

«ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА» № 3 (104) / 2017

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Решением Президиума ВАК журнал для практикующих врачей «Практическая медицина» включен в новую редакцию Перечня российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (заключение президиума от 01.12.2015)

Место журнала в рейтинге Science index по тематике "Медицина и здравоохранение" - 67

Учредители:



- Казанская государственная медицинская академия – филиал РМАНПО МЗ РФ
- Медицинский издательский дом ООО «Практика»

Издатель: ООО «Практика»



Директор: Д.А. Яшанин / dir@mfv.ru
Выпускающий редактор: Г.И. Абдукова / abd.gulnara@mail.ru
Руководитель отдела рекламы: Л.Ю. Рудакова / gmasternn@mail.ru

Адрес редакции и издателя:

420012, РТ, г. Казань, ул. Щапова, 26,
офис 200 «Д», а/я 142
тел. (843) 267-00-96 (многоканальный)
e-mail: mfv@mfv.ru
www.mfv.ru / www.parchive.ru

Любое использование материалов без разрешения редакции запрещено. За содержание рекламы редакция ответственности не несет. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-37467 от 11.09.2009 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

ISSN 2072-1757 (print)

ISSN 2307-3217 (online)

Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей на специализированных выставках, тематических мероприятиях, в профильных лечебно-профилактических учреждениях путем адресной доставки и подписки. Все рекламируемые в данном издании лекарственные препараты, изделия медицинского назначения и медицинское оборудование имеют соответствующие регистрационные удостоверения и сертификаты соответствия.

ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:

В каталоге «Пресса России»
Агентства «Кинга-Сервис» 37140



Отпечатано в типографии:
«Центр оперативной печати»,
г. Казань, ул. Х. Тукташова, д. 105
Дата подписания в печать: 10.04.2017
Дата выхода: 13.04.2017

Тираж 3 000 экз.

Главный редактор:

Мальцев Станислав Викторович — д.м.н., профессор,
malts@mail.ru

Ответственный секретарь:

Г.Ш. Мансурова, к.м.н.,
gsm98@mail.ru

Научный консультант номера:

Н.А. Поздеева, д.м.н.

Редакционная коллегия:

Р.А. Абдуллахов (Казань), д.м.н., профессор
А.А. Визель (Казань), д.м.н., профессор
Д.М. Красильников (Казань), д.м.н., профессор
Л.И. Мальцева (Казань), д.м.н., профессор
В.Д. Менделевич (Казань), д.м.н., профессор
В.Н. Ослопов (Казань), д.м.н., профессор
Н.А. Поздеева (Чебоксары), д.м.н.
А.О. Поздняк (Казань), д.м.н., профессор
Ф.А. Хабиров (Казань), д.м.н., профессор

Редакционный совет:

Р.И. Аминов (Дания), ст. науч. сотр., д. ф.
А.Ю. Анисимов (Казань), д.м.н., профессор
И.Ф. Ахтямов (Казань), д.м.н., профессор
Л.А. Балыкова (Саранск), д.м.н., профессор, член-корр. РАН
А. Бредберг (Мальме, Швеция), д.м.н., доцент
К.М. Гаджиев (Азербайджанская Республика, Баку), д.м.н., профессор
Р.Х. Галеев (Казань), д.м.н., профессор
А.С. Галеев (Казань), д.м.н., профессор
Л.И. Герасимова (Чебоксары), д.м.н., профессор
П.В. Глыбочко (Москва), д.м.н., профессор, член-корр. РАН
Ю.В. Горбунов (Ижевск), д.м.н., профессор
С.А. Дворжакский (Киров), д.м.н., профессор
В.М. Дзялиги (Москва), д.м.н., профессор
В.Ф. Жерносек (Беларусь, Минск), д.м.н., профессор
В.Н. Красножов (Казань), д.м.н., профессор
Н.Н. Крюков (Самара), д.м.н., профессор
К. Лифшиц (США, Хьюстон), к.м.н., профессор
В.Г. Майданник (Украина, Киев), д.м.н., профессор
А.Д. Макацария (Москва), д.м.н., профессор, член-корр. РАН
И.С. Малков (Казань), д.м.н., профессор
Н.А. Мартусевич (Беларусь, Минск), к.м.н., доцент
М.К. Михайлов (Казань), д.м.н., профессор
С.Н. Наврузов (Узбекистан, Ташкент), д.м.н., профессор
В.А. Насыров (Киргизия, Бишкек), д.м.н., профессор
В.Ф. Прусаков (Казань), д.м.н., профессор
Н.Е. Ревенко (Республика Молдова, Кишинев), д.м.н., профессор
А.И. Сафина (Казань), д.м.н., профессор
В.М. Тиммербулатов (Уфа), д.м.н., профессор, член-корр. РАН
В.Х. Фазылов (Казань), д.м.н., профессор
Р.Ш. Хасанов (Казань), д.м.н., профессор, член-корр. РАН
Р.С. Фассахов (Казань), д.м.н., профессор
А.П. Цибульский (Казань), д.м.н., профессор
Е.Г. Шаробрин (Нижегород), д.м.н., профессор



З.С. ИСЛАМОВ, М.С. ГИЛЬДИЕВА, Р.Х. УСМАНОВ, Б.Ю. ЮСУПОВ, А.А. АБДУВАЛИЕВ, Ш.Н. МУСАЕВА Мониторинг цитогенетических изменений в крови у больных с ретинобластомой до и после лечения.....	68
О.И. ЛЕБЕДЕВ, А.В. СУРОВ, Е.В. АКЕНТЬЕВА, М.М. САЛИХОВ Новые возможности верификации хламидийной этиологии идиопатических увеитов.....	71
Н.А. ПОЗДЕЕВА, Н.С. ТИМОФЕЕВА Применение нестероидных противовоспалительных средств при оперативном лечении катаракты у пациентов с сахарным диабетом.....	75
Н.А. ПОЗДЕЕВА, Л.Н. ДОМЕНТЬЕВА, Л.Г. РЕКУНОВА, В. Ю. СТЕПАНОВА Исследование эффективности фторхинолоновых глазных капель в лечении конъюнктивитов бактериальной этиологии.....	80
Ж.З. ШАГАЛЕЕВА, Ю.С. АНДРЕЕВА Анализ объема проведенного лечения диабетической ретинопатии у пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 типа.....	84
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
И.А. МУШКОВА, Н.В. МАЙЧУК, А.В. ИГНАТЬЕВ Клинический случай двухэтапной коррекции посткератотомических рефракционных нарушений у пациента со сложным гиперметропическим астигматизмом и катарактой.....	86
Е.Г. ПОГОДИНА, К.В. МАЛЬГИН Возможности применения инновационных технологий для повышения функциональных результатов эксимерлазерной коррекции астигматизма.....	91
М.С. СТРОЙКО, И.А. МУШКОВА, С.В. КОСТЕНЁВ Клинический опыт коррекции роговичного астигматизма у пациентов с тонкой роговицей с помощью фемтосекундной лазерной установки с интегрированной системой оптической когерентной томографии и способом учета циклоторсии.....	95
А.Д. ЧУПРОВ, Д.А. ИЛЮХИН Коррекция индуцированных нарушений рефракции методом топографически ориентированной фоторефракционной кератэктомии.....	100
КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ	
А.Н. САМОЙЛОВ, Р.И. ГАЙНУТДИНОВ Проблема обучения витреоретинальных хирургов в России.....	103
З.С. ИСЛАМОВ, Р.Х. УСМАНОВ, М.С. ГИЛЬДИЕВА Изучение дерматоглифических особенностей у детей больных ретинобластомой.....	105
М.Х. ЭФЕНДИЕВА, М.В. БУДЗИНСКАЯ Сопоставление характеристик патологических изменений при сухой форме возрастной макулярной дегенерации по данным оптической когерентной томографии и аутофлюоресценции глазного дна.....	108
ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ	
В.И. МИХАЙЛОВА, Н.А. ПОЗДЕЕВА, Е.Н. БАТЬКОВ, А.А. ШИПУНОВ Лимбальные эпителиальные стволовые клетки, методы их культивирования и трансплантации при лечении лимбальной недостаточности.....	111

УДК 616-006.487

З.С. ИСЛАМОВ, М.С. ГИЛЬДИЕВА, Р.Х. УСМАНОВ, Б.Ю. ЮСУПОВ, А.А. АБДУВАЛИЕВ, Ш.Н. МУСАЕВА
Республиканский онкологический научный центр Республики Узбекистан, 100174, г. Ташкент,
ул. Фараби, д. 383

Мониторинг цитогенетических изменений в крови у больных с ретинобластомой до и после лечения

Исламов Зибвуддин Садриддинович — кандидат медицинских наук, руководитель отделения онкоофтальмологии, тел. +99871 246-98-86, e-mail: dr_islamov@yahoo.com

Гильдиева Маргарита Сабировна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией биологии опухолей, тел. +99871 246-98-74, e-mail: galice@mail.ru

Усманов Рустам Ходжақбарович — ординатор отделения онкоофтальмологии, тел. +99871 246-98-86, e-mail: r_usmanov77@mail.ru

Юсупов Бахром Юсупович — доктор медицинских наук, научный консультант отделения опухолей головы и шеи, тел. +99871 246-24-15, e-mail: onkocenter@ars-inform.uz

Абдувалиев Алвар — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биологии опухолей, тел. +99871 246-98-74, e-mail: onkocenter@ars-inform.uz

Мусаева Шахло Нажатовна — младший научный сотрудник лаборатории биологии опухолей, тел. +99871 246-98-74, e-mail: onkocenter@ars-inform.uz

В статье приводятся результаты исследований по оценке эффективности органосохранного лечения больных РБ с использованием антиоксидантной терапии при помощи цитогенетического мониторинга. Обследованы 23 больных (25 глазных яблок) с ретинобластомой (пробанды). Анализ метафазных пластинок показал, что у всех больных до проведения терапии независимо от пола и расположения опухоли, наблюдались неспецифические структурные изменения хромосом. Рост ретинобластомы вызывает увеличение цитогенетических изменений в лимфоцитах больных в 5,9 раз по сравнению с практически здоровыми детьми. Полихимиотерапия увеличивает хромосомную нестабильность у больных ретинобластомой в 1,5 раз по сравнению с фоновыми показателями (до лечения). Органосохранная ПХТ с применением препарата «спезовит» с антиоксидантным эффектом вызвало снижение цитогенетической активности ПХТ в 2,8 раза, что свидетельствует о протекторных свойствах этого препарата.

Ключевые слова: ретинобластома, полихимиотерапия, антиоксиданты.

Z.S. ISLAMOV, M.S. GILDIEVA, R.Kh. USMANOV, B.Yu. YUSUPOV, A.A. ABDUVALIEV, Sh.N. MUSAIEVA
National Cancer Research Center of the Republic of Uzbekistan, 383 Faraby Str.,
Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100174

Monitoring of cytogenetic changes in the blood of patients with retinoblastoma before and after treatment

Islamov Z.S. — Cand. Med. Sc., Head of Ocular Oncology Department, tel. +99871 246-98-86, e-mail: dr_islamov@yahoo.com

Gildieva M.S. — D. Biol. Sc., Head of the Laboratory of Tumor Biology, tel. +99871 246-98-74, e-mail: galice@mail.ru

Usmanov R.Kh. — resident doctor of Ocular Oncology Department, tel. +99871 246-98-86, e-mail: r_usmanov77@mail.ru

Yusupov B.Yu. — D. Med. Sc., scientific consultant of the Department of Head and Neck Tumors, tel. +99871 246-24-15,

e-mail: onkocenter@ars-inform.uz

Abduvaliev A. — Cand. Med. Sc., Senior Researcher of the Laboratory of Tumor Biology, tel. +99871 246-98-74, e-mail: onkocenter@ars-inform.uz

Musayeva Sh.N. — Junior Researcher of the Laboratory of Tumor Biology, tel. +99871 246-98-74, e-mail: onkocenter@ars-inform.uz

The article presents the results of evaluating the efficacy of treatment of patients with organsaving treatment of patients with Rb, using antioxidant therapy with cytogenetic monitoring. We have examined 23 patients (25 eyeballs) with retinoblastoma (probands). Analysis of metaphase plates showed that all patients prior to therapy, regardless of gender and location of the tumor, had nonspecific structural changes of chromosomes. The growth of retinoblastoma causes an increase of cytogenetic changes in lymphocytes of patients in the 5.9-fold compared to healthy children. Polychemotherapy increased chromosomal instability in patients with retinoblastoma by 1.5 times compared with the background values (before treatment). The organsaving chemotherapy using the drug «Slezovit» with antioxidant effect caused a decrease in the activity of cytogenetic chemotherapy 2.8 times, indicating the protective properties of the drug.

Key words: retinoblastoma, polychemotherapy, antioxidants.

Обнаружение патологии в хромосомах и установления связи с презиготной хромосомной мутацией, то есть — делецией хромосомы 13, привлекло внимание исследователей к РБ. В дальнейшем был выявлен тип мутации и «критический» хромосомный сегмент (13q-14), который выявлялся у большинства больных с ретинобластомой. Развитие методов анализа хромосом позволило значительно увеличить частоту выявления цитогенетических форм РБ. Однако офтальмологическое обследование новорожденных и медико-генетическое консультирование их, часто не проводится. В результате опухоль, возникшая еще внутриутробно, прогрессирует и больные с далеко зашедшими стадиями бывают ограничены в возможности выбора метода лечения [1-5]. Исследование кинетических параметров не позволяет объяснить патогенез роста опухоли без учета состояния антипероксидной и антирадикальной систем защиты [1, 6]. На основании полученных результатов Maziere С. и соавторы [9] дают заключение о роли окислительного стресса в накоплении гиподифосфорилированной формы ингибитора РБ, что является фактором ее роста. Согласно их результатам можно предположить о возможной роли окислительного стресса в возникновении РБ, что свидетельствует о необходимости назначения антиоксидантной терапии больным детям.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности органосохранного лечения больных РБ с использованием антиоксидантной терапии («слезовит») при помощи цитогенетического мониторинга.

Материал и методы

Нами были обследованы 23 больных (25 глазных яблок) с ретинобластомой. Им всем проводилась органосохранная химиотерапия по схеме в/в Этопозид 100 мг/м² + Карбоплатин 150 мг/м² 1-3 дни, в сочетании с антиоксидантом Слезавит по 1 таб. 1 раз в день. У всех пробандов взята кровь из локтевой вены объемом 2,0-5,0 мл для культивирования и цитогенетического анализа лимфоцитов до и после органосохранной химиотерапии в сочетании с антиоксидантами. Культивирование и хромосомный анализ проводили общепринятыми методами по Arakaki D.T., Sparkes R.S (1963) и Н.П. Бочкова (1987).

Полученные препараты хромосом анализировали под микроскопом N 800M, окуляр 10^x, объектив 100^x. Отбор, анализ и регистрацию аберраций хромосом проводили согласно методическим рекомендациям Н.П. Бочкова (1987).

Для анализа отбирали метафазные пластинки. В каждой метафазной пластинке регистрировалось нарушение числа и структуры хромосом. Для этого подсчитывали число хромосом, пробелов, делеций и фрагментов.

Митотический (пролиферация) и апоптотический (гибель) индексы определяли по морфологическим особенностям клеток, находящихся в митозе и апоптозе, производят подсчет и рассчитывали по формулам: $MI\% = \frac{a}{1000} \cdot 100\%$; $AI\% = \frac{b}{1000} \cdot 100\%$,

где а — количество митотически делящихся клеток, б — количество апоптотических клеток.

Цитогенетический анализ был проведен для мониторинга изменений генома в лимфоцитах периферической крови больных до и после 4 курсов органосохранного лечения в сочетании с антиоксидантной терапией («слезовит»).

Статистическая обработка материала

Данные статистической обработки представлены в виде $M \pm m$ (где М — среднеарифметическое; m — среднеквадратичное отклонение). Статистический анализ данных проводился при помощи пакета программ Statistica 5.0. Использовали критерий Манна-Уитни (Т-критерий) для сравнения независимых выборок, критерий t-Фишера для сравнения относительных показателей. Различия в полученных показателях считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ метафазных пластинок показал, что у всех больных до проведения терапии не зависимо от пола и расположения опухоли, наблюдались неспецифические структурные изменения хромосом (см. табл.) в виде делеций различных хромосом — 8,2% (70/850), 16,5% (140/850) крупных и мелких фрагментов, анеуплоидия и полиплоидия 34,1% (290/850). У здоровых детей уровень аберраций хромосом составил 1,4%. Сравнительный анализ показал, что после 4 курсов ПХТ по стандартной схеме лечения у 12 больных при мониторинге в лимфоцитах наблюдались изменения в кариотипе. Уровень структурных и количественных изменений хромосом у данной группы больных в 1,5 раза превышал фоновый (до 12,2% после ПХТ, по сравнению с 8,6% до лечения).

Анализ кинетических изменений при культивировании лимфоцитов больных после ПХТ показал, что у 50% из них (6 человек) ФГА-стимуляция была низкой (МИ — 0,1%). Следовательно, у этих больных ингибировалась пролиферация Т-лимфоцитов, у остальных пролиферация была средней (МИ — 0,5%-1,0%, в норме до 10,0%). Индукция апоптоза в лимфоцитах периферической крови больных после стандартной ПХТ увеличилась (АИ — 8,0-10,0%, в норме до 3,0-5,0%), что согласуется с низкой ФГА-стимуляцией.

У больных, получивших антиоксидантную терапию (11 человек), также был проведен мониторинг цитогенетических изменений, который показал

Таблица.
Частота aberrаций хромосом в лимфоцитах периферической крови у больных РБ

Группы	Количество			Тип aberrаций, % от всех aberrаций (n)			
	Исследованных метафаз	Aberrантных метафаз, % (n)	Aberrаций, % (n)	Делеции	Анеуплоидия	Фрагменты	МДХ
1. Больные РБ n=23 до лечения	850	8,6±0,26 (73)*	8,8±0,30 (75)*	8,0±0,93* (6/75)	33,3± 1,26* (25/75)	18,7±1,98 (14/75)	5,3±0,90 (4/75)
2. Больные после ПХТ n=12	300	12,2±0,27 (36)*	12,6±0,28 (38)*	7,9±1,91* (3/38)	13,2±2,70 (5/38)	42,1±3,25* (16/38)	0
3. Больные с ПХТ + «Слезовит» n=11	250	4,4±0,17 (11)	4,4±0,17 (11)	0	9,1±1,43 (1/11)	18,2±2,02 (2/11)	0

Примечание: * — $p < 0,05$ (по сравнению с группой 3)

снижение частоты aberrаций хромосом до 4,4% по сравнению с фоновым уровнем (8,6%) и в 2,8 раза по сравнению с больными получавшими только ПХТ (12,2%). Кроме того изменился состав aberrаций, если до лечения и после ПХТ частота делеций хромосом и хроматид составляла 8,0% и 7,9% соответственно, то после лечения антиоксидантом («слезовит») делеции отсутствовали. Количество анеуплоидных клеток снизилось до 9,1% по сравнению с 33,3% до лечения и до 18,2% снизилась частота фрагментов хромосом по сравнению с 42,1% после ПХТ (см. табл.).

После антиоксидантной терапии у всех пациентов ФГА-стимуляция в лимфоцитах увеличилась (МИ — до 5,0%), а уровень апоптоза снизился или остался на том же уровне, что и до лечения (в среднем АИ — от 3,0 до 6,0%).

При ретинобластоме опухолевые клетки, характеризуются высокой пролиферативной активностью [7]. Синтез ДНК и деление клеток зависит от концентрации свободных радикалов.

Большинство авторов отмечают увеличение концентрации свободных радикалов в начальной и латентной стадии развития опухоли. Отмеченные данные противоречат принципам лечения злокачественных новообразований, в которых при воздействии рентгеновского облучения и введением химиопрепаратов усиливается образование свободных радикалов и таким путем блокируется синтез ДНК, и соответственно тормозится деление опухолевых клеток [6, 8].

Наши исследования показали высокую эффективность использования антиоксидантной терапии. Применение препарата «Слезовит» с антиоксидантным эффектом вызвало снижение цитогенетической активности ПХТ, что свидетельствует о протекторных свойствах этого препарата.

Выводы

1. Рост ретинобластомы вызывает увеличение цитогенетических изменений в лимфоцитах больных в 5,9 раз по сравнению с практически здоровыми детьми.

2. Полихимиотерапия увеличивает хромосомную нестабильность у больных ретинобластомой в 1,5 раз по сравнению с фоновыми показателями (до лечения).

3. Применение препарата «Слезовит» с антиоксидантным эффектом вызвало снижение цитогенетической активности ПХТ в 2,8 раза, что свидетельствует о протекторных свойствах этого препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлакова Е.Б. Биоантиоксиданты. Наномир слабых воздействий — «карликов», его законы, общность и различия с миром «гигантов» // Сб. тез. докл. VIII Международной конференции «Биоантиоксиданты», 4-6 окт. 2010 г., Москва. — С. 69-71.
2. Наследственные болезни. Национальное руководство. Главные редакторы Н.П. Бочков, Е.К. Гинтер, В.П. Лузырев. — Москва, 2012. — 935 с.
3. Ньюсбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.Ф. Медицинская генетика. Перевод с англ. А.Ш. Латыпова / Под ред. Н.П. Бочкова. — М., 2010. — 620 с.
4. Саакян С.В. Ретинобластома — 2005. — М.: Медицина, 2005. — 199 с.
5. Саакян С.В. Современные подходы к лечению ретинобластомы // Российский офтальмологический журнал. — 2008. — №1. — С. 33-38.
6. Смирнова Л.П. Активность антиоксидантных ферментов в клетках асцитной и солидной форм карциномы // Экспериментальная онкология. — 2003. — Т. 25, №1. — С. 113; 128.
7. Kase S.C., et al. Phosphorylation of p27 (KIP1) in the developing retina and retinoblastoma // Int. J. Mol. Med. — 2005 Aug. — 16 (2). — P. 257-62.
8. Kim H., Lee J.W. et al. Clinical Results of Chemotherapy based Treatment in Retinoblastoma Patients // A Single Center Experience Cancer Res Treat. — 2008 December. — 40 (4). — P. 164-171.
9. Maziere C. et al. Oxidized low density lipoprotein induces the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 (waf1) and the tumor suppressor Rb // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2002 May 24. — 293 (5). — P. 1327-32.