

Распространенность вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) до и на фоне лечения активными метаболитами витамина D₃ в популяции больных амбулаторного диализного центра

А.В. Борисов¹, А.И. Мордик¹, Е.В. Борисова¹, И.П. Ермакова²

¹ Центр экстракорпоральной терапии «Фесфарм»;

² ГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, г. Москва

Prevalence of secondary hyperparathyroidism (SHPT) before and under treatment with 1 alpha-hydroxylated derivatives of vitamin D₃ in hemodialysis patients of ambulatory hemodialysis centre

A.V. Borisov, A.I. Mordik, E.V. Borisova, I.P. Ermakova

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, гемодиализ, витамин D₃.

Исследованы распространенность ВГПТ и нарушения фосфорно-кальциевого обмена у 450 пациентов, находящихся на лечении программным ГД в Центре экстракорпоральной терапии «Фесфарм». ВГПТ диагностировали согласно рекомендациям K/DOQI Clinical Practice Guidelines при уровне иПТТ более 300 пг/мл. При поступлении в центр ВГПТ различной степени выраженности обнаружен у 180 пациентов (40%): легкий (иПТТ от 300 до 450 пг/мл) – у 13%, средней степени (иПТТ от 450 до 800 пг/мл) – у 16%, тяжелый (иПТТ >800 пг/мл) – у 11%. Приблизительно у трети больных (131 чел.) уровень иПТТ находился в оптимальном диапазоне (150–300 пг/мл). У 144 больных уровень иПТТ был ниже 150 пг/мл, и у них имелись признаки адинамического поражения кости. У пациентов с диабетической нефропатией частота ВГПТ была достоверно ниже, а степень выраженности гиперпаратиреоза была меньше по сравнению с другими нозологиями. Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем иПТТ и возрастом (кроме пациентов с сахарным диабетом). Частота гиперкальциемии составляла около 15% и была меньше, чем в аналогичных исследованиях, а уровень фосфора и частота гиперфосфатемии (около 50%) существенно не отличались. В группе пациентов с четырехлетним периодом наблюдения (n = 152) частота ВГПТ уменьшалась на фоне лечения с 46 до 27%. Среди 70 пациентов с ВГПТ на фоне проводимого лечения активными метаболитами витамина D₃ компенсация достигнута в 60% случаев. У 82 пациентов с нормальным уровнем иПТТ развитие ВГПТ составило около 10% в год, а частота развития ВГПТ нарастала с увеличением срока диализного лечения.

The prevalence of SHPT and disorders of calcium-phosphorus metabolism were studied in 450 hemodialysis patients of Hemodialysis Centre «Fespharm» (Moscow). SHPT were diagnosed in accordance with K/DOQI Clinical Practice Guidelines in patients with iPTH levels >300 pg/ml. On admission to the Centre, SHPT was found in 180 patients (40%): mild SHPT (iPTH 300–450 pg/ml) in 13% cases, moderate (iPTH 450–800 pg/ml) SHPT in 16% cases, a severe one (iPTH > 800 pg/ml) in 11% of the patients. About one third (131) of centre patients had optimal iPTH levels of 150–300 pg/ml; 144 patients had iPTH levels of less than 150 pg/ml and had signs of adynamic bone disease. The prevalence of SHPT and severity of hyperparathyroidism were significantly lower in patients with diabetic nephropathy in comparison with other diseases. A reciprocal correlation was found between the iPTH level and age of (except diabetic patients). The prevalence of hypercalcemia was about 15% lower than in similar studies described in literature, whereas phosphorus level and prevalence of hyperphosphatemia (about 50%) did not differ significantly from data of other studies. In 152 patients treated the fraction of patients with SHPT was found to decrease from 46 to 27% over 4 years of treatment.

Адрес для переписки: 123308, г. Москва, Хорошевское ш., д. 86/2, корп. 1. ООО «Компания «Фесфарм», Центр экстракорпоральной терапии

Телефон: 195-02-27, 195-35-28. Борисов Александр Владимирович

E-mail: avborisov@yandex.ru

Among 70 patients with SHPT treated with 1 alpha-hydroxylated derivatives of vitamin D₃ a remission was achieved in 60% cases. In 82 patients with normal iPTH levels the SHPT incidence rate was 10% per year. It increased with duration dialysis treatment.

Введение

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) – частое осложнение ХПН, встречающееся у больных на диализе.

Распространенность ВГПТ менялась на протяжении последних десятилетий. И если раньше она достигала 60–65%, то, согласно последним исследованиям, снизилась до 25–30% [1].

Паратиреоидный гормон, являясь уремическим токсином, оказывает отрицательное воздействие на многие органы и системы. Развитие ВГПТ и нарушение фосфорно-кальциевого обмена приводят к возникновению почечной остеодистрофии, внескелетной кальцификации, нарушению нервно-мышечной передачи, дисфункции клеток костного мозга и т. д. [1].

Своевременная диагностика и активная терапия ВГПТ позволяют предотвратить инвалидизацию больных, улучшить качество жизни и отдаленные результаты диализного лечения. ВГПТ является многофакторным заболеванием. Снижение скорости клубочковой фильтрации приводит к ретенции фосфатов. Гиперфосфатемия стимулирует пролиферацию и секрецию паратиреоидных желез (ПЩЖ) [15] и уменьшает активность альфа-гидроксилазы в почках, что наравне с уменьшением массы функционирующих нефронов вызывает дефицит образования 1,25(OH)₂D₃. При недостатке кальцитриола не достигается адекватный антипролиферативный эффект на ПЩЖ и нарушается апоптоз паратиреоцитов [14]. Гипокальциевая диета у пациентов на ГД, а также нарушение всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте из-за недостатка кальцитриола способствуют гипокальциемии, которая увеличивает секрецию ПТТ [13]. Кроме того, при уремии часто наблюдается снижение экспрессии как кальций-, так и витамин-Д-чувствительных (VDR) рецепторов, что также способствует выходу из-под регуляторного влияния кальция и кальцитриола активности ПЩЖ [8, 9]. Определенная роль отводится полиморфизму VDR-рецепторов: некоторые генотипы, кодирующие структуру VDR, ассоциируются с более частым развитием ВГПТ [3, 6, 17]. Нарушение баланса ростовых факторов и ингибиторов клеточного цикла (aFGF, PTHrP, TGF, p21WAF1, CIP1) наравне с мутациями генов, связанными с моно- и поликлональным ростом, также рассматриваются как возможные причины возникновения ВГПТ [4, 5, 10, 12, 16].

Существует 3 вида гиперплазии ПЩЖ: поликлональная (диффузная), моноклональная (аденома) и сочетание моно- и поликлональной гиперплазии (нодулярная). Прогностически неблагоприятными являются последние два типа. При увеличении размеров ПЩЖ (объем более 0,5 см³ или диаметр более 1 см, измеренные при помощи ультразвукового сканирования) эффективность консервативной терапии, по мнению ряда авторов, снижена и возникает вопрос о хирургической коррекции ВГПТ [7].

Клинические проявления ВГПТ, как правило, не выражены и обнаруживаются при далеко зашедшем фиброзном остейте или значительном увеличении

фосфорно-кальциевого произведения. Симптомами ВГПТ являются: боли в костях, проксимальная миопатия, патологические переломы, кожный зуд, метастатическая кальцификация с отложением солей кальция в мягкие ткани, стенки сосудов, мышцы, сердце и другие органы [2].

Однако, несмотря на значительные успехи, достигнутые в профилактике и терапии ВГПТ, последний по-прежнему занимает существенное место в структуре осложнений программного ГД и требует разработки новых подходов в диагностике и лечении.

Цель исследования

Выявить распространенность ВГПТ у больных с 5-й стадией хронического заболевания почек, находящихся на заместительной терапии ГД.

Задачи исследования

- Оценить частоту и выраженность ВГПТ в зависимости от пола, возраста, нозологий, приведших к формированию ХПН.
- Изучить состояние фосфорно-кальциевого обмена.
- Проследить динамику ВГПТ у пациентов на ГД.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 450 пациентов, находящихся на программном ГД в ЦЭТ «Фесфарм», среди них мужчин – 263, женщин – 187. Средний возраст составил 49 ± 13 лет. Преобладали пациенты с небольшим сроком лечения ГД (до 1 года – 77%, от 1 до 5 лет – 16% и более 5 лет – около 7%). Всем больным проводили бикарбонатный ГД с использованием мембраны «Hemophan» и «Polyflax L» 3 раза в неделю, минимум по 4 часа. Концентрация кальция в диализирующем растворе от 2,5 до 3 мэкв/л, spKt/V 1,47 ± 0,28 за 1 процедуру. Уровень ПТГ оценивали по интактной молекуле (иПТГ) методом иммуноферментного анализа на приборе «Elexys 1010» (норма 15–65 пг/мл). Определение иПТГ осуществлялось при поступлении в центр, затем каждые 3–6 мес. ВГПТ диагностировали при уровне иПТГ >300 пг/мл. Контроль сывороточной концентрации фосфора, общего и ионизированного кальция проводился ежемесячно. Пациентам назначалась гипофосфатемическая диета. В качестве фосфат-связывающего препарата в 95% случаев применяли карбонат кальция, принимаемый с каждым приемом пищи. Для коррекции ВГПТ использовали активные метаболиты витамина D₃ – альфакальцидол и кальцитриол (АМВД₃). АМВД₃ применялись только у пациентов с ВГПТ. Дозы препаратов подбирались индивидуально в зависимости от величины иПТГ, концентрации Са, Р, показателя фосфорно-кальциевого произведения, активности биохимических маркеров костного метаболизма, индивидуальной переносимости препаратов. При достижении целевого уровня иПТГ (150–300 пг/

мл) производились либо редукция дозы, либо отмена препарата. При неэффективности терапии больные направлялись в ЭНЦ РАМН для проведения оперативного лечения. Период наблюдения составил от 1 до 4 лет. Группа с 4-летним периодом наблюдения состояла из 152 человек, среди них больные ВПГТ – 70 человек, без ВПГТ – 82 человека.

Статистическая обработка данных была проведена при помощи программы «Statistica 6.0», и представляла собой вычисление среднего арифметического (М) стандартного отклонения (SD), коэффициента корреляции r , χ^2 . Достоверными считались различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты

В результате проведенного обследования ВПГТ различной степени выраженности был диагностирован у 180 пациентов (40%): легкой (иПТГ от 300 до 450 пг/мл) – у 13%, средней степени (иПТГ от 450 до 800 пг/мл) – у 16%, тяжелой (иПТГ >800 пг/мл) – у 11%.

Приблизительно у трети больных (131 чел.) уровень иПТГ находился в оптимальном диапазоне (150–300 пг/мл). У 144 больных иПТГ был ниже 150 пг/мл, и у части из них имелись признаки динамического поражения кости (рис. 1).

ВПГТ выявлялся несколько чаще у женщин (48%) по сравнению с мужчинами (34%) ($\chi^2 = 3,8$, $p < 0,05$).

Различий в частоте ВПГТ в зависимости от нозологий, приведших к развитию терминальной ХПН, практически не выявлено. Исключением оказались пациенты с сахарным диабетом, у которых частота ВПГТ была достоверно ниже, а степень выраженности гиперпаратиреоза – меньше (табл. 1).

Анализируя всю обследованную группу, мы не выявили корреляции между уровнем иПТГ и возрастом ($r = 0,08$; $p > 0,05$). Однако если исключить из анализа пациентов, страдающих диабетической нефропатией, среди которых преобладают лица молодого возраста с низким уровнем иПТГ, то корреляция становится отрицательной и приобретает достоверный характер ($r = 0,132$; $p < 0,05$) (рис. 2).

Состояние фосфорно-кальциевого обмена

По результатам ежемесячного мониторинга ио-

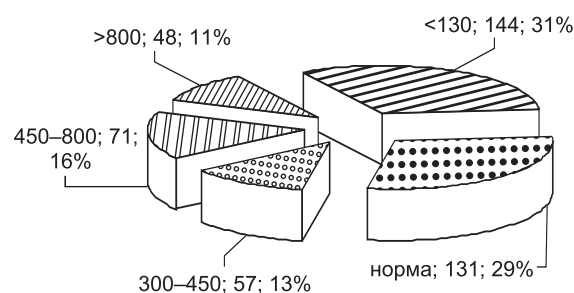


Рис. 1. Состояние паратиреоидной функции при поступлении в центр (n = 450)

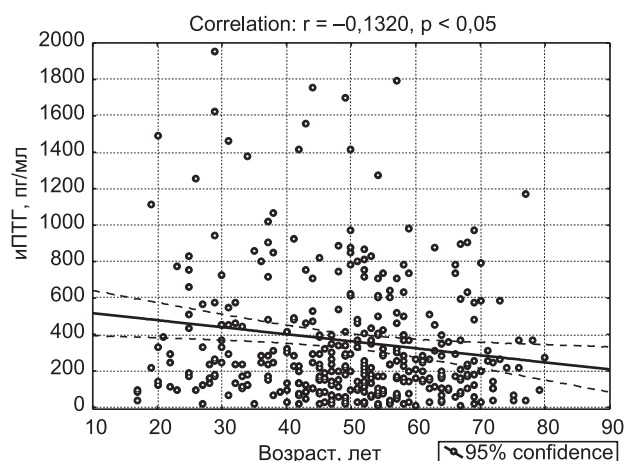


Рис. 2. Зависимость между возрастом и величиной иПТГ у пациентов на ГД (без сахарного диабета)

низированного кальция, скорректированного на рН 7,4, гиперкальциемия ($Ca > 1,34$ ммоль/л) наблюдалась в среднем в 15% случаев, гипокальциемия ($Ca < 1,13$ ммоль/л) – у 20%. Средняя концентрация кальция составила $1,19 \pm 0,14$ ммоль/л. Уровень ионизированного кальция достоверно отрицательно коррелировал с уровнем иПТГ ($r = 0,278$; $p < 0,05$).

Гиперфосфатемия ($P > 1,78$ ммоль/л) выявлялась у 45–50% пациентов. Снижение фосфора менее 1,13 ммоль/л наблюдалось в 5–8% случаев, в основном у пациентов с остаточной функцией почек, а также у больных диабетической нефропатией. Средний уровень фосфора составил $1,69 \pm 0,65$ ммоль/л. Гиперфосфатемия у больных с различным уровнем иПТГ выявлялась с одинаковой частотой, а средние концентрации фосфора достоверно не различались.

Рассчитанное фосфорно-кальциевое произведение было в норме ($< 4,4$ ммоль²/л²) у 60–70% пациентов. А у 30–40% больных было превышение этого показателя ($> 4,44$ ммоль²/л²) и соответственно имелся повышенный риск внескелетной кальцификации.

АМВД₃ назначались как перорально, так и в виде внутривенных болюсных инъекций, в основном в интермиттирующем режиме. Показанием для ежедневного приема служили: сохраняющаяся на фоне лечения тенденция

Таблица 1
Распространенность ВПГТ в зависимости от причин ХПН

			%	
Хр. гломерулонефрит	150	68	45,3*	9,35
Хр. пиелонефрит	66	31	46,9*	6,02
Диабетическая нефропатия	69	10	14,4	
Полкистоз	52	22	42,3*	5,7
Гипертонический ангиосклероз	36	13	36,1	3,06
Аномалия развития	17	7	41,1	2,54
Системные заболевания	15	6	40,0	2,05
Мочекаменная болезнь	22	10	45,4*	4,14
Другие	23	13	56,5*	7,09
Всего	450	180	40,0	

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с сахарным диабетом.

Динамика ПТТ на фоне проводимого лечения

	Уровень ПТТ, мг/мл	исходно		12 мес.		24 мес.		36 мес.		48 мес.	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВГПТ	<150	0	0	24	34	23	33	16	23	11	16
	150–300	0	0	12	17	21	30	28	40	30	43
	>300	70	100	34	49	26	37	26	37	29	41
Без ВГПТ	<150	82	100	74	90	69	84	50	61	33	40
	150–300	0	0	7	9	8	10	23	28	36	44
	>300	0	0	1	1	5	6	9	11	13	16

к гипокальциемии и нормальный уровень фосфора сыворотки. Средняя доза альфакальцидола составляла при уровне иПТТ 300–450 пг/мл – $1,5 \pm 0,25$, при иПТТ 450–800 пг/мл – $3 \pm 1,5$, при иПТТ >800 пг/мл – $4,75 \pm 2$ мкг/нед. соответственно.

Результаты лечения представлены в табл. 2.

Через 12 мес. терапии компенсации ВГПТ удалось достигнуть у 51% больных. Через 24–36 мес. количество этих пациентов увеличивалось до 63%. Однако у ряда больных имелись случаи рецидива ВГПТ. Через 4 года от начала исследования ВГПТ наблюдался у 41%, а чрезмерная супрессия ПЩЖ – у 16%. Резистентными к лечению оказались около 25% пациентов. Однако, несмотря на то, что иПТТ не достигал целевого значения, средняя концентрация иПТТ достоверно снижалась (850 ± 453 ; 355 ± 458 ; $p < 0,05$). Среди пациентов без ВГПТ достижение оптимального иПТТ через 4 года наблюдалось в 44% случаев. Превышение иПТТ >300 пг/мл отмечено у 16% пациентов.

Обсуждение и выводы

Таким образом, распространенность ВГПТ составила 40% при поступлении в Центр. В группе пациентов с четырехлетним периодом наблюдения ($n = 152$) частота ВГПТ уменьшалась на фоне лечения с 46 до 27%. Полученные нами результаты согласуются с данными различных авторов о частоте ВГПТ в диализной популяции. Приблизительно такая же частота ВГПТ (25–26%) наблюдалась в исследовании DOPPS [11]. Относительно удовлетворительные результаты мы можем объяснить не только своевременной диагностикой и адекватным лечением, но и преобладанием пациентов с небольшим (менее 5 лет) сроком нахождения на заместительной почечной терапии, так как известно, что с увеличением этого срока повышается частота ВГПТ [2]. Небольшой процент ВГПТ среди больных диабетической нефропатией также согласуется с литературными данными. Для пациентов с сахарным диабетом характерна адинамическая болезнь кости (АБК), которая особенно часто развивается при использовании АМВД₃. Поэтому лечение препаратами, обладающими активностью АМВД₃, должно проводиться у этих больных по менее агрессивной схеме, а контроль биохимических параме-

тров – более тщательно. В нашем исследовании компенсации ВГПТ удалось достигнуть у 60% пациентов. Наиболее эффективной была терапия у пациентов с легким (иПТТ 300–450 пг/мл) и умеренно выраженным (иПТТ 450–800 пг/мл) ВГПТ. При тяжелом ВГПТ (иПТТ >800 пг/мл) эффект был частичным, требовалось проведение пульс-терапии высокими дозами альфакальцидола, а сроки лечения существенно увеличивались. У части больных на фоне терапии развилась чрезмерная супрессия ПЩЖ с появлением признаков адинамического поражения кости. В этом случае отменялись АМВД₃ и проводился диализ со сниженной концентрацией кальция в диализирующем растворе. Резистентность к лечению наблюдалась в 25% случаев. Причиной неэффективности терапии были развитие аденомы ПЩЖ (требовавшей проведения хирургической коррекции), неадекватно подобранные дозы препарата (в том числе из-за возникающей гиперкальциемии и гиперфосфатемии), а также несоблюдение больными предписанных рекомендаций и отказ от приема лекарств. Состояние фосфорно-кальциевого обмена у наших больных несколько отличалось от данных других центров. Частота гиперкальциемии (около 15%) была существенно меньше, чем в аналогичных исследованиях (до 50%). Возможно, что это связано с различными подходами в оценке уровня кальция (не всеми проводится коррекция уровня кальция в зависимости от концентрации альбумина, как рекомендовано в K/DOQI) и его неодинаковыми референсными значениями в разных лабораториях. Поэтому мы использовали определение ионизированного кальция как более точную методику, позволяющую оценить концентрацию биологически активной фракции этого электролита. Уровень фосфата сыворотки и частота гиперфосфатемии были сопоставимы с другими современными исследованиями, в частности с исследованием DOPPS, что подтверждает возможность заместительной почечной терапии в сочетании с диетическим питанием и использованием фосфат-связывающих препаратов контролировать гиперфосфатемию только лишь у половины больных на ГД. При этом значительная часть пациентов по-прежнему имеет нарушения минерального метаболизма и, следовательно, неблагоприятный прогноз в отношении риска развития кардиоваскулярных осложнений.

Выводы

- Распространенность ВГПТ у пациентов при поступлении в Центр составила 40%.
- В группе пациентов с четырехлетним периодом наблюдения ($n = 152$) частота ВГПТ на фоне лечения снизилась с 46 до 27%.
- На фоне проводимого лечения компенсация ВГПТ достигнута у 60% больных.
- Среди пациентов с нормальным уровнем ПТТ часто-

та развития ВГПТ составила около 10% в год, и она нарастала с увеличением срока диализного лечения.

Литература

1. Волгина Г.В., Перепеченых Ю.В. Паратиреоидный гормон – универсальный уремический токсин. Нефрология и диализ 2000; 2: 1–2.
2. Ермаленко В.М. Фосфорно-кальциевый обмен и почки: Руководство для врачей. Под ред. И.Е. Тареевой, 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2000: 62–75.
3. Aterini S, Salvadori M, Ippolito E. et al. The role of vitamin D receptor alleles in the secondary hyperparathyroidism of hemodialysis patients. J Nephrol 1996; 9: 201–206.
4. Dusso AS, Pavlopoulos T, Naumovich L. et al. P21(WAF1) and transforming growth factor-alpha mediate dietary phosphate regulation of parathyroid cell growth. Kidney Int 2001; 59: 855–865.
5. Falchetti A, Bale AE, Amorosi A. et al. Progression of uremic hyperparathyroidism involves allelic loss on chromosome 11. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 139–144.
6. Fernandez A, Fibla J, Betriu A, Piulats JM, Almirall J, Montoliu J. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and relative hypoparathyroidism in patients with chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 1546–1552.
7. Fukagawa M, Kitaoka M, Yi H, Fukuda N, Matsumoto T, Ogata E. Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients. Nephron 1994; 68: 221–228.
8. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. J Clin Invest 1993; 92: 1436–1442.
9. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Sarfati E, Druke T.B. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with primary or secondary uremic hyperparathyroidism. Kidney Int 1997; 51: 328–336.
10. Gogusev J, Duchambon P, Stoermann-Chopard C, Giovannini M, Sarfati E, Druke T.B. De novo expression of transforming growth factor-alpha in parathyroid gland tissue of patients with primary or secondary uremic hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 2155–2162.
11. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am. J Kidney Dis. 2004; Suppl. 44 (5).
12. Matsushita H, Hara M, Endo Y. et al. Proliferation of parathyroid cells negatively correlates with expression of parathyroid hormone-related protein in secondary parathyroid hyperplasia. Kidney Int 1999; 55: 130–138.
13. Naveh-Many T, Rabamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. J Clin Invest 1995; 96: 1786–1793.
14. Roussanne M.C., Lieberherr M., Souberbielle J.C., Sarfati E., Druke T., Bourdeau A. Human parathyroid cell proliferation in response to calcium, NPS R-467, calcitriol and phosphate. Eur J Clin Invest 2001; 31: 610–616.
15. Slatopolsky E, Finch J, Denda M. et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth: high phosphorus directly stimulates PTH secretion *in vitro*. J Clin Invest 1996; 97: 2534–2540.
16. Tabara H, Yasuo Y, Yamada T, Tsujimoto Y. et al. Rare Somatic Inactivation of the Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Gene in Secondary Hyperparathyroidism of Uremia. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4113–4117.
17. Yokoyama K, Shigematsu T, Tsukada T. et al. Apa I polymorphism in the vitamin D receptor gene may affect the parathyroid response in Japanese with end-stage renal disease. Kidney Int 1998; 53: 454–458.

Активность апоптоза лимфоцитов при хроническом гломерулонефрите*

О.Ю. Варга, Л.М. Хейфец, Т.О. Волкова, М.М. Кручек

Петрозаводский государственный университет, кафедра госпитальной терапии, г. Петрозаводск

Lymphocyte apoptosis activity in chronic glomerulonephritis

O.Yu. Varga, L.M. Cheyetz, T.O. Volkova, M.M. Kruchek

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, лимфоциты, апоптоз, программированная клеточная гибель, фрагментация ДНК, характер повреждений ДНК, 1- и 2-нитевые разрывы ДНК, каспазы 6, 8.

Цель исследования: изучение активности апоптоза лимфоцитов при хроническом гломерулонефрите (ХГН).

Материал и методы: в лимфоцитах 32 больных ХГН и 12 здоровых доноров методом флюоресценции исследована активность каспаз 6 и 8 с использованием специфических субстратов каспаз и количество 2- и 1-нитевых разрывов ДНК с применением двух ДНК-тропных красителей – этидияма бромид и 4,6-диамидино-2-фенилиндола. Изучена зависимость активности апоптоза лимфоцитов от показателей

*Работа поддержана грантом Президента Российской Федерации № МК-1814.2004.7.

Адрес для переписки: 185026, г. Петрозаводск, ул. Ровио, д. 17/2, кв. 124. Варга О.Ю.

Телефон: (8142) 76-44-45

E-mail: olvar@karelia.ru