды, система крови и т.д. При этом, один из синдромов может преобладать и иметь в клинике ведущее место: люпус-артрит, люпус-пневмонит, люпус-кардит, люпус-нефрит [1,2]. На основании одной рентгенологической картины диагноз заболевания поставить невозможно. Изменения, выявленные рентгенологически в легких, сердце, суставах, сопоставляются с клинико-лабораторными данными.

Заболевание СКВ встречается чаще у девушек и молодых женщин и начинается незаметно с продромальных явлений: артралгий, лихорадки, синдрома Рейно, кожных высыпаний и т.д. Среди клинических проявлений на первое место выходит суставной синдром. Диагностическое значение приобретает эритематозная сыпь на спинке носа и щеках в форме «волчаночной бабочки». Среди висцеральных поражений наиболее распространен полисерозит наряду с изменениями кожи и полиартритом.

Поражение легких обусловлено изменением соединительной ткани и мелких сосудов органа. Люпус-пневмонит, чаще всего, развивается спустя 2-4 года после появления первых симптомов и, нередко, проявляет себя дыхательной недостаточностью. Распространенный васкулит легочных сосудов вызывает значительное проявление легочной симптоматики. При этом, в диагностике заболевания ведущая роль отводится рентгенологическому исследованию. Исходя из клинической симптоматики, рентгенологически должны быть исследованы те органы и системы, обследование которых может оказать решающую помощь в установлении характера болезни. При данном заболевании такими органами и системами являются костно-суставная система, органы грудной полости (легкие, сердце, диафрагма). Для окончательного подтверждения характера заболевания следует прибегнуть к исследованию кровеносной системы. Характерными признаками системной красной волчанки являются лейкопения, лимфопения, анемия, ускоренное СОЭ. В крови больных выявляется «волчаночный» фактор, связанный с гамма-глобулиновой фракцией сыворотки крови [3].

В настоящей работе мы приводим наблюдение трех клинических случаев, особенностью которых явилось отсутствие выраженной лейкопении, кожных проявлений и люпус-нефрита, что внесло дополнительные трудности в постановку диагноза.

Случай 1. Больная Г.Н., 32 лет, в течение ряда лет страдала признаками рецидивирующего плеврита. Через 2-2,5 года от начала заболевания на лице больной появилась эритематозная сыпь. При рентгенологическом исследовании был выявлен двусторонний плевральный выпот в костно-диафрагмальных синусах. Наличие экссудативных и спаечных изменений в плевральных полостях позволяло свидетельствовать о волнообразном, рецидивирующем течении плеврита.

Случай 2. Больная А.Ф., 25 лет, обратилась с жалобами на артралгические боли в нижних конечностях, немногочисленные кожные высыпания на открытых частях тела, сухой кашель с небольшим количеством мокроты, боли в груди, одышку. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки в легких отмечалась двусторонняя избыточность и сетчатая деформация легочного рисунка в средних и нижних отделах легочных полей. В наддиафрагмальных отделах просматривались небольшие полосовидные тени дисковидных ателектазов. Рентгенологическое заключение: люпус-пневмонит. В области коленных суставов отмечалось сужение

суставной щели, краевые заострения суставных концов, прозрачность эпифизарных отделов берцовой и бедренных костей.

Случай 3. Больная М., 18 лет, обратилась с жалобами на затрудненное дыхание, боли в груди, боли в мышцах, конечностях. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки отмечалось высокое стояние обоих куполов диафрагмы, снижение экскурсии, наличие дисковидных ателектазов, адгезивный плеврит справа (уплотнение междолевой плевры). На рентгенограмме кистей рук отмечался пятнистый остеопороз пястных костей и фаланг.

Совокупность клинических, лабораторных и рентгенологических данных позволила установить диагноз системной красной волчанки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекперова З.С., Решетняк Т.М., Кошелева Н.М. и др. - Клин. медицина, 1996, №6, с.39-41; 2. Ильина А.Е. Кардиоваскулярная патология при системной красной волчанке у мужчин. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2006; 3. Решетняк Т.М., Алекперова З.С. - Тер. архив, 1998, №12, с.74-78; 4. Ilina A., Klioukvina N., Alexandrova E. et al. - Lupus, 2005, v.14, p.256.

S u m m a r y

FEATURE OF X-RAY EXAMINATION OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Q.Ali-zadeh, F.Nasirova

In the present work we have described several clinical cases of systemic lupus erythematosus. Feature of them was absence expressed leykopenia and erythematosus on the face that this has brought in difficulties to statement of the diagnosis. Disease of systemic lupus erythematosus has allowed to establish set of the clinical and radiological data at patients.

* * *

РЕДАКТОРА МӘКТУБЛАР – LETTERS TO EDITOR – ПИСЬМА РЕДАКТОРУ

APPLICATION OF THYMOSIN-ALPHA1 IN THE TREATMENT OF PATIENT WITH ADVANCED MELANOMA: CASE REPORT

Thymosin alpha 1 (TA) is a peptide that has been evaluated for its immunomodulatory, antiviral and antitumour activities and therapeutic potential in several diseases, including melanoma, hepatocellular carcinoma, renal cell carcinoma and non-small cell lung cancer. These data permit to suggest that TA may have usefulness in treating other forms of cancer. But we could not find any information about application of TA at treatment of patients with locally-advanced melanoma.

The letter present preliminary information about 52 years old male patient with advanced melanoma located on left plant skin treated with TA injection applied after adequate surgical operation.

Patient was admitted without signs of tumor generalization excluding enlargement of regional lymphatic nodes. In the same time X-ray, CT and MRT examinations had no detected tumor metastases at liver, bones and brain.

Immediately after (3 days later) surgical operation (wide excision of tumor and underlying soft tissue) therapy with TA (in monotherapy regime) was started.

TA (Thymalphazin, Sciclone, USA) was injected in dose 1,6 mg per day for 10 days then in the same dose in regime "2 injections per week" for 4 week. Any cytostatic drugs had been no used in the treatment of patient during whole period of observation. Any signs of systemic toxicity had been no registered.

Repeat examinations after finishing treatment with TA applied for 12 month revealed the absence of relaps in loco and tumor metastasis any where.

The data obtained at the least demonstrated real possibility to provide good result with the help of TA parenteral administration to patients with locally-advanced melanoma.

A.A.SOKOLOVA, N.I.NETCHIPORENKO
Medical university, Kharkiv

* * *

SIDE-EFFECTS AT PATIENTS WITH NON-HODGKIN' LYMPHOMAS DURING AND AFTER INTERFERON-ALPHA-2A THERAPY

The application of alpha-interferons (IFN) in any patients are usually accompanied with different side-effects.

We have registered and calculated percentage of some side-effects at patients with non-hodgkin's lymphomas (n=20) who were under our clinic observation. Both patients underwent therapy with IFN alfa-2a (Roferon A) and IFN-2b (Intron A) 5-6 Mln IU 3 times per week for minimum 2 months.

The analysis of our results has shown, that by spectrum of the early side-signs during therapy with the Intron-A and Roferon-A had not essential differences among themselves. The most frequently in both cases was marked flu-like syndrome. Paracetamol administration more easier, more often and quick cured hypertermic reaction in case of Roferon-A introduction, than in Intron A administration.

Transient leukopenia occurred in about one third of the patients. Thrombocytopenia and decreased hemoglobin was less frequently seen. Decreased hemoglobin and hematocrit occurred rarely. Recovery of severe hematological deviations to pretreatment levels usually occurred within seven to ten days after stopping treatment.

Similar picture was marked during mialgia, chill which were marked rarely, and also were weak and disappeared quickly. And, at last, it is necessary to note, that expressivity of the flu-like syndrome and some of its symptoms was greatest after 1-st injection of the both drugs. In that time, in case of Intron A injection hypertermia was marked in 15,0% patients after 4th injection, but in case of Roferon-A injection only in little part of patients.

Stated above, in spite of small patients selection, allows to make the preliminary conclusion that in comparable efficiency of the Intron A and Roferon A, the last one differs by more rare and less expressive side-signs.

O.F.FARAJEV, A.Y.ALIYEV, V.S.VATANKHA, M.K.MAMEDOV
National center of oncology, Baku

* * *

HIV-INFECTION SPREADING IN THE AZERBAIJANIAN REPUBLIC

Now the problem of infection caused by human immunodeficiency virus (HIV-infection) wildly spread in the world is one of the important in not only epidemiology but in whole modern medicine.

Taking into account that now systematically data concerning of HIV-infection spreading in the Azerbaijan Republic now are absent we summarized our results obtained during serological examination of healthy population of the country for detection of antibodies to HIV. This examination was carried with the help of enzymelinked-immunosorbent assay and immunoblotting.

Up to the end of 2006 in Azerbaijan it is revealed 1010 HIV-infected persons including 955 citizens of the country. Taking into consideration that at the end of 2006 total population of Azerbaijan was 8 535 000, it is possible to count that geral index of HIV-infection spreading now is 11,2 on 100 thousand inhabitants.

Among HIV-positive the country sitizens 84,2% belonged to male and 15,8% belonged to female. All HIV-positive persons belong follow age grups: till 14 years - 0,8%, 15-18 years - 0,5%, 19-24 years - 9,4%, 25-29 years - 22,5%, 30-39 years - 43,2%, 40-49 years - 16,3%, 50-59 years - 1,3% and 60 years - 0,1% the persons. Age of 5,8% HIV-positive anonymously tested persons has remained the unknown.

Among HIV-positive citizens 33,8% were inhabitants of Baku, 63,5% - inhabitants of other regions of Azerbaijan and at 2,7% infected persons the residence remained to unknown. Among HIV-positive inhabitants of regions of Azerbaijan 37,2% of the persons lived in 6 biggest cities of country and the others of 26,3% - in 45 smaller settlements.

From the general number of the HIV-seropositive persons were infected with follow ways: in 56,4% cases - in time of parenteral narcotic drug using, in 21,6% cases - by mean of heterosexual contacts, in 1% - by mean of homosexual contacts. In 0,8% cases the infection was due to HIV transmitted from mother to children, in 0,1% cases - by mean of blood transfusion. But in 20% cases the way of virus transmission has remained the unknown person.

For the last 15 years up to the present in the country clinically manifested AIDS development has been registered at 193 persons, and the number of AIDS caused death wase achieved 140.

A.A.KADIROVA, E.A.ALMAMEDOVA, F.M.MAMEDLEE
Republic AIDS control center, Baku

* * *

MÜHAZİRƏLƏR – LECTURES – ЛЕКЦИИ

О РОЛИ ПРОТООНКОГЕНОВ, ОНКОГЕНОВ И ГЕНОВ-СУПРЕССОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛЕТКИ И В ПРОЦЕССАХ КАНЦЕРОГЕНЕЗА И РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

М.К.Мамедов
Национальный центр онкологии, г.Баку

Необычайно интенсивное развитие онкологии позволило за минувшие 30 лет в этой области медико-биологической науки сделать несравненно больше открытий, чем за два века, предшествовавшие указанному периоду. Особенно много сделано в области раскрытия фундаментальных биологических особенностей опухолевого роста и выяснения причин и механизмов возникновения злокачественных опухолей (ЗО).

Необходимо особо подчеркнуть, что идеологической основой, на которой в последние десятилетия развивалась онкология, стала концепция о генетической детерминации неопластической трансформации нормальных клеток в опухолевые клетки (ОК) и представление об определяющей роли в этом процессе изменений особых участков клеточного генома - протоонкогенов, онкогенов и генов-супрессоров.

Два последних десятилетия характеризовались бурным открытием все новых и новых онкогенов и генов-супрессоров и сегодня уже известно порядка сотни протоонкогенов (потенциальных онкогенов) и онкогенов и около двух десятков генов-супрессоров.

За эти годы были не только обстоятельно описаны генетические события, приводящие к активации протоонкогенов, реализации функций клеточных и вирусных онкогенов или инактивации генов-супрессоров, но и, в тех или иных, ЗО человека обнаружены изменения онкогенов и генов-супрессоров, выявление некоторых из которых уже используется в диагностических целях в клинической онкологии.

Вместе с тем, долгое время представления о каждой из этих групп генов развивались изолированно, а функциональные взаимоотношения между ними оставались малоизученными. И лишь в самые последние годы стала вырисовываться общая картина, позволяющая увидеть тесную, а порой, неразрывную функциональную связь между ними и в комплексе оценить их роль не только в процессе возникновения ЗО, но и регуляции жизнедеятельности нормальных клеток.

В лекции мы попытались представить эту картину и очень кратко охарактеризовать роль данных генетических элементов в процессе неопластической трансформации и привести основные сведения о главных "мишенях" их действия не только в ОК, но и в нормальных клетках.

Начнем с характеристики этих генов, которая в дальнейшем позволила бы пользоваться соответствующими основополагающими понятиями.

Протоонкогены - нормальные клеточные гены, принимающие участие в регуляции различных процессов жизнедеятельности клетки.

Онкогены - это либо активированные (гиперэкспрессирующиеся, или амплифицированные) протоонкогены, либо фрагменты геномов вирусов, привнесенные ими в геном клетки; функционирование и тех,

и других может приводить к превращению нормальной клетки в ОК и, тем самым, вести к возникновению ЗО.

Гены-супрессоры (антионкогены) - клеточные гены, инактивация которых резко увеличивает вероятность возникновения ЗО, а восстановление функции, наоборот, может подавить рост ОК.

В последние годы идентифицированы, так называемые, "мутаторные" гены, которые причислены к группе генов-супрессоров. Нарушение функций этих генов, тем или иным способом, увеличивает скорость возникновения мутаций (и/или других генетических изменений). Они могут и не влиять на рост ОК, однако, их инактивация столь сильно увеличивает вероятность появления различных онкогенных мутаций, что возникновение ЗО становится лишь делом времени.

Для демонстрации рассматриваемого явления ниже мы приведем данные об ассоциации случаев инактивации (или делеции) лишь наиболее изученных генов-супрессоров и мутаторных генов с ЗО человека.

Ген p53 - при большинстве спорадических (ненаследственных) ЗО и синдром Ли-Фраумени. Ген Rb - при наследственных ретиноблостомах и многих спорадических ЗО. Ген APC - при наследственном аденоматозном полипозе и спорадическом раке толстой кишки. Гены BRCA1 и BRCA2 - при наследственных раках молочной железы и яичников, а также при разных спорадических ЗО. Ген E-кадгерина - при наследственном раке желудка и многих спорадических ЗО. Ген NF1 - при нейрофиброматозе 1-типа и ген NF2 - при нейрофиброматозе 2-го типа и спорадических менигиомах, мезотелиоме и других ЗО. Ген VHL - при множественных гемангиомах и светлоклеточном раке почки.

Ген WT1 - при наследственных нефроблостомах. Гены MSH2, MLH1, PMS1 и PMS2 - при неполипозном раке толстой кишки и яичников и при многих спорадических ЗО. Ген INK4a-ARF - при многих спорадических ЗО и наследственной меланоме. Ген TbxR-II - при наследственном и спорадическом раке толстой кишки. Гены SMAD2 и SMAD3 - при раке толстой кишки, легкого, поджелудочной железы.

Принадлежность к онкогенам или генам-супрессорам определяется несколькими критериями: а) закономерным характером изменений структуры и/или экспрессии данного гена в клетках определенных или различных ЗО; б) возникновением в юном или молодом возрасте определенных форм ЗО у индивидов с передающимися по наследству герминальными (т.е. произошедшими в половой клетке) мутациями данного гена; в) резким повышением частоты появления ЗО у трансгенных животных, либо экспрессирующих активированную форму данного гена - в случае онкогенов, либо несущих инактивирующие мутации ("нокаут") данного гена - в случае генов-супрессоров; г) способностью вызывать в культивируемых *in vitro* клетках морфологическую трансформацию и/или неограниченный рост (онкогены), либо подавление клеточной пролиферации и/или выраженности признаков трансформации (гены-супрессоры).

Ниже мы в отдельности остановимся на участии протоонкогенов и генов-супрессоров в регуляции различных процессов, происходящих как в нормальных клетках, так и в ОК.

УЧАСТИЕ В РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА. В основе образования ЗО лежит избыточное размножение определенных клеток. Совершенно естественно поэтому, что нарушения регуляции клеточного цикла являются неотъемлемым и основополагающим признаком неопластической клетки.

"Вредителем" клеточного цикла, как известно, служат активности последовательно сменяющих друг друга циклинзависимых киназ (Cdk). Каждая из них представляет собой каталитическую субъединицу голоферментного комплекса, для активности которой требуется присутствие активаторной субъединицы - циклина.

Регуляция активности Cdk осуществляется за счет направленного изменения уровня определенных циклинов в конкретные фазы клеточного цикла, а также изменения фосфорилированием их определенных аминокислотных остатков. В активной форме комплексы "циклин-Cdk" фосфорилируют регуляторные белки, контролируемые протекание данной фазы.

Движение по фазам клеточного цикла определяется последовательной активацией различных комплексов "циклин - Cdk". Большинство из них - мишени активирующего действия протоонкогенов, или ингибирующего действия генов-супрессоров.

Действие многих протоонкогенов и генов-супрессоров направлено на регуляцию, тех или иных, комплексов "циклин-Cdk". Белковые продукты большинства из них повышают активность Cdk, ответственных за начальные этапы пресинтетической фазы G1 (комплексы циклинов D1 - D3 с Cdk4 или Cdk6 в зависимости от типа клеток) и переход из G1-фазы в фазу синтеза ДНК (циклин E - Cdk2). Кроме того, некоторые протоонкогены и гены-супрессоры регулируют активность комплексов циклин A - Cdk2 (требуется для репликации ДНК) и циклин B - Cdk1 (необходима для перехода из G2 в митоз).

Основным субстратом комплексов циклин D - Cdk4 и циклин D - Cdk6 является ген-супрессор pRb и Rb-подобные белки p105 и p130. pRb и его гомологи дефосфорилированы в неделящихся клетках и в пролиферирующих клетках, находящихся в ранней G1-фазе.

После завершения S-фазы pRb переходит в дефосфорилированное состояние, в котором он блокирует активность E2F - DP и вход в следующую S-фазу (для ее инициации необходим новый митогенный

стимул, активирующий комплексы циклин D - Cdk4,6). Таким образом, опухолевый супрессор pRb играет ключевую роль в регуляции вхождения клетки в S-фазу.

Интересно, что сигнальный путь Cdk-Rb-E2F контролируется не только pRB, но и многими другими супрессорными белками. Некоторые из них являются ингибиторными субъединицами Cdk (CKIs - Cdk Inhibitors), опосредующими остановку клеточного цикла в ответ на различные внеклеточные и внутриклеточные сигналы.

Многие участники сигнальных путей, опосредующих в ответ на действие факторов роста активацию циклинзависимых киназ и, следовательно, стимуляцию клеточного деления, являются продуктами экспрессии протоонкогенов.

Изменения их структуры (мутации), приводящие к ускользанию от воздействия негативных регуляторных факторов и/или перманентному повышению экспрессии, превращают такие протоонкогены в онкогены.

Продукты идентифицированных онкогенов представляют все этапы регуляции митогенного сигнала: а) ростовые факторы - PDGF-b (Sis), FGF1 и др.; б) рецепторные тирозинкиназы - EGF-R (ErbB), HGF-R (Met), Ret и др.; в) белки семейства Ras - K-Ras, H-Ras и N-Ras; г) эффекторы Ras - серин-треониновые киназы Raf и Mos; д) транскрипционные факторы - Jun, Ets1, Myc и др.; и, наконец, циклин D1 (Prad1).

При детальном анализе в каждой ЗО выявляются изменения хотя бы одного из компонентов сигнальных путей (протоонкогенов), вызывающие перманентную стимуляцию активности циклинзависимых киназ и инициацию клеточного деления вне зависимости от действия ростовых факторов. Иначе говоря, большинство известных протоонкогенов и генов-супрессоров, тем или иным образом, принимает непосредственное участие в регуляции активности циклинзависимых киназ, ответственных за вход клеток в S-фазу клеточного цикла.

ПРОТООНКОГЕНЫ И ГЕНЫ-СУПРЕССОРЫ И РЕГУЛЯЦИЯ АПОПТОЗА. Апоптоз, как известно, вызывается различными сигналами: связыванием с рецепторами специфических киллерных лигандов, нехваткой факторов роста/выживания, повреждениями ДНК и разрушениями цитоскелета, гипоксией и другими неблагоприятными условиями.

В регуляции апоптоза выделяют два этапа: фазу индукции (принятия решения) и фазу экзекуции (исполнения приговора). Последняя осуществляется путем активации каспаз - особого семейства цистеиновых протеиназ, расщепляющих свои субстраты по остаткам аспарагиновой кислоты.

Расщепление каспазами 3, 6 и 7 (это "эффекторные" каспазы) ряда ключевых субстратов приводит к фрагментации ДНК и деструкции клетки. Каспазы присутствуют в цитоплазме в виде проэнзимов и активируются до полностью функциональных протеаз путем расщепления проэнзима на большую и малую субъединицы и дальнейшего отщепления от них N-концевых доменов. Затем субъединицы собираются в тетрамер с двумя активными центрами. Расщепление прокаспаз могут осуществлять различные протеазы, в том числе и другие каспазы.

Вероятно, существует, по меньшей мере, два принципиально разных сигнальных пути, приводящих к активации каспаз 3, 6 и 7.

Первый путь инициируется связыванием специфических киллерных молекул (Fas-лиганд, TNF-а и др.) со своими рецепторами, что вызывает мобилизацию адаптерных белков и прокаспаз, в частности прокаспазы 8. Агрегация молекул последней достаточна, чтобы инициировать их аутопроцессирование (расщепление) и образование активных форм каспазы 8, которая, в свою очередь, процессирует эффекторные каспазы.

При втором пути расщепление каспаз 3, 6 и 7 осуществляется каспазой 9, активация которой инициируется выходом из митохондрий протеазы AIF (Apoptosis Inducing Factor) и/или цитохрома с, стимулирующего связывание прокаспаз 9 с белком Araf1 и, как следствие, образование агрегатов прокаспаз 9 и аутопроцессирование их до активных форм. Проницаемость митохондриальной мембраны для AIF и цитохрома с регулируется белками семейства структурно сходных белков Bcl2.

Это семейство включает более двух десятков членов, в том числе продукты протоонкогенов bcl2 и bcl-x, обладающие способностью блокировать апоптоз, и ген-супрессор Вах, наоборот, индуцирующий апоптоз.

Предполагается, что антиапоптогенные молекулы Bcl2 и Bcl-x, локализуясь в мембранах митохондрий, закрывают каналы, через которые осуществляется выброс цитохрома С и/или AIF. Вах, находящийся в норме в определенных компартаментах цитоплазмы, при апоптогенных сигналах перемещается в митохондриальные мембраны, где, взаимодействуя с интегральным белком наружной митохондриальной мембраны VDAS, стимулирует открытие канала, через который секретируется цитохром С.

Кроме того, Вах образует гетеромерные комплексы с белками Bcl2 и Bcl-x, открывающие закрытые до этого каналы. Другие проапоптотические белки семейства Bcl2 (Bak, Bad, Bid и т.д.), по-видимому, обладают сходным действием.

Если Bcl2, Bcl-x и Вах непосредственно контролируют выброс из митохондрий апоптогенных молекул, то ряд других протоонкогенов и генов-супрессоров регулирует активность этих и других белков семейства Bcl2.

Одним из наиболее таких мощных регуляторов является ген-супрессор p53. Активируясь в ответ на самые разные неблагоприятные воздействия, p53 осуществляет на транскрипционном уровне одновременно и активацию гена Вах, и репрессию гена bcl2. Кроме того, p53 повышает экспрессию ряда генов PIG, продукты которых вызывают оксидативный стресс и, как следствие, нарушения проницаемости митохондриальной и ядерной мембран, а также трансактивирует некоторые киллерные рецепторы, в частности Fas и KILLER/DR5.

Таким образом, активация p53 дает мощный апоптогенный сигнал, в реализации которого задействованы различные механизмы индукции эффекторных каспаз. При этом, p53-зависимый апоптоз элиминирует из организма не только поврежденные клетки, но и клетки, в которых наблюдается нерегулируемая стимуляция пролиферации, вызываемая, например, конститутивной активацией онкогена MYC, и/или транскрипционного фактора E2F.

Поэтому инактивирующие мутации p53 или p19ARF, нарушающие работу этого защитного механизма, резко увеличивают вероятность появления постоянно пролиферирующих клеточных клонов, а следовательно, и вероятность последующего развития из них ЗО.

Конститутивная экспрессия онкогенов Ras инициирует одновременно и апоптогенные, и антиапоптогенные сигналы.

Для ОК характерны нарушения функции и других генов-супрессоров, осуществляющих позитивную регуляцию апоптоза. Так, развитие хронического миелоидного лейкоза обуславливается хромосомной транслокацией t(9;22), при которой образуется химерный ген BCR/ABL. Такая перестройка вызывает одновременно два важных последствия: 1) резкое увеличение тирозинкиназной активности белка Abl, что ведет к стимуляции митогенного и антиапоптогического сигналов, опосредуемых Ras-регулируемыми сигнальными путями, а также увеличение синтеза интегринов, обеспечивающего лучшее прикрепление к внеклеточному матриксу, и 2) инактивацию апоптогенных активностей Abl, обусловленных, по-видимому, его участием в позитивной регуляции JNK (другое название SAPK, Stress Activated Protein Kinase), которая обладает способностью подавлять активность Bcl2 и, возможно, активировать p53. Возможно также, что белок Abl может непосредственно связываться с p53, модифицируя его проапоптогическую функцию.

Результатом хромосомной транслокации t(15;17), наблюдающейся в подавляющем большинстве случаев острого промиелоцитарного лейкоза, является соединение гена-рецептора ретиноевой кислоты (RAR-а) с геном опухолевого супрессора PML, продукт которого образует в ядре специфические матрикс-ассоциированные тельца.

Предполагается, что химерный белок PML/RAR-а инактивирует по доминантно-негативному механизму апоптогенную функцию нормального белка PML, образуя с ним гетеродимеры.

Таким образом, в результате многонаправленного характера действия гибридных молекул появляются клетки с повышенным пролиферативным потенциалом и одновременно с устойчивостью к негативным регуляторным сигналам и/или неблагоприятным условиям окружающей среды. Вероятно, что такие изменения могут быть уже достаточными для развития, по крайней мере, некоторых форм гемобластозов.

УЧАСТИЕ В КОНТРОЛЕ СТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА. Снижение стабильности генома клеток имеет важное значение в возникновении ЗО и/или их дальнейшей прогрессии. Хотя повышенная нестабильность генома, вероятно, не является строго необходимой для онкогенеза, без нее, практически, невозможно возникновение в одной клетке достаточного числа мутаций, определяющих злокачественный характер роста солидных ЗО. Создавая гетерогенность клеточных популяций, нестабильность генома постоянно предоставляет материал для отбора все более и более автономных и агрессивных клеток.

Подавление индукции апоптоза в ОК повышает жизнеспособность клеток, подвергшихся ДНК-повреждающим воздействиям, и, тем самым, увеличивает вероятность "фиксации" возникших генетических нарушений в потомстве клеток. Однако, в клетке существует несколько специализированных систем контроля стабильности генома, снижающих вероятность такой возможности. Нарушения работы этих систем весьма характерны для ОК.

Системы контроля целостности и стабильности генома клетки условно можно разделить на две группы: 1) репарационные системы, выявляющие и исправляющие ошибки, которые приводят к изменениям последовательности нуклеотидов в ДНК ("нуклеотидная нестабильность") и 2) системы контроля клеточного цикла, предотвращающие дальнейшее размножение клеток, в которых уже произошли или могут произойти нарушения структуры или числа хромосом ("хромосомная нестабильность").

"Нуклеотидная нестабильность" генома и, соответственно, изменения систем репарации характерны, по-видимому, для относительно небольшой части ЗО. Однако, при развитии некоторых форм ЗО нарушения функционирования упомянутых систем могут играть основополагающую роль.

Так, врожденные дефекты генов, продукты которых отвечают за эксцизионную репарацию ДНК, вызывают пигментную ксеродерму - синдром, характеризующийся развитием множественных опухолей кожи в местах, подвергающихся солнечному облучению.

Врожденные дефекты другой репарационной системы, исправляющей "ошибки" репликации ДНК, которые приводят к образованию неспаренных оснований ("mismatch repair"), ассоциированы с развитием синдрома Линча - частое развитие ЗО толстого кишечника ("наследственный неполипозный колоректальный рак") и/или реже ЗО яичника.

Возникновение таких ЗО именно в кишечнике при дефектах системы репарации, вероятно, обусловлено высочайшим пролиферативным потенциалом клеток на дне кишечных крипт, приводящим к более частому появлению "ошибок" репликации ДНК. Развитие синдрома Линча связывают с инактивирующими мутациями в одном из 4 генов - MSH2, MLH1, PMS1 и PMS2 - маркером инактивации любого из них является легко выявляемая нестабильность микросателлитных последовательностей ДНК.

Нарушения в системе репарации неспаренных оснований характерны и для некоторых форм спорадических (ненаследственных) ЗО: они обнаруживаются в 13-15% ЗО толстой кишки, желудка и эндометрия, но значительно реже (около 1%) - в других ЗО.

Нарушения в системе репарации двуниевых разрывов ДНК, осуществляемой путем гомологичной рекомбинации, также способны приводить к возникновению определенных форм ЗО. Такие ЗО могут быть результатом мутаций в генах-супрессорах BRCA1 и BRCA2, "нокаут" которых приводит к резкому повышению чувствительности к гамма-облучению.

И, наконец, канцерогенный результат дисфункции системы репарации двуниевых разрывов ДНК может быть реализован опосредованно, через p53-зависимые механизмы, подавляющие транскрипционную способность белка Мус, направленную именно на остановку клеточного цикла в поврежденных клетках.

"Хромосомная нестабильность", вытекающая из нарушений нормальной регуляции клеточного цикла, характерна для подавляющего большинства солидных ЗО.

Поскольку репликация поврежденной ДНК ведет к передаче генетических аномалий потомству, вступление в S-фазу "разрешено" лишь клеткам, не имеющим нарушений в структуре ДНК. Контроль за этим осуществляется в процессе клеточного цикла неоднократно.

Существуют так называемые "сверочные точки" (checkpoints), прохождение которых клеткой возможно лишь в случае нормального завершения предыдущих этапов и отсутствия "поломок" в их геноме.

Выделяют четыре такие точки: G1, S, G2 и "точку сверки сборки веретена деления" в митозе (spindle-assembly checkpoint).

Остановка цикла в указанных точках происходит в клетках, подвергшихся мутагенным воздействиям, вызывающим разрывы ДНК (УФ- и ионизирующее излучение, алкилирующие соединения и др.), имеющих измененное число хромосом - при незавершенности предыдущего клеточного цикла митозом (расхождением хромосом), при неправильной сегрегации хромосом во время митоза, а также при разрушении микротрубочек, которое впоследствии может вызвать нарушения митоза.

Для ОК наиболее характерны изменения функции сверочных точек, обеспечиваемых продуктами экспрессии генов-супрессоров pRb и, в первую очередь, p53, который будучи связан с функционированием большинства сверочных точек, активируется в ответ на самые разные неблагоприятные воздействия, в том числе и приводящие к генетическим нарушениям.

Одним из следствий активации p53 является изменение экспрессии регулируемых им генов, таких, как BAX, BCL2 и других, контролирующих апоптоз и экспрессия которых приводит к остановке клеточного цикла. В результате клетка, в которой произошли или только могут произойти генетические изменения, либо гибнет в результате индукции апоптоза, либо останавливает свое деление.

При нарушениях функции гена-супрессора pRb стабильность генома также снижается, однако, при этом, частота появления и спектр генетических изменений в делящихся клетках значительно меньше, чем в клетках с дисфункцией p53. Вероятно, это объясняется тем, что инактивация pRb ослабляет только работу сверочной точки G1, но, существенно, не влияет на работу сверочной точки G2, а, главное - не блокирует p53-зависимый апоптоз в аномальных клетках.

Ослаблять работу сверочных точек клеточного цикла и, как следствие, увеличивать генетическую нестабильность может и активация некоторых протоонкогенов и, особенно часто, Мус и Ras.

Гиперэкспрессия Мус позволяет преодолеть ингибирующее действие p21WAF1 на комплексы циклин D - Cdk4 и циклин E - Cdk2, отменяя, таким образом, остановку в точке G1, вызываемую активацией p53. Гиперфункция Ras тоже может вызывать ослабление работы сверочных точек в G1 и G2 и индуцировать нестабильность генома. Однако, такие эффекты могут иметь место только в клетках, имеющих, те или иные, аномалии p53-регулируемых сигнальных путей. Кроме того, в ОК регулярно выявляются изменения и некоторых других генов, ответственных за поддержание целостности генома.

Итак, часто встречающиеся в 3О человека изменения генов-супрессоров (инактивация p53 и pRb) и/или протоонкогенов (активация Мус, Ras и, возможно, других) приводит к дисфункции сверхочных точек клеточного цикла и в итоге - к нестабильности генома.

ОНКОГЕНЫ, ГЕНЫ-СУПРЕССОРЫ И МОРФО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ КЛЕТКИ. Характерным отличительным свойством ОК является "асоциальность" их поведения, выражающаяся в форме нарушений нормальных морфо-генетических реакций: 1) потери контактного торможения размножения, 2) приобретения способности к пролиферации независимо от прикрепления к субстрату - "подложке" (anchorage independence) и изменениями характера адгезионных взаимодействий и 3) изменения формы и подвижности клеток и т.д.

Именно эти нарушения вместе с некоторыми другими свойствами, в частности, способностью секретировать протеолитические ферменты и ангиогенные факторы, определяют инвазивный характер роста (проникновение в окружающие здоровые ткани), а впоследствии и метастазирование (образование вторичных очагов опухолевого роста).

Первостепенную роль в возникновении указанных выше нарушений морфо-генетических реакций играют изменения функции протоонкогенов и/или генов-супрессоров.

Присущее нормальным клеткам контактное торможение размножения (прекращение пролиферации при установлении контактов с окружающими клетками) связывают, в первую очередь, с повышением экспрессии генов-супрессоров p16INK4a и p27KIP1, что обуславливает недофосфорилирование pRb и блокирование входа клетки в S-фазу.

Пути передачи сигнала от плазматической мембраны к ингибиторам циклин-зависимых киназ пока ясны не до конца, хотя известно, что повышение в эпителиальных клетках экспрессии E-кадгерина, вызванное трансдукцией его гена, ведет к накоплению белка p27KIP1 и остановке клеточного деления.

В эпителиальных клетках, вероятно, существует еще один путь блокирования клеточного цикла в ответ на установление межклеточных контактов - образование эпителиального пласта вызывает накопление p53, тогда как мутации E-кадгерина и/или разобщение межклеточных контактов, наоборот, вызывают дестабилизацию гена p53 и, как следствие, прекращение ингибирующего воздействия белка p21WAF1 на комплексы циклин-Cdk. Это позволяет полагать, что онкогенный потенциал мутаций E-кадгерина, ответственных за развитие наследственных форм рака желудка и многих других 3О, по крайней мере, частично обусловлен изменениями регуляции клеточного цикла, апоптоза и контроля генетической стабильности.

Наряду с инактивацией ряда генов-супрессоров, вызванной мутациями или связыванием с вирусными онкобелками, к потере контактного торможения пролиферации может приводить и гиперфункция протоонкогенов, модифицирующих активность сигнального пути Cdk-pRb- E2F. Так, она может быть вызвана повышением экспрессии Мус или активацией протоонкогена Ras (первый вызывает деградацию p27KIP1 и трансактивацию Cdc25a, второй - деградацию p27KIP1 и повышение экспрессии циклина D1).

Важным условием пролиферации большинства нормальных клеток является их прикрепленность к внеклеточному матриксу. В основе этого явления лежат два основных фактора: 1) неспособность ростовых факторов активировать в неприкрепленных клетках комплексы циклин E-Cdk2, ответственные за вход в S-фазу и 2) индукция апоптоза во многих типах клеток при отсутствии адгезионных взаимодействий (этот тип апоптоза имеет название "аноикс").

И подавление пролиферации, и индукция апоптоза в неприкрепленных клетках могут быть связаны с активацией гена p53, вызываемой отсоединением клеток от субстрата и отсутствием сигналов от рецепторов интегринов. За подавление входа клетки в S-фазу, кроме активации сигнального пути p53-p21WAF1, по всей видимости, ответственна и аккумуляция p27KIP1, также, закономерно, наблюдающаяся при отсутствии контактов клеток с матриксом.

Однако, помимо запуска механизмов негативного контроля пролиферации (блокирование входа в S-фазу и индукция апоптоза) в ответ на открепление клеток от матрикса, существуют и независимые механизмы позитивной регуляции пролиферации, инициируемые связыванием интегринов с белками внеклеточного матрикса и последующей активацией нерецепторной тирозинкиназы FAK (Focal Adhesion Kinase - ключевого участника передачи сигналов от интегриновых рецепторов, физически взаимодействующего с цитоплазматическим доменом b-субъединицы интегрин).

Если исходить из факта существования нескольких механизмов, определяющих зависимость жизнеспособности и/или размножения клеток от их связывания с матриксом, становится понятным, что для возникновения характерной для ОК независимости от адгезионных взаимодействий необходимо, по-видимому, несколько событий, которые, с одной стороны, позволяли бы преодолевать супрессорные эффекты генов-супрессоров (их мутации и/или делеции) или активирующие эффекты онкогенов (гиперэкспрессия, амплификация), а с другой - обходить прерывание митогенного сигнала на уровне MEK1 киназы и блокировать аноикс по одному из сигнальных путей.

Изменение формы - характерное свойство ОК, в основе которого лежат связанные между собой изменения цитоскелета, адгезионных взаимодействий клеток друг с другом и с внеклеточным матриксом.

Они выражаются в нарушении формирования фокальных контактов и в ухудшении прикрепления клеток к матриксу, дезорганизации системы активных микрофиламентов. Это приводит к изменениям активности псевдоподий и характера перемещения клеток - они напоминают изменения, возникающие в нормальных клетках при действии митогенных цитокинов (стимулирующих передвижение клеток), и в комплексе именуется "локомоторным фенотипом", присущим многим ОК.

Молекулярные механизмы, определяющие возникновение локомоторного фенотипа, как в нормальных клетках при митогенных стимулах, так и у ОК пока далеки от ясности, хотя некоторые ключевые узлы в пересекающихся цепях передачи сигналов, ответственных за возникновение этих изменений, уже выявлены. Внеклеточными носителями таких сигналов могут быть многие цитокины, являющиеся одновременно и митогенами, и мотогенами.

Считается, что главенствующую роль в морфологической трансформации и приобретении клетками ЗО локомоторного фенотипа играют, очевидно, протоонкогены, изменения активности которых приводят к активации белков семейства Ras и/или его эффекторов - PI3K, Raf и, возможно, RalGDS.

По-видимому, только совокупность вызываемых ими изменений в регуляции активности псевдоподий, сборки/разборки цитоскелета и фокальных контактов при одновременном изменении активности большого набора транскрипционных факторов обеспечивает, в конце концов, обретение клетками так называемого "полностью трансформированного" фенотипа, определяющего агрессивный характер роста.

Однако, для проявления этих изменений необходима и инактивация генов-супрессоров, предохраняющих организм от появления в нем клонов клеток с конститутивно активированными Ras-МАР-киназными сигнальными путями. В то же время, выраженность морфологической трансформации и способности к локомоции уменьшается при повышении экспрессии таких генов-супрессоров, как Е-кадгерин и pRb.

Поэтому очевидно, что для возникновения характерных для ОК изменений морфо-генетических реакций требуется несколько генетических событий (мутаций), затрагивающих и гены-супрессоры, и протоонкогены.

ПРОТООНКОГЕНЫ, ГЕНЫ-СУПРЕССОРЫ И ИММОРТАЛИЗАЦИЯ КЛЕТКИ. Для образования из одной клетки-родоначальницы сначала ЗО, а затем и метастазов, требуется очень большое число клеточных делений.

Однако, хорошо известно, что существует механизм, ограничивающий число делений большинства нормальных клеток (исключение составляют только стволовые клетки) - в культурах *in vitro* фибробласты и эпителиоциты человека после 50-60 делений (число Хейфлика) необратимо останавливаются в G1-или G2-фазах клеточного цикла.

В основе этого феномена, получившего название "репликативного старения", лежит прогрессивное укорочение длины теломер в результате неполной репликации концевых участков хромосом в каждом из митотических циклов. Остановку клеточного цикла связывают с образованием "липких" концов хромосом, что вызывает их соединение и запуск реакций, аналогичных тем, которые развиваются при действии на клетку ДНК-повреждающих агентов. В то же время, в клетках с активной теломеразой - ферментом, осуществляющим элонгацию *de novo* теломерных повторов ДНК, или при активизации других, так называемых "альтернативных механизмов удлинения теломер", основанных, в частности, на реципрокной рекомбинации их участков, может происходить отмена ограничения на число делений - "иммортализация" (приобретение бессмертия).

Об этом свидетельствуют две группы фактов: а) в отличие от нормальных тканей человека, в клетках большинства ЗО, как и в стволовых клетках, теломераза активна, и б) трансдукция векторов, экспрессирующих каталитическую субъединицу теломеразы (TERT), увеличивает продолжительность жизни нормальных человеческих клеток некоторых линий, по крайней мере, еще на 20 делений.

Установлено, что активность теломеразы контролируется онкобелком Мус, повышающим транскрипцию гена TERT-субъединицы, уровень экспрессии которой определяет активность фермента в нормальных клетках. В то же время, ряд других клеточных и вирусных онкобелков (активированный Ras, Mdm2, циклин D1, Cdc25A, E7 HPV) не активирует теломеразу, тогда как E6 HPV16 обладает такой способностью, причем она связана именно со способностью данного вирусного белка повышать экспрессию тус.

Однако, для иммортализации клеток одной только активизации механизмов, препятствующих укорочению теломер, недостаточно. Она становится возможной лишь в случае дополнительной и одновременной инактивации функции определенных генов-супрессоров.

РОЛЬ В НАРУШЕНИЯХ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТКИ. Согласно современным взглядам, меньшая зрелость (т.е. степень дифференцировки) ОК является не следствием дедифференцировки зрелых клеток, претерпевших малигнизацию, а является результатом остановки (блокирования) дифференцировки на определенном ее этапе. Иначе говоря, ЗО представлены клонами клеток, "зафиксированных" на той или иной стадии созревания (дифференцировки).

Однако, полная потеря признаков тканевой принадлежности клеток ЗО, практически, никогда не наблюдается, что может объясняться тканеспецифичным характером экспрессии некоторых из онкогенов или других генов, функционирование которых необходимо для поддержания неопластической трансформации.

Во многих солидных ЗО способность к дифференцировке сохраняется, что, однако, не препятствует приобретению ее клетками злокачественного фенотипа. В качестве примера таких ЗО могут послужить плоскоклеточные ороговевающие рак кожи и высокодифференцированные аденокарциномы толстой кишки, происходящие, вероятно, либо из так называемых "амплифицирующих" клеток (потомков стволовых клеток, которые сначала несколько раз делятся, а затем дифференцируются), либо из незрелых клеток, прекоммитированных к созреванию.

И, наконец, ОК в процессе прогрессии могут претерпевать определенную дедифференцировку, утрачивая, в первую очередь, те дифференцировочные маркеры, отсутствие которых придает клеткам селективные преимущества. Примером может послужить утрата рецепторов гормонов, "освобождающая" ОК от гормональной зависимости.

Следует отметить, что блок дифференцировки - не обязательное условие для опухолевого роста, а ее остановки, как правило, недостаточно, для того, чтобы развилась ЗО или даже лейкоз. В то же время блок дифференцировки может стать тем дополнительным событием, которое приводит к обретению доброкачественно текущем хроническим лейкозом злокачественного характера и, в том числе, к развитию "бластного криза".

Роль онкогенов и генов-супрессоров как в регуляции дифференцировки, так и в ее нарушениях, во многом, еще не ясна. Допуская упрощения, можно полагать, что в большинстве случаев экспрессия онкогенов способна блокировать процессы дифференцировки, а активация генов-супрессоров, наоборот, может индуцировать созревание клеток. Однако, имеющиеся по этому вопросу данные остаются противоречивыми - активация одних и тех же генов может приводить в одних случаях к блокированию, а в других - к стимуляции дифференцировки.

Можно было бы предположить, что действие онкогенов на дифференцировку связано с изменениями регуляции пролиферации. Однако, вызываемые ими эффекты не столь однозначны.

Во-первых, они сильно зависят от тканевой принадлежности клеток. Так, известные, что активированные Ras или Muc стимулируют пролиферацию и блокируют дифференцировку многих типов клеток, но их экспрессия в моноблестах подавляет пролиферацию и стимулирует переход в моноциты. К тому же, экспрессия Muc у трансгенных животных промотирует терминальную дифференцировку кератиноцитов, стимулируя деление и переход стволовых клеток в "амплифицирующие".

Во-вторых, действие онкогенов на дифференцировку не исчерпывается механизмами их влияния на пролиферацию, а может опосредоваться воздействием продуктов их экспрессии на гены, непосредственно осуществляющие регуляцию дифференцировки. Этот факт указывает на определенную разобщенность механизмов регуляции пролиферации клеток и экспрессии в них группы дифференцировочных белков.

Участие генов-супрессоров в блокировке дифференцировки связано, в первую очередь, с их способностью вызывать остановку клеточного цикла в фазе G/G1, что является необходимым условием для созревания многих типов клеток. Однако, не исключена и вовлеченность в этот процесс каких-то дополнительных механизмов. Так, известно, что p53 как транскрипционный фактор может активировать экспрессию генов, продукты которых входят в набор, той или иной, специфической дифференцировки.

РОЛЬ В НЕОАНГИОГЕНЕЗЕ. Неоангиогенез - процесс формирования сети капилляров из эндотелиальных клеток, выстилающих мелкие венулы, обеспечивающий неоваскуляризацию ЗО - необходимое условие для дальнейшего роста узелка ЗО, достигшего в диаметре 2-4 мм.

Приобретение неопластическими клетками способности стимулировать пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток связывают с двумя основными событиями: 1) прекращением секреции ими факторов, ингибирующих ангиогенез (тромбоспондины и др.), и 2) увеличением продукции цитокинов, являющихся факторами роста и мотогенами для эндотелиоцитов (в первую очередь, VEGF, а также FGF, EGF, a-TGF), сопровождающимся повышением секреции и/или активности протеаз, обеспечивающих протеолиз внеклеточного матрикса и инвазию эндотелиоцитов в ткани ЗО.

Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что в стимуляции неоангиогенеза решающую роль играют изменения активности определенных онкогенов и генов-супрессоров.

Ключевую роль в возникновении ангиогенного фенотипа клеток ЗО играет, по-видимому, инактивация функции гена-супрессора p53, контролирующего экспрессию некоторых ингибиторов и стимуляторов неоангиогенеза. Так, гены тромбоспондинов 1 и 2 являются мишенью трансактивационного действия p53, обладающего, к тому же, способностью подавлять транскрипцию гена VEGF.

Известен еще один механизм участия p53 в торможении неоангиогенеза - экспрессия p53 активизируется в ответ на гипоксию. Последняя, возникая в центре опухолевого узелка, индуцирует p53 и, как следствие, "включает" опосредованные им апоптоз или остановку клеточного цикла, сопровождающуюся

повышением секреции тромбоспондинов и снижением экспрессии VEGF. В итоге - предотвращается неоваскуляризация узелка ЗО.

Соответственно, инактивация p53 может являться важным этапом в приобретении способности стимулировать неангиогенез - при анализе механизмов возникновения ангиогенного фенотипа в человеческих фибробластах обнаружено, что в большинстве случаев именно инактивация p53 является инициальным событием.

К дальнейшему усилению способности стимулировать неангиогенез может приводить экспрессия онкогенов из семейства RAS, вызывающих активацию транскрипционного комплекса AP-1 и, как следствие, с одной стороны, повышение секреции VEGF, ген которого содержит респонсивные элементы для AP-1, а с другой стороны, увеличение продукции ряда матричных металлопротеиназ, гены которых также регулируются AP-1 и другими Ras-индуцируемыми транскрипционными факторами.

Вместе с тем, последовательность событий, приводящих к развитию ангиогенного фенотипа, может быть и иной: в фибросаркомах у трансгенных мышей появление ангиогенного фенотипа инициировалось не мутациями p53, а повышением экспрессии генов JunB и c-Jun, являющихся компонентами комплекса AP-1, и последующим повышением секреции из опухолевых клеток FGFb.

Имеются данные о роли в регуляции неангиогенеза и других онкогенов и генов-супрессоров. К примеру, известно, что Мус подавляет транскрипцию тромбоспондина 1, тогда как ген-супрессор VHL, мутации которого вызывают развитие рака почки и множественных гемангиом (синдром фон Хиппеля-Линдау), обеспечивает негативную регуляцию экспрессии гена VEGF в стромальных клетках гемангиом и в клетках почечного эпителия.

ОНКОГЕНЫ И ГЕНЫ-СУПРЕССОРЫ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ. Метастазирование - образование вторичных очагов опухолевого роста – наиболее опасное проявление прогрессии ЗО, являющееся основной причиной смерти онкологических больных.

Условием метастазирования является наличие у ОК ряда свойств: способности проникать в глубину окружающих нормальных тканей (в том числе, в кровеносные или лимфатические сосуды), способности после попадания в сосуды не только выживать, но и пенетрировать их и способности размножаться в несвойственном для данного типа клеток микроокружении и формировать новый очаг опухолевого роста.

Способность к метастазированию складывается из комплекса более простых фенотипических признаков, значительная часть которых - приобретение локомоторного фенотипа и повышенной протеолитической активности, способность стимулировать неангиогенез и создавать, тем самым, пути транспорта ОК из первичного очага, обретение независимости ОК от субстрата и подавление апоптоза. Появление каждого из перечисленных признаков увеличивает вероятность развития метастатического потенциала.

Вместе с тем, наиболее важными представляются такие гены и белки (например, p53, Ras и Src), изменения активности которых приводят к возникновению сразу нескольких компонентов метастатического фенотипа, а, кроме того, - к генетической нестабильности, облегчающей появление, в процессе прогрессии ЗО, дополнительных признаков, необходимых для метастазирования.

Интересно, что p53, нарушения функции которого существенно увеличивают способность клеток давать метастазы в модельных системах *in vivo*, помимо всего прочего, прямо активирует транскрипцию гена CA11 - трансмембранного белка, образующего комплексы с Екадхерином. Потеря экспрессии белка CA11, обусловленная в том числе и инактивацией p53, закономерно, обнаруживается в различных ЗО человека на поздних стадиях заболевания (60-90% случаев рака простаты, поджелудочной и молочной желез, мелкоклеточного рака легкого, гепатоцеллюлярного рака и др.), а восстановление его экспрессии вызывает ингибирование метастатического процесса.

Кальцийсвязывающий белок S100A4/MTS1/CAPL (метастазин), наоборот, гиперэкспрессируется на поздних стадиях развития различных ЗО человека и обладает способностью придавать клеткам инвазирующий и метастатический потенциал. Его экспрессия также вызывает плейотропный эффект: она ведет к уменьшению содержания Е-кадгерина, подавлению синтеза ингибитора металлопротеиназ TIMP-1, изменениям регуляции динамики реорганизаций цитоскелета в результате ингибирования фосфорилирования тяжелой цепи миозина и, возможно, к секвестрированию и функциональной инактивации p53.

Десять лет назад был описан клон ОК, отличающихся по особому, обозначенному символом "H2O2CA+PGES", фенотипу, наличие которого прямо коррелирует с высоким метастатическим потенциалом этих ОК. Особенностью последних является повышение в них антиоксидантной активности и способность секретировать простагландин E2. Как следствие, эти клетки обладают большей устойчивостью к факторам естественной противоопухолевой резистентности и приобретенного противоопухолевого иммунитета. Формирование такого фенотипа ОК, возникающего в процессе роста опухоли *in vivo*, связывают с трансдукцией определенных изоформ онкогена v-src, но не других генов - активированный H-ras, мус, bcl2, мутантный p53 и др.

Разумеется, приведенные выше данные не исчерпывают информацию о контролируемых протоонкогенами и/или генами-супрессорами признаков ОК, которые, несомненно могут играть существенную роль в приобретении ими способности к метастазированию.

Итак, подводя итоги изложенному выше, не трудно придти к следующему заключению.

Канцерогенез представляет собой многоступенчатый процесс накопления мутаций и других генетических изменений, приводящих к нарушениям регуляции клеточного цикла и таких ключевых клеточных функций, как пролиферация, дифференцировка, обеспечение стабильности и целостности генома, формирование морфогенетических реакций и естественная клеточная гибель (апоптоз), а также, вероятно, к неэффективному функционированию факторов естественной противоопухолевой резистентности и приобретенного противоопухолевого иммунитета.

Сегодня известно, что непосредственной причиной возникновения ЗО являются нарушения в процессах внутриклеточной передачи и восприятия рецептивными элементами клеточного генома поступающих извне митогенных сигналов, побуждающих клетку к делению и регулирующих этот процесс. Более того, идентифицировано несколько общих сигнальных путей, обеспечивающих передачу таких импульсов, контролирующих клеточный цикл, апоптоз, целостность генома, формирование морфогенетических реакций клетки и их дифференцировку.

Вместе с тем, ключевую роль в возникновении ОК играют нарушения функционирования протоонкогенов и генов-супрессоров, продукты экспрессии большинства из которых являются непосредственными участниками процесса внутриклеточной передачи и рецепции митогенных сигналов.

Поэтому указанные нарушения этих двух групп генов в итоге приводят к таким нарушениям в регуляции клеточного цикла и стабильности клеточного генома, а также изменения баланса между пролиферацией и дифференцировкой клеток, результатом которых является необластическая трансформация клеток, утрата ими нормальных морфогенетических реакций и должной степени дифференцировку клеток, т. е. обретение ими свойств, характерных для ОК.

Более того, выяснилось, что, поскольку многие из этих генов регулируют активность одних и тех же путей на разных уровнях передачи митогенных сигналов, нарушения их функционирования могут вызывать комплексные плейотропные эффекты, компоненты которых тесно связаны между собой.

К этому надо добавить и то, что продукты экспрессии некоторых из протоонкогенов и генов-супрессоров могут быть общими компонентами различных сигнальных путей. Так, ген-супрессор p53, активируясь в ответ на самые разные повреждающие, стрессорные и нормальные регуляторные воздействия, взаимодействует с различными мишенями и контролирует апоптоз, продвижение клеток по фазам клеточного цикла, стабильность генома, развитие морфо-генетических реакций и дифференцировку клеток. С другой стороны, белки семейства Ras, активируя свои мишени, играют ключевую роль в регуляции деления, выживаемости и дифференцировки клеток, а также их взаимодействия с внеклеточным матриксом и локомоции.

Отсюда становится понятной частая одновременная встречаемость изменений генов p53 и RAS в самых разных ЗО - их мутации позволяют за один шаг преодолеть несколько важных этапов опухолевой прогрессии и придать ОК сразу несколько необходимых свойств.

Следует также принять во внимание, что вероятность возникновения в одной и той же клетке нескольких генетических изменений резко повышается при нарушении работы систем, контролирующих целостность генома и обеспечивающих его стабильность. Поэтому мутации, ведущие к генетической нестабильности, также являются неотъемлемым этапом опухолевой прогрессии.

Более того, некоторые врожденные аномалии систем генетического контроля являются фактором, предопределяющим неизбежное возникновение ЗО: они настолько увеличивают вероятность появления в каждой клетке организма различных онкогенных мутаций, что у индивидуума раньше или позже в какой-то из клеток пролиферирующего клона под давлением естественного отбора, происходящего на тканевом уровне, обязательно накопится необходимая совокупность изменений и в итоге возникнет ЗО.

В то же время, для ряда ЗО и, в первую очередь, для лейкозов, характерны генетические изменения, встречающиеся только при данном заболевании. К ним относятся, прежде всего, хромосомные транслокации, перемещающие протоонкогены и/или гены-супрессоры в другое место генома, что сопровождается изменением их активности.

Специфичность таких изменений можно объяснить тремя основными причинами.

Во-первых, в определенных типах клеток может быть значительно повышена вероятность некоторых генетических перестроек, сопровождающихся нарушениями (нередко сопряженными) нормальной регуляции обеих групп генов.

Во-вторых, тканеспецифичными могут быть экспрессия или действие лишь определенных онкогенов и генов-супрессоров.

И, в-третьих, для приобретения злокачественного фенотипа разные типы клеток могут нуждаться в неодинаковых наборах биологических свойств.

При этом, однако, определяющими для их злокачественной трансформации условиями являются, по-видимому, стимуляция пролиферации, подавление апоптоза и блокирование специфической дифференцировки.

Только совокупность свойств, отвечающих этим условиям, приобретаемая, как правило, в результате довольно длительной эволюции неопластических клонов, в ходе которой происходит отбор клеток с необходимыми признаками, может обеспечить развитие ЗО.

В заключение необходимо подчеркнуть, что, несмотря на достигнутый в последние годы значительный прогресс в понимании базовых механизмов канцерогенеза, многие вопросы остаются неясными. Среди них важное место занимают механизмы тканеспецифического действия онкогенов и генов-супрессоров. Вероятно, что исследование этой проблемы станет в ближайшее время одной из наиболее бурно развивающихся областей современной онкологии.

XRONIKA – CHRONICLE – ХРОНИКА

ЮБИЛЕЙ



Исполнилось 110 лет со дня рождения видного политического и государственного деятеля, крупного ученого, выдающегося организатора науки и здравоохранения Алиева Азиза Мамед-Керимовича.

Какой бы пост не занимал Азиз Мамед-Керимович, развитие Отечественной медицинской науки в Азербайджане, коренное преобразование здравоохранения в Республике всегда находились в поле его зрения.

С 1933 г. А.М.Алиев редактирует первый научный журнал в области медицины - Азербайджанский медицинский журнал.

Заслуги Азиза Алиева в области просвещения народа по вопросам здравоохранения огромны и неоценимы. Разработанная им методика борьбы с малярией и проводимая огромная исследовательская работа

вылились в его научную работу «К вопросу о лечении малярии по методу Карно», ставшую революционным шагом в проводимых в то время мероприятиях по борьбе с малярией.

Научные работы А.Алиева «Проблемы аллергии», «Морфология крови под влиянием сенсбилизации», «Протеолиз почек при экспериментальном нефрите», «К проблеме десенсбилизации аллергических состояний» и многие другие были признаны всеми медицинскими светилами и получили их высокую оценку, дали ему право прочно занять ведущее место среди корифеев медицины, определили и утвердили его место в развитии медицинской науки в Республике. Его монография «Клинические анализы» была первой книгой, изданной на азербайджанском языке, посвященной методике клиничко-лабораторных исследований в медицине.

За время руководства А.Алиевым в 1932-1938 гг. Азербайджанским государственным медицинским институтом институт превратился в один из ведущих учебных заведений Азербайджана. Была создана его материально-техническая база, расширены учебные корпуса, построены общежития для студентов. Стало традицией направление отличников учебы для прохождения медицинской практики в клинические больницы Москвы и Ленинграда. Ввиду отсутствия национальных медицинских кадров в сельской местности Азиз Алиев добился определенных льгот для абитуриентов из сельской местности. По инициативе А.Алиева началось издание учебников, учебных пособий, монографий на азербайджанском языке. В Институте была создана научная библиотека, издательство. Стал издаваться «Журнал практической и теоретической медицины», с 1933 г. начала выходить за очень короткое время завоевавшая популярность среди студентов и преподавателей газета «За медицинские кадры».

Большое внимание уделялось подготовке высококвалифицированных специалистов. За эти годы было защищено II докторских и десятки кандидатских диссертаций.

Работая с 1939 г. Наркомом здравоохранения Азербайджана, Азиз Алиев со свойственной ему большой настойчивостью уделял огромное внимание поиску путей улучшения медицинского обслуживания населения Республики.

Где бы не работал А.Алиев, он отличался высокой работоспособностью, трудолюбием и компетентностью.

В 1956 г. Азиз Алиев становится директором Института усовершенствования врачей. Значительно укрепляется материально-техническая база института, создаются новые кафедры, максимально улучшается подготовка научно-педагогических кадров, благодаря чему углубляются знания, мастерство, уровень квалификации врачей-слушателей.

Сегодня Институт усовершенствования врачей - высшее учебное заведение по подготовке медицинских кадров, соответствующее самым высоким мировым стандартам.

Редакционная коллегия

ПОЗДРАВЛЕНИЯ



23 марта 2007 года исполнилось 85 лет известному радиологу, доктору медицинских наук, Шамси Мирзали оглы Бейбутову.

По окончании в 1943 году Азербайджанского государственного медицинского института, отслужив в Советской Армии, Ш.М.Бейбутов в 1954 году поступает в клиническую ординатуру по радиологии в Научно-исследовательский институт рентгенологии, радиологии и онкологии (ныне Национальный центр онкологии), после окончания которой был оставлен в указанном институте.

С 1958 по 1990 годы Шамси Мирзалиевич, был руководителем отделения лучевой терапии НЦО. С 1990 года по настоящее время он работает старшим научным сотрудником этого отделения..

В 1961 году Ш.М.Бейбутов успешно защищает кандидатскую диссертацию на тему «Опыт лучевого лечения больных раком пищевода на телегаммаустановке ГУТ-Со-400», а в 1970 году – докторскую диссертацию на тему «Рак пищевода (материалы по гамматерапии)».

На протяжении многих лет доктор медицинских наук Ш.М.Бейбутов являлся членом Проблемной комиссии АМН СССР по лучевой терапии опухолей, членом редакционного совета журнала «Медицинская радиология».

Ш.М.Бейбутов является автором главы по лучевой терапии в руководстве «Клиническая хирургия», изданном на азербайджанском языке в 1973 году в Баку.

Ш.М.Бейбутов по праву является ведущим специалистом и одним из основоположников в Азербайджане лучевой терапии.

С 1956 года Шамси Мирзалиевич вплотную занялся изучением краевой патологии Азербайджана - рака пищевода. Автор определил оптимальную лечебную дозу и рациональное распределение ее во времени. Им также были изучены побочные действия излучения на сердечно-сосудистую систему, легкие, кроветворение с учетом степени общей и местной лучевой реакции.

Впервые в бывшем СССР Ш.М.Бейбутов разработал варианты дистанционной гамматерапии рака пищевода. Целенаправленное изучение данной патологии пищевода как потенциального объекта лучевой терапии способствовало установлению того, что средняя продолжительность жизни больных после гамматерапии удлинилась до 11,6 месяцев. Полученные в ходе исследования результаты давали основание рассматривать гамматерапию не только как паллиативный, но и, при определенных условиях, как радикальный метод лечения рака пищевода.

Шамси Мирзалиевич является автором более 200 публикаций, посвященных различным аспектам онкологии, клинической радиологии, радиобиологии и радиационной патологии.

Ш.М.Бейбутовым были подготовлены 4 кандидатов медицинских наук.

Редакционная коллегия



12 февраля 2007 года исполнилось 60 лет известному онкологу-хирургу, кандидату медицинских наук, профессору Международной эко-энергетической академии Расиму Джафар оглы Джафарову.

Р.Д.Джафаров после окончания в 1971 г. лечебно-профилактического факультета работал хирургом в МСЧ №12 на Нефтяных Камнях.

После завершения службы в 1976 году Р.Джафаров поступил на работу в Научно-исследовательский институт рентгенологии, радиологии и онкологии (ныне Национальный центр онкологии), где работал во II хирургическом отделении (ныне отделение общей онкологии) вначале клиническим ординатором, врачом-онкологом, заведующим отделением, а затем - старшим научным сотрудником.

С 1993 года по настоящее время Р.Д.Джафаров является заместителем директора по научной работе Национального центра онкологии.

Перу доктора Р.Джафарова принадлежат 2 монографии и более 100 опубликованных в Республике и за ее пределами работ. Он также является автором 2 авторских свидетельств на изобретения.

В июне 2006 года Р.Д.Джафарову было присвоено почетное звание заслуженного врача Азербайджанской Республики.

С начала своей трудовой деятельности в нашем Центре Расим Джафарович вплотную занимается вопросами диагностики и лечения больных раком молочной железы. Помимо этого, он изучает показатели медицинской и социально-трудовой реабилитации больных с указанной выше патологией.

Редакционная коллегия

"AZƏRBAYCAN ONKOLOGİYA VƏ HEMATOLOGİYA JURNALI"NA QƏBUL OLUNAN ƏLYAZMALARIN TƏRTİB EDİLMƏSİ HAQQINDA QAYDALAR

"Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı"nda kliniki, eksperimental, nəzəri onkologiyaya, tibbi radiologiyaya və hematologiyaya aktual məsələlərinə həsr olunmuş azərbaycan, rus və ingilis dillərində orijinal məqalələr, qısa məlumatlar və redaktora məktublar dərc olunur. Bundan başqa, jurnalda onkologiya və hematologiya məsələlərinə aid elmi icmallar (redaksiya hey'ətinin sifarişi ilə) dərc olunur. Redaktora məktublar ancaq ingilis dilində qəbul edilir və resenziya olunmur: onların məzmununa məs'uliyəti bütövlükdə müəllif özü daşıyır.

1. Məqalələrin və qısa məlumatların əlyazmaları A4 formatlı kağızda 2 nüsxədə aşağıdakı şərtləri nəzərə alaraq çap olunmalıdır: interval -1,0; vərəqin sol tərəfində -3,2 sm, sağ tərəfində -1,8 sm, aşağı tərəfində - 2,8 sm, yuxarı tərəfində - 2,3 sm boş sahə saxlanılır. Hər səhifədə sətirlərin sayı 55-dən artıq olmamalıdır. Əlyazmaların həcmi ədəbiyyat siyahısı ilə birgə orijinal məqalələr üçün 8 səh., qısa məlumatlar üçün - 3 səh., redaktora məktub üçün isə - 40 sətirdən artıq olmamalıdır.

Məqalənin birinci səhifəsində məqalənin adı (böyük hərflərlə), müəlliflərin inisialı və soyadı, müəssisə və nazirliyin adı, şəhər göstərilir.

2. İfadə dəqiq, uzun girişlərsiz və təkrarlarsız olmalıdır. Mətni giriş və işin məqsədi, material və metodlar, nəticələr və müzakirə, xülasə və ədəbiyyat siyahısı rubrikalarına bölmək məsləhətdir. Ədəbiyyata istinadlar mətnə ədəbiyyat siyahısındakı verilən rəqəmlərə uyğun ərəb rəqəmləri ilə kvadrat mö'tərizədə verilir. Bütün ixtisar və şərhlər mətnə girdə mö'tərizədə verilir. Formullar ya çap, ya da əlyazma şəklində olmalıdır.

İşlənildən rəqəm materialını kiçik cədvəl şəklində vermək olar. İllüstrasiyaların (qrafik, diaqramma, foto və şəkil) ümumi həcmi 160x160 mm ölçülü kvadrat sahədən artıq olmamalıdır.

3. Ədəbiyyat siyahısı məqalənin mətnindən dərhal sonra verilir. Mənbələr əvvəl azərbaycan və rus, sonra isə - qərbi avropa dillərində birinci müəllifin soyadını əlifba sırası ilə göstərməklə çap olunur. Ancaq birinci üç müəllifin inisialı və soyadı göstərilir (müəlliflərin sayı üçdən çox olduğu halda onlar "və b." ya "et al." işarələri ilə əvəz olunur). Jurnalda dərc olunan məqalələrin adı tam göstərilir. Sonra mənbələrin adı (jurnal, monoqrafiya, topla və s.), onların buraxılış məlumatları, birinci və sonuncu səhifələri göstərilir. Dissertasiyalara istinadlar gətirmək düzgün deyil. Redaktora məktubda ədəbiyyata istinad 2 dənədən artıq olmamalıdır.

4. Redaksiya hey'ətinə əlyazmanın 2 nüsxəsi, kompyuter disketi (material Windows operasion sistemində Times New Roman şrifti ilə - rus və ingilis və Times Latin - azərbaycan variantları üçün; şriftin ölçüləri: mətn üçün 11, ədəbiyyat üçün - 9) və müəssisənin qoşma məktubu göndərilir. Ayrı vərəqdə azərbaycan və ya rus dilində yazılmış iş üçün - ingilis dilində qısa xülasə və ingilis dilində yazılmış iş üçün - azərbaycan və rus dillərində işin adı və müəlliflərin soyadı göstərilir. Redaksiya hey'ətinə göndərilən əlyazma bütün müəlliflər tərəfindən imzalanmalıdır.

5. Ayrı vərəqdə verilən bütün müəlliflərin adı, atasının adı və soyadı, elmi dərəcələri və elmi adları, vəzifələri barədə məlumat redaksiyaya təqdim edilən məqaləyə əlavə olunmalıdır. Burada dəqiq ünvan və müəlliflərin biri ilə əlaqə saxlamaq üçün onun telefon nömrəsi də göstərməlidir.

6. Redaksiya hey'ətinin çap olunan materialı, onun həcmindən asılı olmayaraq, qısaltmağa və onun üzərində düzəlişlər aparmağa səlahiyyəti var. Jurnalda qəbul olunmayan əlyazmalar müəllifə ancaq onun xahişi ilə qaytarıla bilər.

Əlyazma AZ 1012, Azərbaycan Respublikası, Bakı ş., Şərif-zadə küçəsi, 10, Milli onkologiya mərkəzi, "Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı"nın məs'ul katibi Baxşəliyeva Nəzifə Ağaalı qızına göndərməlidir.

Jurnalın əldə edilməsi məsələləri barədə göstərilən ünvana müraciət və (99412) 4345032 telefona zəng etmək olar.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В "АЗЕРБАЙДЖАНСКОМ ЖУРНАЛЕ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ"

В "Азербайджанском журнале онкологии и гематологии" на азербайджанском, русском или английском языках публикуются оригинальные статьи, краткие сообщения, письма редактору, а также научные обзоры (по заказу редакционной коллегии), посвященные актуальным вопросам клинической, экспериментальной, теоретической онкологии и медицинской радиологии, а также гематологии. Письма редактору принимаются только на английском языке и не рецензируются: ответственность за их содержание всецело лежит на авторах.

1. Рукописи статей и кратких сообщений должны быть напечатаны в 2-х экземплярах на листах формата А4 с соблюдением условий: интервал - одинарный; поля: левое - 3,2 см, правое - 1,8 см, нижнее - 2,8 см, верхнее - 2,3 см и не более 55 строк на страницу. Объем рукописей, включающий указатель литературы, не должен превышать: для оригинальных статей - 8 стр., для кратких сообщений - 3 стр., для писем редактору - 40 строк.

На первой странице статьи пишутся: 1) название работы (печается прописными буквами); 2) инициалы и фамилии авторов; 3) название учреждения и ведомства, город.

2. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных введений и повторений. Рекомендуется в тексте выделять рубрики: введение и цель работы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение и литература. Ссылки на цитируемую литературу в тексте даются в виде арабских цифр (в квадратных скобках), соответствующих номерам источников в указателе литературы. Все сокращения и пояснения в тексте даются в круглых скобках. Формулы должны быть либо полностью напечатаны, либо полностью вписаны от руки.

Цифровой материал работ можно представлять в виде небольшой таблицы. Общий объем иллюстраций (графики, диаграммы, фотографии и рисунки) не должен превышать квадратного поля размером 160x160 мм.

3. Указатель литературы печатается сразу после текста статьи. Источники приводятся в алфавитном порядке по фамилии первого автора: сначала на азербайджанском и русском, затем - на западно-европейских языках. Указываются фамилии и инициалы только первых трех авторов (если авторов более трех, то остальные авторы заменяются обозначением «и др.» или «et. al.»). Название журнальных статей приводится полностью. Далее указываются названия источника (журнал, монография, сборник и т.д.) и его выходные данные, а также номера первой и последней страниц. Ссылки на диссертации не допускаются. Письма редактору могут иметь до 2-х ссылок на литературу.

4. В адрес редколлегии высылаются экземпляры рукописей, компьютерные дискеты с материалами (набранными в операционной системе Windows, шрифт Times New Roman - для русского и английского и Times Latin - для азербайджанского вариантов; размер шрифта: 11 - для текста и 9 - для литературы) и сопроводительное письмо учреждения. На отдельном листе представляется краткое резюме (объем - до 10 строк) на английском языке, если работа написана на азербайджанском или русском языках, и название работы и фамилии авторов на азербайджанском и русском языке, если работа написана на английском языке. Направляемая в редакционную коллегию рукопись должна быть подписана всеми авторами.

5. К статье должен быть приложен лист с указанием фамилии, имени и отчества всех авторов, их ученых степеней и званий и занимаемых должностей. Здесь же приводится точный почтовый адрес и номер телефона, по которому можно связаться с одним из авторов.

6. Редколлегия сохраняет за собой право сокращать публикуемые материалы независимо от их объема. Не принятые в журнал рукописи возвращаются авторам только по их просьбе.

Рукопись направлять по адресу: AZ 1012, Азербайджанская Республика, г. Баку, ул. Шарифзаде, 10, Национальный центр онкологии, ответственному секретарю редколлегии "Азербайджанского журнала онкологии и гематологии" Бахшалиевой Назифе Агаали кызы.

По вопросу приобретения журнала можно обращаться по указанному адресу и звонить по телефону (99412) 4345032.

О Г Л А В Л Е Н И Е

İSMALLAR - REVIEWS - ОБЗОРЫ

Патогенетические механизмы возникновения и развития красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта Алиев А.Д.	3
Перспективы использования эмбриональных стволовых клеток в медицине Гаджиев А.Б.	9
Лимфомы и инфекция, вызванная вирусом гепатита С Мамедов М.К.	14

ORİJİNAL MƏQALƏLƏR-ORIGINAL ARTICLES-ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Эпидемиологические особенности рака легкого в Азербайджане Солтанов А.А.	20
Эпидемиология колоректального рака в городе Баку Керимли А.А., Марданлы Ф.А., Зейналов Р.С.	26
Клинико-морфологические параллели между фоновыми заболеваниями и раком шейки матки Мамедова Т.В.	28
Böyrək şişlərində üzvsaxlayıcı cərrahi əməliyyatlar İmamverdiyev S.B., Hüseynzadə R.T.	33
Особенности радикальной цистэктомии в пожилом и старческом возрасте Имамвердиев С.Б., Ахадов А.Ф., Эфендиев Э.Н., Махмудов И.Ф.	39
Особенности рецидивирования и метастазирования злокачественных фиброзных гистиоцитом мягких тканей Амирасланов А.Т., Джафарова И.У., Казиев А.Ю., Амирасланов А.А.	43
Uşaqlarda kəskin promielositar leykozun müalicəsində ATRA preparatının tətbiqi (ilk təjribə) Babayev M-E., Sultanova S., Əliyeva N.	48
Polimeraza zənjirvari reaksiyasına əsaslanan üsullar vasitəsilə β-qlobin genində Xmn1 restriksiya saytının polimorfizminin tədqiqi Abbasova E.Z., Həliyev A.B., Rəsulov E.E., Rəsulov E.M.	52
Антимутагенная активность серотонинергической системы и подлежащие механизмы Мехтиева А.А., Мовсум-заде С.К.	56
Средне-молекулярные пептиды в крови и показатели иммунологически обусловленной резистентности у животных с токсической гепатопатией Гамидова Н.А., Кадырова А.А., Гудратов Н.О., Мамедов М.К.	61
Сравнительная характеристика методов контроля гемодинамики свободных реваскуляризированных аутотрансплантатов Рагимов Ч.Р., Фарзалиев И.М.	63
О заболеваемости пенсионеров и инвалидов-нефтяников по обращаемости Юзбашев Г.И., Джавадов Ф.Г.	68
Сравнительная оценка загрязнения атмосферы городов Сумгайыта и Баку Мейбалиев М.Т.	71

QISA MƏ'LUMATLAR – BRIEF COMMUNICATIONS – КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Uşaqlıq boynunun displaziyalarına dair Nuriyev Y.Ə., Hənifəyeva R.Ş., Kərimova G.İ., Aşurova N.B.	75
--	----

Yumurtaliq xərcənginin residivi olan xəstələrdə CA-125 onkomarkerinin proqnostik əhəmiyyəti	
Əliyev C.Ə., Əliyeva G.A., Əsgərova Ə.Ə., Hənifəyeva R.Ş., Zeynalov F.A., Mirzəyeva S.Ş.	77
Используемое в диагностике ионизирующее излучение и неспецифическая иммунологическая резистентность	
Мамедов Г.М.	80
Исследование фенотипов альфа-1-антитрипсина у больных с гомозиготной β-талассемией	
Исмаилова А.Б., Гаджиев А.Б., Расулов Э.М.	82
Изменение показателей иммунологической реактивности у больных острым гепатитом в процессе их этиотропной терапии задаксином	
Миришли Н.М., Паша-бейли С.Э., Гулиева А.А., Мамедов М.К.	84
Особенности рентгенологической семиотики системной красной волчанки	
Али-заде Г.А., Насирова Ф.Д.	87

REDAKTORA MƏKTUBLAR – LETTERS TO EDITOR – ПИСЬМА РЕДАКТОРУ

Application of thymosin-alpha1 in the treatment of patient with advanced melanoma: case report	
Sokolova A.A., Netchiporenko N.I.	88
Side-effects at patients with non-hodgkin' lymphomas during and after interferon-alpha-2a therapy	
Farajev O.F., Aliyev A.Y., Vatankha V.S., Mamedov M.K.	89
HIV-infection spreading in the Azerbaijanian Republic	
Kadirova A.A., Almamedova E.A., Mamedlee F.M.	89

MÜHAZİRƏLƏR – LECTURES – ЛЕКЦИИ

О роли протоонкогенов, онкогенов и генов-супрессоров в регуляции жизнедеятельности клетки и в процессах канцерогенеза и развития злокачественных опухолей	
Мамедов М.К.	90

XRONİKA – CHRONICLE – ХРОНИКА

Юбилей	100
Поздравления	101
Правила оформления рукописей	103

Подписано в печать 14.05.07. Формат 60 x 88 1/8. Тираж 500.