

В последние десятилетия заболеваемость колоректальным раком неуклонно возрастает как в Республике Беларусь, так и в странах Европы и США. Отмечается также резкий рост заболеваемости и смертности от колоректального рака (КРР) в возрастных группах до 34 лет и 45–49 лет.

Методами молекулярного и цитогенетического анализа показано, что опухолевая трансформация клеток происходит в результате комплекса мутаций, к которым могут относиться как аномалии числа хромосом, так и качественные нарушения в генах. Информация о специфичности генетических изменений при колоректальном раке исключительно важна для проведения адекватной противоопухолевой терапии.

Тимидилат-синтаза (TS, thymidylatesynthase) является ключевым ферментом, участвующим в процессе метилирования флуородеоксиуридина до дезоксиуридиномонофосфата, который является важным этапом в процессе синтеза ДНК. Механизм противоопухолевого действия 5-фторурацила (5-Fu) связан с угнетением фермента тимидилат-синтазы. Многочисленными исследованиями установлена четкая связь между уровнем экспрессии TS в опухоли и ответом на лечение 5-Fu: эффективность терапии фторпиримидинами обратно пропорциональна величине TS.

Установлено, что разрушение 5-Fu до уровня фторпиримидиновых нуклеотидов осуществляется, в основном, в печени под действием фермента дигидропиримидин-дегидрогеназы (DPD, dihydropyrimidinedehydrogenase), уровень которого обуславливает токсичность 5-Fu. Высокая экспрессия фермента ассоциирована с повышенным внутриопухолевым распадом 5-Fu, что негативно сказывается на результате лечения.

Цель исследования – повышение эффективности лечения пациентов, страдающих колоректальным раком, на основе определения лекарственной чувствительности опухоли с использованием метода ПЦР.

Объектом послужила как опухолевая, так и морфологически нормальная ткань толстой кишки пациентов II–III стадий колоректального рака. Для проведения анализа использовали 4 случайных среза опухолевой ткани и 1 срез морфологически нормальной ткани. Анализ экспрессии генов DPD и TS проводился с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе Bio-RadiQ5 (США) с набором реагентов MaximaHotStartDNA polymerase kit (Fermentas, Литва).

Возраст пациентов ($n=31$), включенных в исследование, варьировал от 45 до 83 лет. Средний возраст составил $66,0 \pm 9,18$ лет.

Изучение степени распространенности опухолевого процесса в анализируемой группе пациентов КРР выявило преобладание (58,1 %) II стадии опухолевого процесса. Количество пациентов с I ст. составило 12,90 %, с III ст. – 29,0 %.

В зависимости от морфотипа аденокарциномы пациенты были распределены следующим образом: аденокарцинома верифицирована в 23 (74,1 %) случаях, тубуло-папиллярная и муцинозная аденокарцинома – по 2 (6,5 %) случая соответственно, аденокарцинома со слизееобразованием – 4 (12,9 %).

Уровень экспрессии гена TS у пациентов, страдающих КРР ($n=27$), колебался в пределах от 0,03 до 8,23 отн. ед.: средний уровень экспрессии при II стадии – 1,54 отн. ед. (0,03–4,03), при III стадии – 2,01 отн. ед. (0,03–8,29).

В результате исследования обнаружено, что в группе пациентов с рецидивом заболевания ($n=6$) преобладала гиперэкспрессия гена TS ($n=5$ (83,4 %)), а в группе пациентов без рецидива заболевания ($n=21$) – умеренная экспрессия ($n=10$, 47,6 %).

Анализ уровня экспрессии гена DPD у пациентов, страдающих КРР, выявил колебания экспрессии гена в пределах от 0,05 до 14,64 отн. ед.: средний уровень экспрессии при II стадии – 2,96 отн. ед. (0,08–14,64), при III стадии – 1,45 отн. ед. (0,05–5,86).

Выявлено, что для обеих групп пациентов наиболее характерна умеренная экспрессия гена DPD ($n=4$ (66,8 %) – с рецидивом заболевания, $n=13$ (61,9 %) – без рецидива заболевания).

Таким образом, результаты предварительных исследований позволяют оценить эффективность проведенной терапии на основе определения экспрессии генов DPD и TS. Диагностированы высокая экспрессия гена-фермента тимидилат-синтазы и умеренная экспрессия гена DPD, характерна устойчивость опухоли к проводимой терапии.

ИММУННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ АДАПТАЦИИ IMMUNE INDICES IN DIFFERENT REACTIONS OF ADAPTATION

***К. И. Маркачёва, Е. В. Толстая
K. Markachova, E. Tolstaya***

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

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

Проанализированы уровни IgA, IgM и IgG, лизоцима, а также % содержания В лимфоцитов в зависимости от типа реакции адаптации (стресса, тренировки, спокойной и повышенной активации) у 82 детей. При реакции спокойной активации наблюдаются наиболее высокие уровни IgM и лизоцима по сравнению

с другими типами реакций адаптации. Наиболее высокие уровни процентного содержания В-лимфоцитов имеют место при реакции тренировки.

Analyzes of the levels of lysozyme, IgA, IgM and IgG as well as % of B lymphocytes in different types of reaction of adaptation (stress, training, quiet and high activation reactions) has been carried out in 82 children. The highest levels of lysozyme and IgM have been noticed in quiet activation reaction and the highest level of % of B-lymphocytes – in training reaction.

Ключевые слова: типы реакции адаптации, профессиональные вредности, структура заболеваемости.

Keywords: types of adaptation reactions, occupational hazards, morbidity structure.

Реакции адаптации развиваются на действие различных факторов (физических, химических, биологических, психологических, социальных, информационных). Они имеют место и в здоровом состоянии, и при развитии различных патологических процессов. Согласно теории адаптационных реакций Л. Х. Гаркави и соавт., в зависимости от силы (меры) воздействия в организме могут развиваться следующие типы **адаптационных реакций**: в ответ на слабые воздействия – *реакция тренировки (РТ)*; в ответ на воздействия средней силы, которая бывает двух типов – *реакция спокойной активации (РСА)* и *реакция повышенной активации (РПА)*; в ответ на сильные, чрезвычайные воздействия также развиваются 2 типа реакции – *реакция стресса (РС)* и *реакция переактивации (РП)*. Наиболее простой способ оценки типа реакции – по лейкоцитарной формуле. Одним из важнейших звеньев в резистентности организма является иммунная система. Каждая адаптационная реакция характеризуется определенным функциональным состоянием организма и уровнем резистентности.

Цель исследования – изучить некоторые иммунные показатели в зависимости от типа реакции адаптации.

У 82 детей 7–16 лет на основании архивных данных проанализированы уровни IgA, IgM и IgG, лизоцима, а также % содержание В лимфоцитов (% Влф) в зависимости от типа реакции адаптации. Тип реакции адаптации определялся по % содержанию лимфоцитов с учетом возраста.

В зависимости от процентного содержания лимфоцитов у 7 детей была диагностирована реакция стресса (РС), у 20 – реакция тренировки, у 34 – реакция спокойной активации (РСА), у 18 – реакция повышенной активации (РПА) и у 3 – реакция переактивации. Следовательно, у большинства детей реакции адаптации были характерны для здоровых организмов. К сожалению, для более точного определения состояния здоровья, наблюдений было недостаточно для определения уровня реактивности, на которых эти реакции адаптации развились.

В результате проведенного исследования не выявлены достоверные различия в уровне IgA и IgG при различных типах реакций адаптации. В то же время, уровни IgM были достоверно выше при РСА ($1,29 \pm 0,19$), чем при РТ ($0,96 \pm 0,09$) и РПА ($1,06 \pm 0,09$), $p < 0,01$.

Уровень неспецифического фактора защиты лизоцима был наиболее высоким при РСА ($8,26 \pm 0,38$) будучи достоверно выше ($p < 0,05$), чем при РПА ($5,95 \pm 0,54$). Достоверно более высокие уровни лизоцима относительно СПА имели место и при РТ ($7,96 \pm 0,59$), $p < 0,05$.

В то же время наиболее высокое содержание % Влф наблюдалось при РТ ($24,95 \pm 1,5$), будучи достоверно более высоким, как к по отношению к РСА ($14,56 \pm 1,1$), так и по отношению к РПА ($13,67 \pm 1,16$), а также по отношению к РС ($10,04 \pm 2,77$), $p < 0,05$.

Таким образом, разные реакции адаптации характеризуются определёнными особенностями в формировании иммунной резистентности. Так, при РСА наблюдаются наиболее высокие уровни IgM и лизоцима по сравнению с другими типами реакций адаптации. Наиболее высокие уровни процентного содержания В лимфоцитов имеют место при РТ.