

**АНАЛИТИКО-ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ 1`2003**

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ АВАРИИ  
НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС**



# МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

*Рецензируемый аналитико-информационный бюллетень*

---

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

═══════ ◆ ═══════  
Издается Белорусским центром медицинских технологий, информатики,  
управления и экономики здравоохранения с 1992 г.

═══════ **Главный редактор** ═══════

Н. Н. ПИЛИПЦЕВИЧ

═══════ **Редакционный совет:** ═══════

А.А. Гракович (*зам. главного редактора*)  
Ю.Е. Демидчик  
В.К. Иванов  
Э.К. Капитонова  
Е.Ф. Конопля  
Н.А. Крысенко  
И.В. Малахова (*зам. главного редактора*)  
В.В. Мартыновский  
Т.В. Мохорт  
В.П. Руденко  
А.Н. Стожаров  
Н.Е. Хейфец (*отв. секретарь*)  
В.Е. Шевчук

═══════ **Адрес редакции:** ═══════

220013, Минск, ул.П. Бровки, 1

Лаборатория информационного сопровождения реформ в здравоохранении БЕЛЦМТ

Тел.(017) 231-74-81; e-mail: infomed@it.org.by

© Белорусский центр медицинских технологий, информатики, управления и экономики  
здравоохранения Минздрава Республики Беларусь (БЕЛЦМТ), 2003

# В номере

## Проблемные статьи и обзоры

<i>Мохорт Т.В.</i>	
Проблема сахарного диабета 1 типа в Беларуси в постчернобыльский период .....	3
<i>Карлович Н.В., Мохорт Т.В., Воронцова Т.В., Янович О.О.</i>	
Влияние радиационного фактора на выраженность диабет-ассоциированной аутоагрессии у лиц молодого возраста с сахарным диабетом 1 типа .....	9
<i>Гракович А.А.</i>	
Оценка выживаемости как метод контроля эффективности профилактических программ в пострадавших от катастрофы на ЧАЭС регионах Беларуси .....	16
<i>Кручинский Н.Г., Тепляков А.И., Прищепова Е.В., Акулич Н.В., Теплякова Д.В.</i>	
Роль цитокинов и молекул клеточной адгезии в патогенезе атеросклероза у пациентов с ишемическими поражениями сердца и мозга при длительном низкоуровневом радиационном воздействии .....	20
<i>Кручинский Н.Г., Тепляков А.И.</i>	
Длительное экологическое и профессиональное низкоуровневое радиационное воздействие: гемостазиологический дисбаланс, реологические нарушения крови и модификация воспалительных реакций в патогенезе атеросклероза у пострадавшего населения (по данным литературы и собственных исследований) .....	29
<i>Чегерова Т.И., Дымова Л.Г., Севастьянов П.В., Чегеров В.Г., Кручинский Н.Г.</i>	
Методика расчета дозовых нагрузок населения с учетом неопределенности исходных данных .....	38

## Нормативные документы

Положение об администрации зон отчуждения и отселения Комитета по проблемам последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС при Совете Министров Республики Беларусь .....	45
Об утверждении перечня работников с ненормированным рабочим днем в организациях Комчернобыля .....	47
О внесении изменений в положение о работе межведомственных экспертных советов по установлению причинной связи заболеваний, приведших к инвалидности или смерти, у лиц, пострадавших от катастрофы на Чернобыльской АЭС, других радиационных аварий и в результате производства и испытаний ядерного оружия ( <i>постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10 февраля 2003 г. N 7</i> ) .....	49
Положение о национальном банке тканей и нуклеиновых кислот лиц, пострадавших от катастрофы на Чернобыльской атомной электростанции .....	49

## Реферативный раздел

1. Общие вопросы радиационной биомедицины .....	51
2. Медицинские аспекты ядерных аварий .....	54
3. Клинические аспекты воздействия радиационного излучения на человека .....	76

## РОЛЬ ЦИТОКИНОВ И МОЛЕКУЛ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ СЕРДЦА И МОЗГА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ НИЗКОУРОВНЕВОМ РАДИАЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Н.Г.Кручинский, А.И.Тепляков, Е.В.Прищепова, Н.В.Акулич, Д.В.Теплякова

*НИИ экологической и профессиональной патологии, г.Могилев*

### 1. ВВЕДЕНИЕ

Согласно ранее выполненным нами исследованиям у различных категорий населения, подвергшихся низкоуровневому радиационному воздействию, отмечено увеличение тромбогенного риска, связанное со смещением гемостазиологического равновесия [13, 14, 27]. В частности, зафиксирована функциональная активация сосудисто-клеточного звена и ухудшение реологических свойств крови [14].

Наблюдаемые дисрегуляторные явления позволяют выдвинуть предположение о ведущей роли нарушений межклеточных взаимодействий в инициации атерогенеза и тромбоза при длительном низкоуровневом радиационном воздействии.

Взаимодействие «клетка-клетка» и «клетка-субстрат» обеспечиваются различными семействами молекул клеточной адгезии (селектины, интегрины, суперсемейство иммуноглобулинов). Адгезия клеток к матриксу и межклеточная адгезия индуцируют синтез различных цитокинов и факторов роста [11, 15, 19].

В инициации атерогенеза, согласно гипотезе Р.Росса, важнейшая роль отводится тромбоцитарному фактору роста (PDGF), высвобождающемуся при адгезии тромбоцитов к матриксу поврежденной сосудистой стенки, особенно коллагену [16]. Обнаружена структурная идентичность  $\beta$ -цепи этого цитокина и протоонкогена *c-sis*, который индуцирует сигнальный путь с вовлечением других протоонкогенов и сигнальных молекул [11], что хорошо согласуется с другими работами, в которых показано, что пролиферирующие субинтимальные гладкомышечные элементы, формирующие атерому, имеют моноклоновое происхождение [4, 15, 19, 28, 30, 31].

Целью нашего исследования была экспериментальная проверка гипотезы о том, что в патогенезе атеросклероза у больных, подвергшихся низкоуровневому радиационному воздей-

ствию, ведущую роль играют цитокины и молекулы клеточной адгезии.

### 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом настоящего исследования явились 29 пациентов с атеросклерозом, из которых 10 — ликвидаторы аварии на ЧАЭС (Закон Республики Беларусь «О социальной защите населения, пострадавшего в результате катастрофы на ЧАЭС», ст. 18), 7 постоянно проживают на территории, загрязненность которой по  $^{137}\text{Cs}$  составляет 5—7 Ки/км<sup>2</sup>, и 12 пациентов составили контрольную группу.

Диагноз уточнялся с помощью общепринятых клинических, инструментальных (электрокардиография, эхокардиоскопия с доплеровским исследованием, ультразвуковая доплерография магистральных артерий) и лабораторных тестов (липидный и углеводный обмен, маркеры повреждения миокарда, острофазовые реактанты, маркеры гепатитов при необходимости для исключения сопутствующих воспалительных процессов) [5, 6]. Клинически пациенты распределялись следующим образом: у 16 установлен диагноз ишемической болезни сердца (ИБС): 4 с прогрессирующей стенокардией, у остальных — стабильная стенокардия напряжения II—III функциональных классов. У 13 больных диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия, осложненная в 6 случаях ишемическим инсультом, что можно расценивать как проявления симптомокомплекса, именуемого ишемической болезнью головного мозга (ИБМ) [3]. Все обследованные пациенты отличались гемодинамически незначимыми атеросклеротическими изменениями магистральных артерий головы, что отражает системный характер поражения сосудов и позволяет рассматривать их в единой группе.

Для изучения регуляции межклеточных взаимодействий нами разработана методика «нагрузочных» тестов, позволяющая исследовать влияние процессов свертывания крови (модель

тромбообразования) и вискозиметрического течения с высоким напряжением сдвига (модель постстенотической сепарации кровотока) на секрецию цитокинов и свободных форм молекул клеточной адгезии и оценить характер выявляемых изменений [14].

Уровень циркулирующих (растворимых) форм молекул клеточной адгезии (P (тромбоцитарного)- и E (эндотелиального)-селектинов, а также членов суперсемейства иммуноглобулинов – ICAM-1 и VCAM-1 исходных образцов плазмы крови, сыворотки (после инкубации сгустка) и плазмы (после реологического воздействия) исследован с помощью иммуноферментного (анализатор «Biomek-1000») метода (наборы фирмы R&D, Великобритания). Концентрация интерлейкинов (IL) 1 $\alpha$ , 1 $\beta$ , 6, 8 и 10 определялась иммуноферментным методом ELISA (наборы фирмы «Immunotech», Франция). Концентрация эндотелина-1 (ET-1) оценивалась также методом ELISA (набор фирмы R&D, Великобритания) [28].

Состояние системы гемостаза анализировалось по результатам развернутой гемостазиограммы [2, 4, 7, 29]. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза оценивалось по данным серии агрегатограмм, записанных фотометрическим методом на агрегометре «Solar-1210» (Беларусь). В качестве индукторов использованы АДФ (в конечных концентрациях 1 мкМ и 2,5 мкМ), адреналин (концентрация – 2,5 мкМ) и ристоцетин (в концентрации 1 мг/дл).

Функциональное состояние тромбоцитов характеризовалось степенью агрегации, временем агрегации и скоростью первой волны агрегации (за 30 с).

При исследовании коагуляционного гемостаза учитывались все фазы свертывания крови: 1-я фаза — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активность факторов (F) VIII и X; 2-я фаза — протромбиновый индекс (ПТИ), активность II и V факторов коагуляционного каскада (определение активности факторов коагуляционного каскада проводилось по одностадийному тесту с дефицитными плазмами фирмы “Stago”, Франция), 3-я фаза — концентрация фибриногена, растворимых комплексов мономеров фибрина по  $\beta$ -нафтоловому и этаноловому тестам и тромбиновому времени (ТВ).

Определение функциональной активности антитромбина-III (АТ-III) характеризовало ан-

тикоагулянтный потенциал крови.

Дополнительно проведено исследование паракоагуляционных дериватов фибриногена – растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) – основных показателей тромбинемии.

Статистическая обработка полученных результатов включала в себя следующие этапы [1]:

1. Исследование нормальности распределения генеральной совокупности по каждому числовому ряду по критерию Колмогорова-Смирнова ( $\lambda$ ) с оценкой значимости различий в форме эмпирического и теоретического распределений.

2. Достоверность различий выборок устанавливались с помощью t критерия Стьюдента (критерий различий средних величин для связанных и независимых выборок с нормальным распределением).

3. В отдельных случаях были применены методы непараметрической статистики: критерий знаков (критерий различий в средних тенденциях для связанных выборок), критерий U Манна-Уитни (более мощный критерий различий в средних тенденциях для связанных выборок).

### 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

#### 3.1. Гемостазиологическое исследование

Результаты исследования агрегации тромбоцитов с использованием серии индукторов у пациентов с ИБС и ИБМ, пострадавших от аварии на ЧАЭС, представлены в табл. 1.

Как следует из представленных в таблице данных, отмечено достоверное увеличение степени и скорости адреналин-агрегации в основной группе по сравнению с контролем. Повышение чувствительности тромбоцитов к низким концентрациям АДФ (повышение степени и ускорение первичной агрегации) отмечалось нами и ранее [13, 27].

Выявлена устойчивая тенденция к развитию гиперадгезивного состояния тромбоцитов в обеих группах пациентов, однако основная группа характеризуется статистически значимым увеличением скорости первичной ристоцетин-агглютинации, что соответствует их более выраженному гиперадгезивному состоянию по сравнению с контролем (первая фаза ристоцетин-агглютинации характеризует адгезию, а вторая – фазу секреции).

Таким образом, выявленные нарушения состояния сосудисто-тромбоцитарного компонента системы гемостаза можно охарактеризовать

как нарушение межклеточных взаимодействий в системах «тромбоцит-тромбоцит» (гомотипическая адгезия) и «тромбоцит-субстрат» (гетеротипическая адгезия типа «клетка-субстрат» – «тромбоцит-фактор Виллебранда»), которое свидетельствует о смещении в сторону гиперкоагуляции гемостазиологического равновесия в ответ на использование всего спектра использованных индукторов.

Изменения состояния коагуляционного гемостаза и антикоагулянтного потенциала у обследованных пациентов с ИБС и ИБМ, пострадавших от аварии на ЧАЭС, представлены в табл. 2.

Как видно из указанной таблицы, в основной (пострадавшие) группе наблюдения отмечается достоверное увеличение концентрации фибриногена в плазме крови и тенденция к увеличению его паракоагуляционных дериватов (РКМФ), совпадающая с ускорением ТВ, что

указывает на присутствие в кровотоке активного тромбина и может расцениваться как проявление процесса диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови.

Исследование антикоагулянтного потенциала крови по функциональной активности антитромбина-III подтвердило его статистически значимое снижение по сравнению со здоровыми донорами ( $86,00 \pm 8,00\%$ ,  $n=22$ ;  $p<0,05$ ) в обеих группах пациентов, но при этом его функциональная активность в группе пациентов, пострадавших от ядерной аварии, оказалась достоверно ниже по сравнению с контролем, что также можно рассматривать как подтверждение протекающего процесса ДВС крови, связанного и со снижением антикоагулянтного потенциала.

Проведенное исследование показало также и снижение активности V фактора свертывания крови по сравнению с контролем.

Как известно, V фактор играет ключевую

Таблица 1

**Функциональное состояние тромбоцитов у пациентов с ИБС и ИБМ (M±σ)**

Параметр / Индуктор	Обследованные пациенты	
	контрольная группа, n=12	основная группа, n=17
АДФ, 1,0 мкМ		
Степень агрегации (%)	19,48±17,7	49,61±83,36*
Время агрегации (с)	117,7±61,87	195,95±187,0
Скорость первичной агрегации (%/мин за первые 30 с)	15,88±24,38	19,19±17,33
АДФ, 2,5 мкМ		
Степень агрегации, %	52,06±36,58	80,85±81,37
Время агрегации, с	236,92±203,40	257,65±179,82
Скорость первичной агрегации, (%/мин за первые 30 с)	21,18±11,0	37,27±36,68*
Адреналин, 2,5 мкМ		
Степень агрегации, %	79,73±29,40	138,95±91,05*
Время агрегации, сек	419,17±116,46	484,52±65,93
Скорость первичной агрегации, (%/мин за первые 30с)	17,03±6,87	23,31±14,48*
Ристоцетин, 1,0 мг/мл		
Степень агрегации, %	64,98±37,61	63,94±45,49
Время агрегации, сек	412,67±127,74	389,65±136,81
Скорость первичной агрегации (%/мин за первые 30 с)	12,88±7,91	17,08±11,25*

Примечание: \* – достоверные ( $p<0,05$ ) различия по сравнению с контрольной группой.

роль в развитии острого и хронического ДВС крови. Его активность характеризуется не только количеством синтезируемого в печени фактора, но и является точкой приложения для комплекса антикоагулянтов (протеины С и S) [2, 4, 7, 17, 25, 26, 31].

Поэтому полученные данные доказывают не только активацию 2-й фазы процесса свертывания крови, но и свидетельствуют о гемостазиологическом дисбалансе, проявляющемся именно в виде процесса ДВС крови. Высокая же активность других исследованных факторов свертывания крови также подтверждает снижение антикоагулянтного потенциала, но в то же время и свидетельствует об активации компенсаторных антитромботических механизмов в основной группе обследованных пациентов.

### 3.2. Гемореологическое исследование

Результаты проведенного гемореологического исследования в виде усредненной кривой зависимости «вязкость крови — скорость сдвига» представлены на рис. 1.

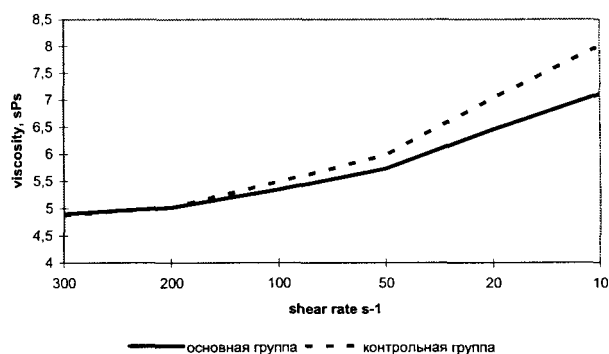


Рис. 1. Реологическая кривая «вязкость крови — скорость сдвига» у пациентов с атеросклерозом

Вискозиметрическое исследование показало увеличение вязкости крови во всем диапазоне скоростей сдвига при стандартизированном гематокрите, что отражает особенности текучести крови и структурно-функциональных параметров эритроцитов при изучаемой патологии.

Отмеченное у пациентов, подвергшихся низкоуровневому радиационному воздействию, по-

Таблица 2

Параметры коагуляционного гемостаза и антикоагулянтного потенциала у пациентов контрольной и опытной групп (M±σ)

Показатель	Контрольная группа, n=12	Основная группа, n=17
Тромбоциты, $1 \times 10^9 / \text{л}$	282,81±50,27	276,47±62,85
Каолин-кефалиновое время, с	28,58±11,82	29,64±6,34
ПТИ, у.е.	0,95±0,05	0,94±0,05
Фибриноген, г/л	3,80±0,19	3,95±0,62*
РКМФ, мл/л:		
– β-нафтоловая проба	44,75±12,99	53,35±28,33
– этаноловая проба	1,50±0,67	2,41±2,26
ТВ, с	14,5±9,17	11,4±2,03*
АТ-III, %	39,35±11,71	32,36±6,21*
Гематокрит, л/л	43,08±3,34	44,64±4,06
Активность F II, с	27,66±43,4	14,9±2,62
Активность F V, с	28,27±56,43	19,27±6,08*
Активность F VIII, с	96,7±37,75	102,13±50,4
Активность F X, с	34,00±54,76	57,5±75,61

Примечание: \* – достоверные различия по сравнению с контрольной группой

вышение реологического плато характеризует более высокую суспензионную устойчивость эритроцитов и отсутствие компенсаторной реакции, а, следовательно, и высокую тромбогенную опасность.

Таким образом, гемореологические исследования подтверждают наличие более высокой суспензионной устойчивости образцов крови, взятых у пациентов основной группы. Это обстоятельство, согласующееся с ранее полученными данными [8, 22], показывает, что, наряду с выявленными нарушениями в состоянии системы гемостаза, нарушения реологии крови являются еще одним фактором повышенной тромбогенной опасности, которая при сохранении параметров сердечного выброса и центральной гемодинамики характеризует большее напряжение сдвига, необходимое для прохождения эритроцитов по сосудам среднего и мелкокалибра.

Следовательно, выявленные нарушения состояния реологических свойств крови можно охарактеризовать как нарушение межклеточных взаимодействий по типу «эритроцит-эритроцит» и «эритроцит-субстрат» («эритроцит-эндотелий»), что свидетельствует о смещении в сторону гипервязкости реологического равновесия у пациентов с ИБС и ИБМ, пострадавших в результате ядерной аварии.

### 3.3. Результаты исследования межклеточных взаимодействий

Уровень цитокинов в ответ на процессы свертывания крови и реологическое воздействие у пациентов с атеросклерозом, пострадавших от аварии на ЧАЭС, представлен в табл. 3.

Исходное содержание цитокинов в плазме пациентов характеризуется повышенным уровнем основных провоспалительных цитокинов (IL): IL-1 (преимущественно IL-1 $\beta$ ) и IL-6 даже без функциональной нагрузки при отсутствии острых и обострения хронических воспалительных процессов.

Процессы свертывания крови и сдвиговая активация значительно повышают уровень секреции всех определяемых цитокинов. Резкий достоверный рост концентрации IL-1 $\alpha$  и IL-8 в обоих тестах не показал статистических различий между ними. В то же время реологическое воздействие вызвало значительно более выраженное высвобождение IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-10 при сдвиговой активации.

Сравнительный анализ уровня провоспалительных цитокинов у пациентов основной и контрольной групп приведен в табл. 4.

Как следует из этой таблицы, исходный уровень всех исследуемых параметров оказался значительно выше в группе пациентов, подвергшихся радиационному воздействию. При этом моделирование тромбоза и нарушения реологических свойств крови также показало тенденцию к более выраженному увеличению их кон-

Таблица 3

Уровень цитокинов в ответ на процессы свертывания крови и реологическое воздействие у пациентов с атеросклерозом (M $\pm$  $\sigma$ ; n = 29)

Исследуемый цитокин	Исходная концентрация в плазме	Концентрация в плазме после реологического воздействия	Концентрация в сыворотке после свертывания крови
IL-1 $\alpha$ (нг/мл)	12,90 $\pm$ 6,72	62,09 $\pm$ 51,63*	51,68 $\pm$ 48,54*
IL-1 $\beta$ (нг/мл)	55,28 $\pm$ 14,09	680,95 $\pm$ 589,97*	133,98 $\pm$ 132,68*, †
IL-6 (нг/мл)	65,16 $\pm$ 55,66	1610,81 $\pm$ 650,78*	847,55 $\pm$ 676,21*, †
IL-8 (нг/мл)	0	60,25 $\pm$ 42,75*	51,98 $\pm$ 44,46*
IL-10 (нг/мл)	0,81 $\pm$ 0,40	158,14 $\pm$ 112,62*	9,72 $\pm$ 4,78*, †
ET-1 (пг/мл)	15,88 $\pm$ 15,83	35,46 $\pm$ 11,49*	17,89 $\pm$ 15,16 †

Примечание: \* – достоверные (p<0,05) различия по сравнению с исходными значениями; † – достоверные различия между экспрессией в ответ на реологическое воздействие и на процессы коагуляции и фибринолиза.



центрации в крови по сравнению с контрольной группой пациентов с ИБС и ИБМ.

Результаты исследования уровня растворимых форм молекул клеточной адгезии представлены в табл. 5.

Исходный уровень всех растворимых форм молекул клеточной адгезии оказался неожиданно высоким. Уровень Е-селектина после свертывания крови достоверно снижается, тогда как после «сдвиговой активации» повышается в 13 и снижается в 16 образцах. Концентрация свободного Р-селектина в процессе коагуляции возрастает однонаправленно и резко, и в то же время достоверно снижается после реологического воздействия.

Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал плейотропность цитокинов и регуляторный характер изменения в разработанной нами модели. Так, исходный уровень IL-1β оказался тесно связанным с ET-1 в процессах свертывания крови и реологическом тесте:  $r=0,61$  и  $0,69$  соответственно,  $n=29$ ,  $p<0,02$ .

Уровень IL-1β также тесно и положительно коррелировал с остальными провоспалительными цитокинами и оказался тесно связанным с уровнем секреции IL-8 в обоих тестах. В про-

цессах свертывания крови IL-1β и IL-6 статистически значимо и тесно коррелируют с уровнем IL-8 ( $r=0,83$  и  $0,63$  соответственно,  $p<0,001$  и  $p<0,02$ ).

Однако наибольший интерес представляет анализ зависимостей между секрецией цитокинов и молекул клеточной адгезии.

Так, исходный уровень ICAM-1 достоверно отрицательно коррелировал с уровнями секреции IL-1β, IL-8 и IL-10 в реологическом тесте ( $r=-0,76$ ,  $-0,74$  и  $-0,71$ ,  $p<0,02$  соответственно), а исходный уровень VCAM-1 оказался отрицательно связанным с секрецией IL-8. Обнаружена достоверная отрицательная связь между исходным уровнем IL-10 и ICAM-1 в процессе свертывания крови ( $r=-0,65$ ,  $n=29$ ,  $p<0,05$ ), сильная обратная связь между содержанием исходного Е-селектина и ET-1 в реологической и коагуляционной пробах ( $r=-0,9$ ,  $-0,89$ ,  $p<0,002$ ). Уровень VCAM-1 статистически значимо отрицательно коррелировал со степенью и скоростью адгезии тромбоцитов (первая фаза ристоцетин-агрегации,  $r=-0,85$  и  $r=-0,59$ ,  $n=29$ ,  $p<0,05$ ), оказался тесно связанным со временем адреналин-агрегации ( $r=0,71$ ,  $n=12$ ,  $p<0,05$ ). Е-селектин оказался отрицательно связанным

Таблица 4

**Концентрация цитокинов в ответ на процессы свертывания крови и реологического воздействия у пациентов контрольной (n=12) и опытной (n=17) групп (M±σ)**

Цитокин	Исходная концентрация		Концентрация в результате проведения «нагрузочных» тестов			
			Модель тромбоза		Модель сепарации кровотока	
	контроль	основная группа	контроль	основная группа	контроль	основная группа
IL-1α (нг/мл)	5,72± 4,85	19,06± 6,25	42,08± 51,63	74,18± 53,28	45,08± 32,74	60,08± 45,51
IL-6 (нг/мл)	55,20± 41,95	79,27± 52,36	1439,81± 598,78	1717,74± 647,23	1180,88± 686,65	618,38± 357,16
IL-10 (нг/мл)	0,17± 0,08	0,53± 0,07	77,14± 18,62	191,55± 156,47	6,85± 0,78	8,71± 0,98
ET-1 (пг/мл)	2,72± 1,93	22,96± 25,85	2,86± 1,57	50,51± 57,65	2,86± 2,97	26,65± 24,35

Таблица 5

**Концентрация растворимых форм молекул клеточной адгезии в ответ на процессы свертывания крови и реологического воздействия при атеросклерозе ( $M \pm \sigma$ ;  $n = 29$ )**

Молекулы клеточной адгезии	Исходные значения	Коагуляция	Реологическое воздействие
P-селектин (нг/мл)	168,16±127,62	589,67±301,50*	118,54±72,97*,†
E-селектин (нг/мл)	90,70±67,93	80,87±47,93	91,85±63,39
ICAM-1 (нг/мл)	515,65±124,49	550,38±237,83*	700,22±105,63*,†
VCAM-1 (нг/мл)	1039,74±528,87	1087,12±300,13	1263,29±239,91

Примечание: \* – достоверные различия по сравнению с исходными значениями; † – достоверные различия между изменениями концентраций в пробах.

с активированным частичным тромбопластиновым временем ( $p < 0,05$ ), а уровень P-селектин отрицательно коррелировал с агрегационной активностью тромбоцитов ( $p < 0,05$ ).

**4. ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Ишемия – мощный фактор активации эритропоэза, является стимулом для увеличения количества эритроцитов и/или среднего объема клетки [11, 15, 31]. В соответствии с более ранними исследованиями, в том числе и посвященными негативному влиянию на организм вредных факторов низкой интенсивности [9, 12, 13, 14], деформируемость клетки отрицательно коррелировала с ее объемом ( $r = -0,56$ ,  $p < 0,05$ ) и положительно коррелировала с количеством эритроцитов ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,05$ ).

Обнаруженные явления, вероятно, могут быть связаны с повышением концентрации фибриногена и/или других молекул внеклеточного матрикса (фибронектин, фактор Виллебранда), принимающих участие в образовании межклеточных контактов [10, 15, 16, 19, 30].

Принято считать, что IL-1 вызывает секрецию многочисленных цитокинов, включая хемокины, факторы роста, IL-6 и IL-1 [1]. В соответствии с различными экспериментальными данными, IL-6 непосредственно не секретруется эндотелиоцитами, однако его возможная роль в атерогенезе определяется тромбопоэтическими свойствами, поскольку IL-6 ускоряет созревание мегакариоцитов и вместе с IL-1 активизирует синтез белков острой фазы [11]. Синтез острофазных реагентов инициируется провоспалительными цитокинами (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) [18, 20, 28, 30], следовательно, уровень фибриногена в

плазме крови (независимый от классических факторов риска) [2, 21] отражает выраженность воспалительной реакции при атеросклерозе.

Примечательно, что и в ответ на процессы коагуляции, и в ответ на реологический стресс отмечен высокий уровень IL-6 (по сравнению с контролем). Однако тот факт, что исходный уровень IL-1 $\beta$  и IL-6 повышен, и, во-вторых, поскольку возможно более быстрое связывание IL-6 с рецептором на клеточной поверхности (активация процессами свертывания крови), все это вместе свидетельствует о различных механизмах активации и трансклеточного метаболизма [28, 29].

Рецептор для IL-6 состоит из двух мембранных белков: лиганд-связывающей субъединицы и несвязывающего трансдуктора gp 130. Показано, что при связывании IL-6 с рецептором обе субъединицы ассоциируются с высокой аффинностью в течение 5 мин при 37°C и сохраняют ее по крайней мере более 40 мин. Выдвинута гипотеза, что gp130 необходим для трансдукции сигнала при связывании с рецептором и других цитокинов [11, 16].

Показано также, что IL-8 стимулирует миграцию гранулоцитов, моноцитов, T-лимфоцитов и фибробластов в ответ на активацию [28]. Один из путей этой активации является объектом нашего интереса и связан с моноцитами и тромбоцитами, которые посредством молекул клеточной адгезии активируют эндотелий [14]. Напротив, IL-10 ингибирует синтез цитокинов, вызванный T-лимфоцитами, блокируя НАД-окислительный метаболизм, уменьшая адгезию моноцитов [28, 29].

Наличие различий в уровне провоспалительных цитокинов у пациентов основной и контрольной групп объясняется тем, что ионизирующая радиация может являться причиной повреждения генетического аппарата отдельных клеток [23]. Подтверждением этого предположения являются данные, полученные нами совместно с коллегами из университета г. Лестера (Великобритания) и Института общей генетики РАН. В проведенном экспериментальном исследовании, проанализированном тремя независимыми экспертами, установлен достоверный рост частоты мутаций в мини-сателлитной фракции ДНК у детей, подвергшихся низкоуровневому радиационному воздействию [24].

В заключение следует обратить внимание на то, что образцы крови у группы пациентов, подвергшихся низкоуровневому радиационному воздействию, характеризуются более высоким уровнем Е-селектина и IL-6 при реологическом воздействии по сравнению с посткоагуляционным, тогда как в контрольной группе их содер-

жание в обоих тестах не различалось. Это указывает на необходимость дополнительных исследований роли ЕТ-1, Е-селектина и IL-6 в качестве возможных маркеров радиационного воздействия.

У пациентов основной группы реологическое воздействие вызывало рост концентрации IL-10 и снижение содержания этого цитокина после инкубации сгустка крови, тогда как в контрольной группе этой разницы не обнаружено. Учитывая синхронный характер изменения содержания Е-селектина, IL-6 и IL-10 в результате свертывания, а также возможный общий путь трансдукции сигнала, реализуемый через субъединицу gp130, следует предположить, что у пациентов, подвергающихся низкоуровневому радиационному воздействию, имеет место регуляторный дисбаланс цитокинов, связанный с увеличением (по сравнению с нормой) секреции и/или шеддинга в ответ на активационный сигнал, что может вносить существенный вклад в развитие атеросклероза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян С.А., Ештоков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика: Исследование зависимостей: Справ. изд. — М.: Финансы и статистика, 1985. — 487 с.
2. Дранчик Г.Н., Ена Я.М., Варецкая Т.В. Продукты расщепления фибрина/фибриногена при патологических процессах (биохимические и клинические аспекты). — К.: Здоров'я, 1987. — 184 с.
3. Гусев Е.И. Ишемическая болезнь головного мозга // Вестн. РАМН. — 1993. — №7. — С.34—39.
4. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. — Минск: Беларусь, 1991. — 302 с.
5. Инструментальные методы исследования в кардиологии: Руководство / Под ред. Г.И. Сидоренко. — Минск, 1994. — 272 с.
6. Колб В.Г., Камышиков В.С. Справочник по клинической химии. — Мн.: Беларусь, 1982. — 368 с.
7. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / Под ред. Е.Д. Гольдберга. — Изд-во Томск. ун-та, 1980. — 314 с.
8. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Реология крови. — М.: Медицина, 1982. — 272 с.
9. Литвинов Н.Н., Казачков В.И., Гасимова З.М., Логина Е.В. Антропогенные факторы окружающей среды малой интенсивности и продолжительность жизни: новые аспекты проблемы // Вестн. АМН СССР. — 1991. — №10. — С.47—52.
10. Литвинов Р.И. Участие фибронектина в молекулярных и клеточных взаимодействиях // Казанский мед. ж. — 1984. — Т.65, №3. — С.203—213.
11. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. — М.: Медицина, 1995. — 224 с.
12. Семешок Я.П. Реакция организма на длительное воздействие профессиональных вредностей малой интенсивности // Воен. мед. ж. — 1995. — №9. — С.61—63.
13. Тепляков А.И., Кручинский Н.Г. Модификация функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов крови, обусловленная коагуляцией и напряжением сдвига, у пациентов с ишемической болезнью сердца: общие цитохимические феномены // Инженерно-физический журнал. — 1996. — V.69, №3. — С.451—455.
14. Тепляков А.И., Кручинский Н.Г., Прищепова Е.В. и др. Роль молекул клеточной адгезии и цитокинов в регуляции межклеточных взаимодействий при атеросклерозе // Ангиология и сосудистая хирургия. — 1999. — Т.5, №3. — С.11—15.
15. Шиффман Ф.Джс. Патофизиология крови / Пер. с англ. — М. — СПб.: «Изд-во Бином» — «Невский Диалект», 2000. — 448 с.
16. Bevilacqua M.P., Nelson R.M. Endothelial-leucocyte adhesion molecules in inflammation and metastasis // Thromb. Haemost. — 1993. — V.70, №1. — P.152—154.
17. Comp Ph.C. Laboratory evaluation of protein S status // Semin. Thromb. Hemost. — 1990. — V.16, №2. — P.177—181.
18. Cytokine activation of endothelial cells: new molecules for an old paradigm / Mantovani A.,

- Sazzoni S., Vecchi A., Inrona M., Allavena P. // *Thromb. Haemost.* — 1997. — V.78, №1. — P.406—415.
19. Dainiak N. Surface Membrane-Associated Regulation of Cell Assembly, Differentiation, and Growth // *Blood.* — 1991. — V.78, №2. — P.264—276.
20. Dinarello C.A., Gelfand J.A., Wolff S.M. Anticytokine Strategies in the Treatment of the Systemic Inflammatory Response Syndrome // *JAMA.* — 1993. — V.269, №145. — P.1829—1835.
21. Dippel K. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor / 1st Edition. — Germany: Boehringer Mannheim, 1986. — 150 p.
22. Ditenfass L., Julian D., Miller J. Whole blood viscosity as determinant of cardiac hypertrophy in systemic hypertension // *Amer. J. Cardiol.* — 1984. — V.54. — P.592—595.
23. Doses in radiation accidents investigated by chromosome aberration analysis. XX: Review of cases investigated, 1991—1993 / D.C. Lloyd, A.A. Edwards, J.E. Moquet, P. Finnon // *NRPB-R268.* — London: HMSO Pub. Center, 1994. — 25 p.
24. Dubrova Y.E., Nesterov V.N., Krouchinsky N.G. et al. Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident // *Nature.* — 1996. — V.380. — P.683—686.
25. Grailhe P., Angles-Cano E. Factors able to modify the fibrinolytic of plasma: the model of activated protein C and fibrin degradation products // *A quarterly Bulletin from the Sanofi Foundation for Thrombosis Research.* — 1992. — V.2, №2. — P.7—10.
26. Heeb M.J., Mosher D., Griffin J.H. Activation and complexation of protein C and cleavage and decrease of protein S in plasma of patients with intravascular coagulation // *Blood.* — 1989. — V.73, №2. — P.455—461.
27. Kruchinsky N.G., Teplyakov A.I. Hemostasis risk factors of the unstable ischemic heart disease in patients affected in result of Chernobyl accident: Radiation Research 1895–1995 // *Proceedings of the Tenth Intern. Congr. of Rad. Res., Wurzburg (Germany), Aug. 27–Sept. 1, 1995.* — 1995. — Vol.1. — P.331.
28. Nicola N.A. Guidebook to Cytokines and Their Receptors. — Oxford: A Sambrook and Tooze Publication and Oxford University Press, 1994. — 261 p.
29. O'Brien J.R. Shear-induced platelet aggregation // *Lancet.* — 1990. — V.335, №8691. — P.711—713.
30. Ugarova T., Agbanyo F., Plow E.F. Conformational changes in adhesive proteins modulate their adhesive function // *Thromb. Haemost.* — 1995. — V.74, №1. — P.253—257.
31. Verstraete M., Vermeylen J. Thrombosis. — Belgium: University of Leuven, 1986. — 333 p.