

Заболеваемость населения страны раком кожи за указанный период имеет выраженную тенденцию к росту. Среднегодовой показатель частоты заболеваний раком кожи составил 63,2 на 100 000 женского населения, а для мужского населения – 46,6.

Анализ повозрастных показателей заболеваемости показал, что во всех возрастных группах наблюдается постоянный рост заболеваемости раком кожи мужского и женского населения Республики Беларусь. Изученные данные свидетельствуют об ухудшении общей картины заболеваемости населения раком кожи, а также отражает взаимосвязь между возрастанием возрастной группы населения и риском возникновения заболевания.

Смертность от данного вида рака невысокая, и характеризуется устойчивой тенденцией к снижению показателей за весь изучаемый период. С 1994 по 2013 гг. показатели среди женского населения снизились на 40,9 %, а среди мужского на 33,3 %. В целом общая картина смертности от рака кожи для обоих полов удовлетворительная, с тенденцией к снижению за весь изучаемый период.

За весь изучаемый период прогностический индекс для обоих полов находится в пределах значений от 0,129 до 0,005. Данные значения говорят о хорошем прогнозе для данного онкологического заболевания, что свидетельствует о лучшем качестве диагностики и лечения.

ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО РОСТОВОГО ФАКТОРА β 1-ГО И 3-ГО ТИПОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

THE DYNAMIC OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR β 1 AND β 3 EXPRESSION IN EXPERIMENTAL LIVER CIRRHOSIS

А. Л. Стринович, Д. Б. Ничегогорова
A. Strinovich, D. Nizheharodava

*Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
askapups@mail.ru*

Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

Особую роль в фиброгенезе и иммуномодуляции играют изоформы трансформирующего ростового фактора β . Охарактеризована динамика экспрессии генов изоформ TGF β 1 и TGF β 3 в ткани печени крыс на различных сроках формирования экспериментального цирроза печени.

A special role in fibrogenesis and immunomodulation is played by isoforms of the transforming growth factor β . In this article, we study the dynamics of expression of the genes of the isoforms TGF β 1 and TGF β 3 in liver tissue of rats with experimental liver cirrhosis (EDS) and the control group of animals.

Ключевые слова: трансформирующий ростовой фактор β , фиброгенез, экспериментальный цирроз печени.

Keywords: transforming growth factor β , fibrogenesis, experimental cirrhosis of the liver.

Введение. Фиброз представляет собой сложный патологический процесс, преобладающей характеристикой которого является избыточное отложение компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) [2]. Одной из наиболее широко используемых экспериментальных моделей повреждения печени является операция по лигированию желчного протока у лабораторных животных, обеспечивающая развитие фиброза с последующим прогрессированием в цирроз печени на 4 или 6 неделе [1]. Основная роль в формировании фиброза принадлежит изоформам многофункционального цитокина с разнонаправленным действием – трансформирующему ростовому фактору β (TGF β). В небольших физиологических концентрациях, молекулы TGF- β играют важную роль в процессе заживления ран и рубцов, физиологическом восстановлении структуры тканей при повреждении, регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза и обладают выраженным иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами [3]. Однако при определенных условиях, когда степень активации клеток, продуцирующих TGF- β , перестает быть адекватной, первоначально защитный механизм перерастает в патологический процесс. Результатом отрицательного эффекта TGF- β является трансформации покоящихся звёздчатых клеток печени (ЗКП) в активированные миофибробласты, которые продуцируют коллаген и другие компоненты патологического ЭЦМ, вызывают хемотаксис клеток воспаления, что приводит к формированию фиброзного рубца [2].

Цель: охарактеризовать динамику морфометрических показателей и экспрессии генов изоформ TGF β 1 и TGF β 3 в ткани печени крыс на 6–8 неделе после формирования экспериментального цирроза печени (ЭЦП).

Материалы и методы. Материалом для исследования явились образцы ткани печени и селезенки от лабораторных крыс линии Вистар, у которых моделировали ЭЦП путём лигирования общего желчного протока (n=5).

Контрольную группу животных составили крысы аналогичного веса и пола, которым выполняли «ложную» операцию без наложения лигатур ($n = 4$).

Через 6–8 недель после развития выраженного цирроза печени животных выводили из эксперимента. Индекс массы печени (ИМП) и индекс массы селезенки (ИМС) рассчитывали как отношение массы органа к массе тела $\times 100$. Уровень экспрессии генов в образцах ткани печени, полученный на 6, 7 и 8 неделях после формирования цирроза, определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для данного метода использовали специально подобранные с помощью программы «Primer3» пары праймеров: для изоформы TGF β 1 – (5' $\rightarrow$ 3') AGGAGACGGAATACAGGGCT и ATGTTCATGGATGGTGCCCAG, для TGF β 3 – (5' $\rightarrow$ 3') TGGCTGTCCTTCGATGTCAC и ACATGGACAGTGGATGCTGA.

Результаты. По мере развития патологического процесса масса тела крыс с ЭЦП уменьшалась и к концу 8 недели составила 264 г (в 0,87 раз меньше первоначального показателя). В то же время масса тела крыс контрольной группы увеличивалась и к 8 неделе составила 310 г, что в 1,17 раз превышало массу на 6 неделе ($p < 0,05$). В группе крыс с ЭЦП наблюдалось статистически значимые изменения морфометрических показателей печени и селезенки на протяжении трёх недель. Установлено, что на 7 неделе после моделирования цирроза масса печени и селезенки достигала наибольшего значения и составила 30,85 (29,2 $\div$ 32,5) г и 2,96 (2,5 $\div$ 3,4) г, соответственно, что в 2,8 и 2,4 раза статистически значимо превышало аналогичные показатели контрольной группы. Наряду с этим отмечено, что на 7 неделе у крыс с ЭЦП индекс массы печени (ИМП) составил 10,55 и достигал на данном этапе максимального значения, в то время как индекс массы селезенки (ИМС) постепенно увеличивался на протяжении времени исследования и к концу 8 недели составил 1,03.

Результаты молекулярно-биологических исследований показали, что с 6 по 7 недели статистически значимо увеличивалась экспрессия молекул TGF β 1 и TGF β 3. Так, уровень TGF β 1 на 7 неделе повысился до 133,02 (1 $\div$ 265,03) у. е., а TGF β 3 – до 30,38 (30,06 $\div$ 30,7) у. е., что, соответственно, в 1,85 и 2,85 раз больше уровня экспрессии данных молекул на 6 неделе. Показано, что на 8 неделе уровень экспрессии изоформы TGF β 3 практически не отличался от 7 недели. При этом соотношение TGF β 1/TGF β 3 у крыс с ЭЦП на протяжении исследования постепенно снижалось, чего не наблюдалось в контрольной группе. Так, на 6 неделе данный индекс составил 7,41, а к концу 8 недели уменьшился в 2,25 раз.

Установлена корреляция между уровнем экспрессии изоформы TGF β 1 на 6 неделе и показателями массы тела ($R = 0,85$; $p < 0,05$), массы селезенки ($R = 0,78$; $p < 0,05$), ИМС ($R = 0,79$; $p < 0,05$), а также между уровнем экспрессии изоформы TGF β 3 и массой селезенки ($R = 0,99$; $p < 0,05$), ИМС ($R = 0,99$; $p < 0,05$). На 7 неделе показана корреляция между уровнем экспрессии изоформы TGF β 1 и показателями массы печени ($R = 0,67$; $p < 0,05$), ИМП ($R = 0,75$; $p < 0,05$), а также между уровнем экспрессии изоформы TGF β 3 и массой печени ($R = 0,99$; $p < 0,05$), массой селезенки ($R = 0,94$; $p < 0,05$), ИМП ($R = 0,97$; $p < 0,05$), ИМС ($R = 0,98$; $p < 0,05$).

Заключение. При моделировании ЭЦП на 7 неделе регистрируется максимальный уровень экспрессии изоформ TGF β 1 и TGF β 3, а также нарушение баланса TGF β 1/TGF β 3, что может являться ключевым моментом для оптимального определения маркеров фиброгенеза. Анализ динамики соотношения TGF β 1/TGF β 3 является показательным параметром функционирования иммунорегуляторных механизмов при накоплении патологического матрикса в условиях формирования ЭЦП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корженевская, К. В. Медицинская иммунология / К. В. Корженевская, Н. А. Гавришева. – СПб: РО РАА-КИ, 2010. – 570 с.
2. Kyu-Shik Jeong. Therapeutic target for chronic liver fibrosis by regulation of transforming growth factor-beta/ Kyu-ShikJeong [at. al.] // Basic and Applied Pathology. 2008. P. 56-60.
3. Mohammadreza Pakyari. Critical Role of Transforming Growth Factor Beta in Different Phases of Wound Healing/ Mohammadreza Pakyari [at. al.] // Advances in wound care. – 2013. – Vol. 2. – № 5. – P. 215–224.