

**СОДЕРЖАНИЕ**

журнала "БИОМЕДИЦИНА", № 3, 2010 г.

**Обзоры**

3 *М.К.Мамедов*  
Неопластическая трансформация клетки как следствие экспрессии измененного генома

**Оригинальные статьи**

10 *А.А.Гулиева, А.А.Кадырова, М.К.Мамедов*  
Показатели врожденного иммунитета у лиц с субклинической репликативной и нерепликативной цитомегаловирусной инфекцией

13 *А.Э.Дадашева*  
Клинико-терапевтические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у пациентов, находящихся на программном гемодиализе

16 *Ф.Р.Гаджиева*  
Система цитокинов как ранние маркеры невынашивания беременности

20 *М.К.Мамедов, Х.Ф.Ахмедбейли, А.Э.Дадашева*  
О результатах применения препаратов человеческого рекомбинантного интерферона альфа для лечения больных хроническим гепатитом С

22 *Г.Ш.Шахмалиев*  
Распространённость хеликобактериоза и его роль в заболеваемости хроническим гастритом морских нефтяников

25 *Н.А.Несруллаева, Р.К.Ширалиева, С.К.Гусейнова*  
Полимодальные вызванные потенциалы при рассеянном склерозе

29 *Р.М.Мамедов, Г.Ш.Шахмалиев*  
Профилактическое поведение групп населения с коморбидными заболеваниями пародонта, желудка и *Helicobacter pylori* инфекцией

**Краткие сообщения**

32 *М.О.Бунятов, Н.С.Коркмазова, А.А.Ханмамедова*  
Функциональная морфология корневой части волос и перспективы применения ее морфологических параметров в судебно-медицинской практике

**История биомедицины**

34 *М.К.Мамедов*  
Репликативное старение клеток: итоги полувекового изучения

**CONTENTS**

"BIOMEDICINE" journal, No 3, 2010

**Reviews**

3 *M.Mamedov*  
Neoplastic cell transformation as consequence of expression of changed genome

**Original articles**

10 *A.Guliyeva, A.Kadiyova, M.Mamedov*  
Parameters of innate immunity at persons with chronic replicative and non-replicative cytomegalovirus infection

13 *A.Dadasheva*  
Clinical and therapeutical peculiarities of infections caused with hepatitis B and C viruses at patients staid programmed hemodialysis

16 *F.Gadjiyeva*  
Cytokines system as early markers of pregnancy interruption

20 *M.Mamedov, Kh.Akhmedbeiliy, A.Dadasheva*  
About results of human recombinant interferon drugs application for treatment of chronic hepatitis C patients

22 *G.Shakhmaliev*  
Prevalence of helicobacteriosis and its role in morbidity of chronic gastritis of sea oil industry workers

25 *N.Nesrullayeva, R.Shiraliyeva, S.Guseynova*  
The polymodal caused potentials at multiple sclerosis

29 *R.Mamedov, G.Shakhmaliev*  
The prophylaxis behavior of people groups with comorbide diseases of periodonties, stomach and *Helicobacter pylori*-associated infection

**Brief communications**

32 *M.Bunyatov, N.Korkmazova, A.Khanmamedova*  
Functional morphology of a root part of hair and perspectives of application of its morphological parameters in practice of forensic medicine

**History of biomedicine**

34 *M.Mamedov*  
Replicative aging of cells: results of semicentennial studying

## ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

### Неопластическая трансформация клетки как следствие экспрессии измененного генома

М.К.Мамедов

Национальный центр онкологии, г.Баку

В настоящее время канцерогенез, как процесс инициации опухолевого роста, считается прямым результатом врожденных или/и приобретенных нарушений в геноме клетки, а сами злокачественные опухоли (ЗО) рассматриваются как своеобразные генетические заболевания [3, 5, 19].

Согласно современным представлениям, наиболее ранним этапом канцерогенеза является усиление генетической нестабильности - событие, происходящее на уровне всего генома [11, 14, 15].

Началом такого усиления может стать как изменение активности одного или нескольких мутаторных генов или дисфункция систем репараций поврежденных ДНК и контроля клеточного цикла, либо другие генетические и эпигенетические изменения генома. И независимо от причин, вызвавших генетическую нестабильность, ее следствием становится резкое повышение частоты мутаций, вообще. В такой ситуации с каждым последующим циклом репликации число мутаций увеличивается - в итоге происходит многоступенчатый процесс накопления мутаций, являющийся прямой и непосредственной предтечей неопластической трансформации клеток (НТК).

Среди множества формирующихся относительно "онкологически нейтральных" изменений генома, происходят и "онкологически значимые" мутации, затрагивающие протоонкогены (ПОГ) и гены-супрессоры (ГС) и способные приводить к гиперэкспрессии ПОГ и/или инактивации ГС. Последнее считается вторым ключевым событием, которое влечет за собой дискоординацию процессов восприятия клеткой внешних регуляторных сигналов и прогрессирующее нарушение регуляции ее пролиферации [2, 6, 18].

Размножение таких клеток в определенный момент и приводит к появлению в организме клеток, с определенным образом изменившимся геномом и отличающихся сниженной чувствительностью к различным рост-супрессирующим сигналам и ослаблением индукции апоптоза в них. Более того, эти клетки обретают способность преодолевать репликативное старение (т.е. неограниченно пролиферировать) и самостоятельно стимулировать свою пролиферацию [13].

В силу этих свойств происходят нарастающая функциональная изоляция таких клеток и их выход из под контроля организма. Параллельно с этим происходит и обретение такими клетками и ряда других фено-

типических свойств, отличающих их от нормальных клеток. Такие клетки считаются трансформированными клетками (ТК).

Изложенное выше демонстрирует то, что процессы, протекающие на геномном и геномном уровнях, в конечном итоге, находят выражение на клеточном уровне в форме появления ТК. Ниже мы кратко охарактеризуем те важнейшие механизмы, посредством которых описанные выше генетические изменения приводят к НТК. Однако, в первую очередь, мы отметим три весьма важных обстоятельства.

Во-первых, в основе опухолевого роста лежит локальное увеличение числа особым образом изменившихся клеток и их общей массы, обусловленное чаще всего активацией пролиферации клеток или угнетением апоптоза, а нередко происходящее за счёт сочетания обоих этих процессов [8].

При этом, нарушение регуляции количества клеток обусловлено свойствами самих пролиферирующих клеток и, в частности, утратой ими способности адекватно реагировать на внешние сигналы. Такое нарушение выводит пролиферацию этих клеток из под контроля организма и этот процесс перестаёт зависеть от биологических потребностей организма - данный факт позволяет считать такую пролиферацию "автономной", т.е. не зависящей от организма [9].

Во-вторых, признавая, что в основе инициации опухолевого роста лежит резкое повышение темпа клеточного деления, следует признать и то, что трансформироваться и, в дальнейшем дать начало опухоли, могут лишь те клетки, которые способны делиться.

К ним относятся: а) клетки, находящиеся в состоянии деления и 2) клетки, пребывающие в стадии покоя, но сохранившие "пролиферативный потенциал", т.е. способность "вернуться" в митотический цикл. Эти клетки считаются перmissive в отношении трансформации. Соответственно, клетки, находящиеся в стадии окончательной дифференцировки и полностью утратившие способность делиться, трансформироваться не могут, по крайней мере, теоретически [7].

В-третьих, обретение клетками способности к автономной пролиферации составляет важнейший, но не единственный критериальный признак НТК - в качестве других генетических и фенотипических признаков, свойственных ТК, прежде нередко упоминался целый ряд их особенностей. Но, хотя многие из них

действительно часто сопутствуют опухолевому пере-рождению клеток, но не являются критериальными [1, 4].

Благодаря широкому использованию при изучении природы опухолевого роста целого ряда молекулярно-генетических методов среди десятков особенностей, отличающих опухолевые клетки (ОК) от нормальных клеток, лишь сравнительно недавно удалось выделить несколько их критериальных признаков [16, 20]. Так, еще в 2000 г Д.Хейнэхэн и Р.Уайнберг выделили 8 основных особенностей, присущих абсолютному большинству ОК. Эти признаки, названные ими "hallmarks of cancer cells" ("отличительные черты" ОК) [17], приведены в таблице.

Вместе с тем, помимо приведенных в этой таблице, для ОК весьма характерны и некоторые другие признаки и, в первую очередь, снижение степени дифференцировки и морфофункциональная атипия, которые также выявляются в большинстве ОК и составляют важные характеристики этих клеток.

Здесь же необходимо подчеркнуть, что в клетках солидных ЗО число выявляемых мутаций и других генетических изменений, как правило, значительно выше, чем в клетках лейкозов. Это обусловлено тем, что для развития солидных ЗО требуются изменения, в первую очередь, обуславливающие нарушения взаимодействия клеток со своими "соседями" и внеклеточным матриксом. Таковыми являются утрата зависимости от контактного торможения пролиферации, повышенная локомоторная активность, обеспечивающая способность к инвазивному деструктивному росту и др.

Из изложенного выше следует, что формирование всех указанных выше признаков ОК является результатом реализации тех изменений в геноме этих клеток, которые предшествовали их трансформации. Иначе говоря, в основе НТК лежит процесс такой структурно-функциональной перестройки генома клетки (и

его последующей экспрессии), которая, в итоге, и приводит к обретению ею перечисленных выше и ряда других свойств, отсутствующих у нормальных клеток.

Именно этот вывод предопределил характер задачи, которую мы намеревались решить, составляя данный обзор - рассмотреть основные механизмы, которые обеспечивают формирование у ТК характерных для них особенностей.

При этом, приняв во внимание не полную идентичность свойств ТК и ОК, ниже мы рассмотрим лишь механизмы, благодаря которым ТК обретают ряд наиболее характерных для них фенотипических особенностей: 1) способность к автономной пролиферации; 2) неограниченность пролиферации; 3) угнетение апоптоза; 4) снижение степени дифференцировки клеток и 5) изменение морфогенетических реакций.

Очевидно, что приобретение клетками в процессе их трансформации перечисленных выше и других фенотипических особенностей являются следствием изменений их генома и, в частности: 1) формирования повышенной генетической нестабильности; 2) появления в них повышенного количества протоонкобелков (ПОБ) или 3) снижения активности или количества в них белков-супрессоров.

Ниже мы рассмотрим те механизмы, за счет которых упомянутые изменения генома в процессе НТК обеспечивают обретение клетками фенотипических свойств, характерных для ТК. Но поскольку представить себе сущность этих механизмов можно лишь имея представление о принципах регуляции клеточного деления со стороны организма, мы в первую очередь, остановимся на этих принципах [10].

Осуществляемая организмом внешняя регуляция деления клеток реализуется посредством приносимых к клетке извне регуляторных сигналов, побуждающих клетку к вступлению в митоз и потому называемых "митогенными сигналами". Носителями мито-

**Таблица. Важнейшие отличительные свойства опухолевых клеток**

1. Наличие признаков геномной нестабильности, опосредованной инактивацией систем репарации ДНК и нарушениями молекулярных механизмов контроля клеточного цикла.
2. Способность к самостоятельной индукции митогенных сигналов, обусловленная аутопродукцией факторов роста, белков, формирующих соответствующие рецепторы или/и других компонентов каскада систем внутриклеточной передачи митогенных сигналов.
3. Утрата чувствительности к сигналам, сдерживающим процесс пролиферации, обусловленная инактивацией генов-супрессоров и/или продуктов их экспрессии (антимитотических белков).
4. Остановка или замедление апоптоза, опосредованные дисбалансом в системе метаболической регуляции этого процесса.
5. Неограниченный репликативный потенциал клеток (способность преодолевать "барьер" Хэйфлика), сопряжённый с реактивацией продукции фермента теломеразы и, как следствие, отсутствие укорочения теломер-терминальных участков хромосом.
6. Способность продуцировать ангиогенные факторы, стимулирующие неоангиогенез в опухоли, обеспечивающий удовлетворение повышенных потребностей быстропролиферирующих клеток в кислороде и трофических субстратах.
7. Способность продуцировать гистолитические ферменты, обеспечивающие возможность инвазивного роста и метастатического распространения, а также к продукции иммуносупрессивных субстанций, обеспечивающих резистентность к факторам иммунной системы.
8. Способность индуцировать перестройку стромальных компонентов, создающую более благоприятные условия для развития и эволюции клона опухолевых клеток.

генных сигналов являются "факторы роста" (ФР) и некоторые гормоны.

При отсутствии внешних митогенных сигналов клетка выходит из клеточного цикла и может оставаться в этом состоянии неопределенно долго. Именно благодаря подверженности внешней регуляции, клетки являются лишь относительно самостоятельными и "ведут" себя как часть организма, подчиненная его регулирующим системам.

Молекулы ФР и гормонов действуют на клетку только через ее мембранные рецепторы - специализированные белковые структуры, наличие которых на поверхности клеток делает их чувствительными к воздействию ФР и гормонов.

Рецепторы воспринимают и преобразовывают эти сигналы в митогенные импульсы, передающиеся к ядру клетки. Достигнув ядра, эти импульсы вызывают функциональную активацию тех генов, которые осуществляют внутреннюю регуляцию деления клетки.

При этом, первоначально стимулируется активность генов, кодирующих особые функционально активные белки - "факторы транскрипции", под действием которых активируются гены, непосредственно отвечающие за "включение" митоза. Важнейшие этапы этого процесса на примере ФР и их рецепторов схематически представлены на рисунке.

Представленный на этой схеме процесс демонстрирует механизм, посредством которого внутренняя (генетическая) регуляция клеточного деления "подчинена" его внешней регуляции.

Очевидно, что в основе этого механизма лежат 2 свойства рецепторов ФР и гормонов: 1) способность воспринимать внешние митогенные сигналы путем специфического связывания с ФР и гормонами и 2) способность преобразовывать приносимые ими сигналы в метаболические митогенные импульсы и передавать их к ядру. Этот факт позволяет считать, что именно рецепторы опосредует связь между внешней и внутренней регуляцией клеточного деления.

Именно поэтому степень "чувствительности" клеток к внешним регуляторным воздействиям прямо определяется числом таких рецепторов на поверхности их наружных мембран. Поэтому утрата клеткой этих рецепторов приводит к утрате ею и "чувствительности" к внешним митогенным сигналам и, напротив, увеличение концентрации их белков на цитомембране может привести к патологическому увеличению такой "чувствительности".

В основе способности рецепторов трансформировать внешние митогенные сигналы в направляемые к ядру "химические" импульсы лежит фосфорилирование внутриклеточного домена рецепторов (перенос на него фосфатных групп с молекулы АТФ). В итоге этот домен обретает ферментативную (протеинкиназную) активность и способность фосфорилировать белки. Этот процесс некоторые авторы условно именуют "зарождением" в рецепторе митогенного импульса.

Внутриклеточная "передача" этого импульса - многоэтапный процесс, в основе которого лежит эстафетный перенос энергетически насыщенных фосфатных групп сначала с внутриклеточного домена рецептора на молекулы цитоплазматического белка, а затем с этих молекул на молекулы других белков и т.д.

Иными словами, "зародившийся" в рецепторе митогенный импульс в виде каскада реакций фосфорилирования, по своеобразной эстафете, с помощью особых белков-трансмисмиттеров, последовательно приобретающих энзиматическую активность, от рецептора передается через цитоплазму и в конце достигает ядра. "Цепь" последовательно фосфорилируемых цитоплазматических белков формируют своеобразный центростремительный путь внутриклеточной митогенной сигнализации.

К настоящему времени идентифицировано несколько таких путей сигнализации, каждый из которых связан, преимущественно, с определенными генами и семействами белков-трансмисмиттеров. В то же время,

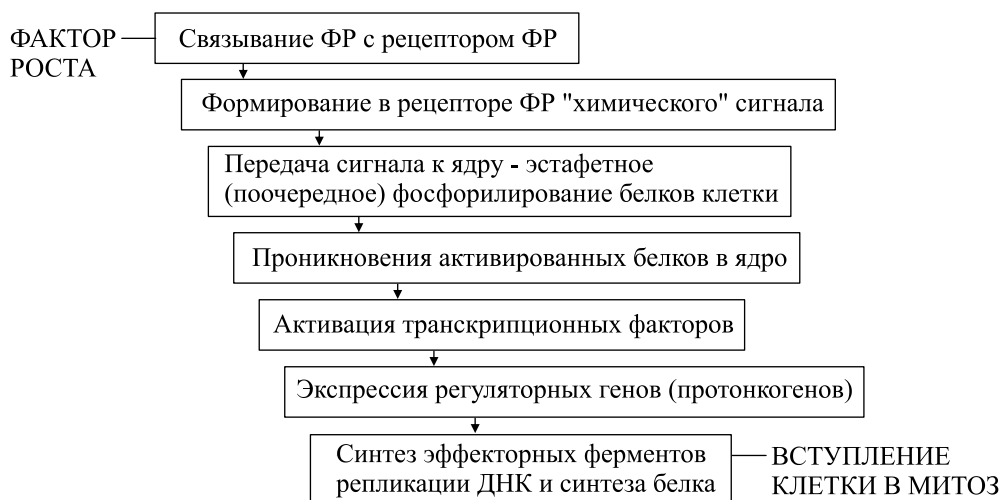


Рисунок. Этапы внутриклеточной передачи митогенных сигналов, приносимых факторами роста и активирующих протоонкогены

одни и те же гены и продукты их экспрессии могут участвовать в формировании разных путей внутриклеточной сигнализации.

Заметим, что приведенная выше схема отражает общую последовательность процессов, которые происходят при функционировании любого из этих путей внутриклеточной сигнализации.

Завершая рассмотрение принципов регуляции клеточного деления, надо отметить 2 существенных обстоятельства. Во-первых, на всех этапах внутриклеточной передачи митогенного сигнала активность осуществляющих фосфорилирование белков протеинкиназ уравнивается активностью противодействующих им фосфатаз, отвечающих за процесс дефосфорилирования белков. И, во-вторых, блокирование любого из этапов передачи митогенного сигнала может привести к нарушению регуляции пролиферации в виде ее замедления или даже полной остановки и, напротив, активация любого из звеньев этой цепи может привести к ускорению и стимуляции пролиферации.

**МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ АВТОНОМИИ ПРОЛИФЕРАЦИИ.** В отличие от нормальных клеток, ТК могут побуждаться к делению не только воздействием ФР и гормонов, но и своими собственными (внутренними) стимулами. Именно это приводит к тому, что ТК, обретая независимость от влияния ФР и гормонов и, соответственно, автономию, утрачивают статус структурно-функциональной единицы ткани, органа и всего организма.

Как уже отмечалось, способность ТК самостоятельно стимулировать собственную пролиферацию является прямым средством появления в них высокой концентрации ПОБ или/и резкого снижения в них (вплоть до исчезновения) содержания белков-супрессоров.

Теоретически автономность пролиферации ТК от ФР и гормонов может сформироваться в 5 основных ситуациях, связанных с теми функциями, которые выполняют ПОБ. Такая возможность может реализоваться при выполнении ими хотя бы одной из приведенных ниже функций.

1. ПОБ могут играть роль самих ФР или иметь с ними функциональную аналогию. В этом случае, перманентно продуцируя такие белки клетка сама, с помощью аутокринного механизма, стимулирует свое деление и становится полностью независимой от внешних митогенных сигналов, приносимых извне ФР или гормонами.

2. ПОБ могут входить в состав рецепторов ФР и/или гормонов или же являться их видоизменными, но функционально активными аналогами. В этом случае их интенсивное образование в клетке приведет к повышению содержания таких рецепторов на поверхности клеток, что повысит их чувствительность к действию на них соответствующих ФР и гормонов, даже в отсутствие их повышенной концентрации во внеклеточном пространстве. Более того, в такой ситуации рецепторы могут спонтанно становиться источником митогенных сигналов даже при отсутствии их

внешних носителей.

3. ПОБ могут выполнять функцию белков-трансммиттеров, обеспечивающих внутриклеточную передачу митогенных сигналов от мембранных рецепторов к ядру. Их постоянное присутствие в цитоплазме приведет к "хроническому" поступлению из цитоплазмы в ядро "ложных" митогенных импульсов и имитирует перманентную импульсацию от внешнего "фантомного" источника.

При этом, чем выше уровень экспрессии трансмиттеров, тем больше "мощность" потока митогенных сигналов, поступающих к ядру. Эти имитационные импульсы будут передаваться с соответствующего уровня, по эстафете, по механизму "downstream" (вниз по течению) к ядру и, главное, независимо от функционального состояния "вышестоящих структур", т.е. рецепторов ФР.

Подобная перманентная передача ложных митогенных сигналов приводит к тому, что ядерные структуры, отвечающие за позитивный контроль митоза, будут постоянно оставаться в "возбужденном" состоянии. Такое самоподдерживающееся возбуждение, в итоге, выведет клетку из-под регуляторного влияния организма.

4. ПОБ могут играть роль факторов транскрипции - ядерных белков, способных, связываясь с ДНК в области регуляторных генов, активизировать их транскрипцию. Концентрация этих факторов в ядрах нормальных клеток вне периода действия ФР исчезающе мала, а воздействие на клетку ФР или гормонов резко усиливает образование этих факторов.

Поэтому ПОБ, выступая в роли факторов транскрипции, могут воздействовать на указанные гены и инициировать развитие тех метаболических процессов, которые приводят к началу митоза - в этом случае пролиферация будет происходить безо всякого поступающего извне митогенного сигнала.

5. ПОБ способны блокировать действие естественных ингибиторов передачи митогенных сигналов (типа бета-интерферона, фосфолипазы и др.), тормозящих вступление клетки в митоз. Очевидно, что такое действие также может привести клетку к самостимуляции или же усилить действие ПОБ, реализуемое посредством уже перечисленных выше механизмов.

Учитывая, что ПОБ в разных ролях участвуют в формировании нескольких разных путей внутриклеточной сигнализации, а продукты экспрессии некоторых из них обеспечивают сопряжение и "перекрещивание" различных сигнальных путей, изменение их функций в процессе НТК может затронуть разные уровни разных сигнальных путей.

Очевидно, что все механизмы формирования автономии пролиферации ТК, так или иначе, связаны с процессом внутриклеточной передачи митогенных сигналов и со спонтанной "сверхактивацией" одного или нескольких звеньев в цепи передачи таких сигналов - с этих звеньев в ядро поступают имитационные сигналы, побуждающие клетку к ускоренной пролиферации.

Иными словами, все эти механизмы, в итоге,

обеспечивают развитие постоянного митогенного "самовозбуждения" клетки, приводящего к их независимости от регуляторных сигналов организма и ее нерегулируемому размножению.

#### МЕХАНИЗМЫ ИММОРТАЛИЗАЦИИ КЛЕТОК.

Для образования из одной ТК-родоначальницы сначала самой ЗО, а затем и ее метастазов, требуется многократное повторение митотических циклов. Однако число митозов, которое может претерпеть любая нормальная клетка ограничено (его именуют "барьером" Хейфлика) из-за такого генетически детерминированного феномена, как "репликативное старение".

В основе этого феномена лежит инактивация или резкое снижение активности особого фермента - теломеразы, обеспечивающей сохранение терминальных участков хромосом, называемых теломерами - в итоге происходит прогрессивное укорочение теломер, по мере которого снижается и репликативный потенциал клеток. Последнее же ведет к тому, что претерпев число делений, соответствующее "барьеру" Хейфлика клетка перестает делиться и погибает. В силу этого фенотип нормальных клеток, обозначают как mortal phenotype, т.е. "погибающий" фенотип.

В репликативном старении выделяют 2 фазы: "ранний кризис", который связан с утратой клетками способности делиться и "генетическая катастрофа", обусловленная полной дисфункцией теломер и слипанием хромосом, приводящим клетку к гибели.

В отличие от нормальных клеток, в ТК и клетках большинства ЗО теломераза сохраняет активность - благодаря этому происходит отмена ограничения на число делений и такие клетки обретают способность преодолевать "барьер" Хейфлика и не подвергаются репликативному старению. Данный феномен получил название "иммортализации" (обретение бессмертия), а иммортализованные клетки обретают так называемый immortal phenotype.

На прямую связь иммортализации с восстановлением активности теломеразы указывают данные о том, что репликативный потенциал нормальных клеток значительно возрастает при: 1) стимуляции активности гена TERT, кодирующего энзиматически активную субъединицу теломеразы и 2) трансдукционное введение в геном клетки вирусных онкогенов (к примеру, онкогена E6 вируса папилломы человека), способных активировать экспрессию этого гена.

Установлено, что активность теломеразы контролируется онкобелком тус, повышающим интенсивность транскрипции гена TERT и потому активация протоонкогена MYC ведет к повышению экспрессии гена TERT. Высказано мнение о том, что иммортализация, сопровождающая трансформацию клеток обусловлена именно активацией протоонкогена MYC, которая влечет за собой повышение экспрессии гена TERT.

В то же время, сегодня известно, что для иммортализации клеток одной только активации механизмов, препятствующих укорочению теломер, недостаточно - она становится возможной лишь в случае дополнительной и, как правило, предшествующей инак-

тивации функции определенных генов-супрессоров, причем, для разных типов клеток требуется, по-видимому, инактивация разных генов-супрессоров - p16, p19, p21, p53 и др. Обычно инактивация этих генов приводит к ускорению "раннего кризиса", хотя она может отмечаться и накануне "генетической катастрофы".

**НАРУШЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК.** Эти нарушения - весьма характерная особенность ТК и особенно ОК. Наиболее ярко она проявляется при гемобластозах, клеточную основу которых формируют клоны клеток, как бы "застывших" на той или иной стадии созревания.

Считается, незрелость лейкозных клеток не результат дедифференцировки претерпевших трансформацию зрелых клеток - она отражает их происхождение из незрелых клеток, в которых натупил блок дифференцировки. Есть данные, указывающие на способность ряда ПОБ прямо тормозить дифференцировку клеток.

Действие ПОБ на дифференцировку можно было бы связать с изменениями регуляции пролиферации. Однако вызываемые ими эффекты не столь однозначны и сильно зависят от тканевой принадлежности клеток. Кроме того, их действие на дифференцировку не исчерпываются их влиянием на пролиферацию - возможно, что эти эффекты обусловлены воздействием ПОБ на гены, детерминирующие коммитирование и дальнейшее созревание клеток.

Если экспрессия ПОГ способна блокировать процессы дифференцировки, то активация ГС, наоборот, может индуцировать дифференцировку и созревание клеток. Этот эффект вероятно связан с их способностью останавливать клеточный цикл, что является необходимым условием для созревания многих типов клеток.

Надо также отметить, что блокирование дифференцировки отнюдь не обязательное условие для опухолевого роста, даже в случае лейкозов. Сохранение способности к дифференцировке наблюдается и во многих солидных ЗО, причем в отличие от лейкозов созревание клеток не препятствует приобретению ими опухолевого фенотипа. Заметим, что происхождение из незрелых клеток не противоречит представлению о том, что ОК в ходе прогрессии могут претерпевать определенную дедифференцировку, утрачивая в первую очередь те дифференцировочные маркеры (в том числе, рецепторы цитокинов, ФР и гормонов), отсутствие которых придает клеткам селективные преимущества перед дифференцированными клетками.

Кроме того, полной потери признаков тканевой принадлежности в ЗО практически никогда не наблюдается, что может объясняться тканеспецифичным характером экспрессии некоторых из ПОГ или других генов, функционирование которых необходимо для поддержания клеток в трансформированном состоянии.

**ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ КЛЕТОК.** Ярким отличительным свойством ТК считается "асоциальность" их поведения, выражающаяся в форме нарушений нормальных морфогенетических реакций: 1) потери контактного торможения

размножения, 2) приобретения способности к пролиферации независимо от прикрепления к субстрату "подложке" (anchorage independence) и изменениями характера адгезионных взаимодействий и 3) изменения формы и подвижности клеток и т.д.

Именно эти нарушения вместе с некоторыми другими свойствами, в частности способностью секретировать протеолитические ферменты и ангиогенные факторы, определяют инвазивный характер роста (проникновение в окружающие здоровые ткани), а впоследствии и метастазирование (образование вторичных очагов опухолевого роста).

Первостепенную роль в возникновении указанных выше нарушений морфогенетических реакций играют изменения функции ПОГ и/или ГС.

Присущее нормальным клеткам контактное торможение размножения (прекращение пролиферации при установлении контактов с окружающими клетками) связывают в первую очередь с повышением экспрессии ГС p16 и p27, что обуславливает недофосфорилирование pRb и блокирование входа клетки в S-фазу.

Хотя пути сигнализации от цитомембраны к ингибиторам циклинзависимых киназ ясны не до конца, известно, что повышение в эпителиоцитах экспрессии E-кадгерина, вызванное трансдукцией его гена, ведет к накоплению белка p27 и остановке митоза. В этих клетках вероятно есть еще один путь блокирования клеточного цикла в ответ на установление межклеточных контактов - образование эпителиального пласта вызывает накопление p53, тогда как мутации E-кадгерина и/или разобщение межклеточных контактов, наоборот, вызывают дестабилизацию гена p53 и, как следствие, прекращение ингибирующего воздействия белка p21 на комплексы циклин - Cdk. Это позволяет полагать, что онкогенный потенциал мутаций E-кадгерина, ответственных за развитие наследственных форм рака желудка и многих других ЗО, по крайней мере, частично обусловлен изменениями регуляции клеточного цикла, апоптоза и контроля генетической стабильности.

Наряду с инактивацией ряда ГС, вызванной мутациями или связыванием с вирусными онкобелками, к потере контактного торможения пролиферации может приводить и гиперэкспрессия ПОГ, модифицирующих активность сигнального пути Cdk-pRb-E2F. Так, она может быть вызвана повышением экспрессии ПОГ Мус (вызывающего деградацию p27 и трансактивацию Cdc25a) или активацией ПОГ Ras (индуцирующего деградацию p27 и повышение экспрессии циклина D1).

Важным условием пролиферации большинства нормальных клеток является их прикрепленность к внеклеточному матриксу. В основе этого явления лежат два основных фактора: 1) неспособность ростовых факторов активировать в неприсоединенных клетках комплексы циклин E-Cdk2, ответственные за вход в S-фазу и 2) индукция апоптоза во многих типах клеток при отсутствии адгезионных взаимодействий (этот тип апоптоза имеет название "аноикс").

И подавление пролиферации, и индукция апоптоза в неприсоединенных клетках могут быть связаны с

активацией гена p53, вызываемой отсоединением клеток от субстрата и отсутствием сигналов от рецепторов интегринов. За подавление входа клетки в S-фазу кроме активации сигнального пути p53-p21, по всей видимости, ответственна и аккумуляция p27, также закономерно наблюдающаяся при отсутствии контактов клеток с матриксом.

Однако помимо запуска механизмов негативного контроля пролиферации (блокирование входа в S-фазу и индукция апоптоза) в ответ на открепление клеток от матрикса существуют и независимые механизмы позитивной регуляции пролиферации, инициируемые связыванием интегринов с белками внеклеточного матрикса и последующей активацией нерцепторной тирозинкиназы FAK (focal adhesion Kinase) - ключевого участника передачи сигналов от интегриновых рецепторов, физически взаимодействующего с цитоплазматическим доменом b-субъединицы интегринина).

Если исходить из факта существования нескольких механизмов, определяющих зависимость жизнеспособности и/или размножения клеток от их связывания с матриксом, становится понятным, что для возникновения характерной для ОК независимости от адгезионных взаимодействий необходимо, по-видимому, несколько событий, которые, с одной стороны, позволяли бы преодолевать супрессорные эффекты ГС (их мутации и/или делеции) или активирующие эффекты ПОГ (гиперэкспрессия, амплификация), а с другой, - обходить прерывание митогенного сигнала на уровне MEK1 киназы и блокировать аноикс по одному из сигнальных путей.

Изменение формы - характерное свойство ТК и особенно ОК, в основе которого лежат связанные между собой изменения цитоскелета, адгезионных взаимодействий клеток друг с другом и с внеклеточным матриксом. Они выражаются в нарушении формирования фокальных контактов и в ухудшении прикрепления клеток к матриксу, дезорганизации системы активных микрофиламентов.

Усиление подвижности ТК и формирование у них "локомоторного" фенотипа является следствием описанных выше изменений характера адгезионных взаимодействий и приводит к изменениям активности псевдоподий и характера перемещения клеток - они напоминают изменения, возникающие в нормальных клетках при действии митогенных (стимулирующих передвижение клеток) цитокинов и в комплексе именуются "локомоторным фенотипом", присущим большинству ТК и ОК.

Клетки с таким фенотипом часто одновременно обретают и способность секретировать и выделять в межклеточное пространство протеолитические ферменты, способствующие деградации биоструктур базальных мембран и межклеточного матрикса. Кроме того, на их поверхности происходит перераспределение специфических молекул адгезии: исчезают молекулы адгезии, направленные на гомологичные связи, появляются молекулы адгезии, способствующие связыванию гетерологичных клеток. И именно это изменение позволяет таким клеткам покидать участки тка-

ни, где они сформировались и перемещаться в толщу сопредельных тканей иного гистогенеза. Поэтому они дают потомство, способное быстро расселяться за пределами базальных мембран.

Молекулярные механизмы, определяющие возникновение локомоторного фенотипа, как в нормальных клетках при мотогенных стимулах, так и у ТК и ОК, пока далеки от ясности, хотя некоторые ключевые узлы в пересекающихся цепях передачи сигналов, ответственных за возникновение этих изменений уже выявлены. Внеклеточными носителями таких сигналов могут быть многие цитокины, являющиеся одновременно и митогенами, и мотогенами.

Считается, что главенствующую роль в морфологической трансформации и приобретении клетками ЗО локомоторного фенотипа играют, очевидно, ПОГ, изменения активности которых приводят к активации белков нескольких семейств, каждое из которых отвечает за отдельный путь внутриклеточной сигнализации.

Другими словами, для того, чтобы клетка трансформировалась и обрела, так называемый "полностью трансформированный" фенотип необходимо нарушение более, чем одного пути регуляции клеточного цикла. По-видимому, лишь совокупность обусловленных ими изменений в регуляции активности псевдоподий, сборки/разборки цитоскелета и фокальных контактов при одновременном изменении активности большого набора транскрипционных факторов обеспечивает в конце концов обретение клетками такого фенотипа.

Поэтому очевидно, что для возникновения характерных для ТК изменений морфогенетических реакций требуется несколько генетических событий (мутаций), затрагивающих и ГС, и ПОГ.

Отметим, что сегодня известно, что подавляющее большинство известных ПОГ и ГС являются компонентами нескольких общих сигнальных путей, контролирующих клеточный цикл, апоптоз, целостность генома, морфогенетические реакции и дифференцировку клеток. Очевидно, что изменения именно в этих сигнальных путях в конце концов и приводят к ТК со всем набором характерных для них фенотипических свойств и особенностей.

Следует также заметить, что чрезвычайная поливариантность развития НФТ и генетическая уникальность каждой ЗО являются интегративным результатом наложенной на многокомпонентную генетическую программу онтогенеза клетки череды "чисто" стохастических событий, во многом, случайно происходящих в геноме и придающих селективное преимущество быстро пролиферирующим клеткам с измененным геномом и, соответственно, фенотипом.

В заключение надо подчеркнуть, что если появление ТК является прямым следствием экспрессии измененного генома клеток, то постепенное "превращение" ТК в ОК лишь частично связано с изменениями в геноме (главным образом, с нарастающей генетической нестабильностью), а является результатом, в основном, действия на них эпигенетических факторов и, в первую очередь, факторов организма, обеспечиваю-

щих его противоопухолевую защиту [12].

В частности, ускоренная пролиферация ТК ведет, с одной стороны, к прогрессирующему нарушению тканевого гомеостаза и структуры тканей, в которых они размножаются, а с другой стороны, к усилению генетической гетерогенности и фенотипического разнообразия этих клеток.

На этом фоне происходит естественный отбор тех ТК, которые обладают наибольшей жизнеспособностью и резистентностью к действию защитных факторов организма. Выжившие в этих условиях ТК отличаются агрессивным характером размножения и наличием свойств, обеспечивающих им возможность преумножения своего потомства, его сохранения и расселения по всему организму. Именно такие клетки могут считаться ОК - именно они дают начало опухолям, способным к инвазивному росту и метастазированию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К. Современные аспекты изучения онкологических заболеваний - на пути раскрытия молекулярных механизмов. - Азерб. Ж. онкологии, 2009, N.1, с.3-8; 2. Аничков Н.М., Кветной И.М., Коновалов С.С. Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты). СПб.-М.: Прайм-Еврознак/ Олма-ПРЕСС, 2004; 3. Введение в молекулярную медицину. Под ред. М.А.Пальцева. М.: Медицина, 2004; 4. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2007; 5. Канцерогенез. Под ред. Д.Г.Заридзе. М.: Научный мир, 2000; 6. Мамедов М.К. Об эволюции представлений об этиологии злокачественных опухолей. - Азерб.Ж.онкологии, 2000, N.1-2, с.94-104; 7. Мамедов М.К. О современных взглядах на молекулярно-генетические и молекулярно-клеточные механизмы канцерогенеза. - Азерб. Ж.онкологии, 2001, N.1, с.58-69; 8. Мамедов М.К. Современные представления о сущности опухолей и особенностях опухолевого роста. - Азерб. Ж. онкологии, 2002, N.1, с.134-144; 9. Мамедов М.К. Канцерогенез: разные механизмы, но один результат. - Азерб. Ж. онкологии, 2006, N.1, с.140-150; 10. Мамедов М.К. О роли протоонкогенов, онкогенов и генов-супрессоров в регуляции жизнедеятельности клетки и в процессе канцерогенеза и развития злокачественных опухолей. - Азерб. Ж. онкологии, 2007, N.1, с.90-99; 11. Мамедов М.К. Апоптоз: роль в обеспечении гомеостаза и значение в патологии. - Азерб. Ж. онкологии, 2007, N.2, с.135-145. 12. Мамедов М.К. Воздействие на неопластический процесс: сорокалетний путь от гипотезы до реализации в клинической онкологии - Биомедицина, 2010, N.2, с.34-36; 13. Мамедов М.К. Репликативное старение клеток: итоги полувекового изучения. - Биомедицина, 2010, N.3, с.34-38; 14. Мамедов М.К. Злокачественные опухоли как болезни генетической нестабильности. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2010, N.5, с.9-18; 15. Копнин Б.П. Молекулярные механизмы канцерогенеза. - В кн.: Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И.Давыдова. М.:ООО РЛС-2004, 2004; с.34-59; 16. Cancer. Principles and Practice of oncology. Eds. V. deVita, S.Hellman, S.Rosenberg. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001, v.1,2; 17. Hanahan D., Weinberg R. The hallmarks of cancer. - Cell, 2000, v.100, p.57-70; 18. King R. Cancer biology. N.Y.: Longman, 1996; 19. The genetic basis of human cancer. Eds B.Vogelstein, K. Kinzler. N.Y.: McGraw-Hill Co., 2008; 20. Waxman J., Sikora K. Molecular biology of cancer. Oxford: Blackwell Sci. Publ., 1999.

## SUMMARY

**Neoplastic cell transformation as consequence of expression of changed genome  
M.Mamedov**

*The review is dedicated to different changes of genome, which leads to neoplastic transformation of cells.*

Поступила 10.08.2010



## Показатели врожденного иммунитета у лиц с субклинической репликативной и нерепликативной цитомегаловирусной инфекцией

А.А.Гулиева, А.А.Кадырова, М.К.Мамедов

Азербайджанский институт усовершенствования врачей им.А.Алиева,  
Республиканский центр по борьбе со СПИД, Национальный центр онкологии, г.Баку

Инфекция, вызванная вирусом цитомегалии (ЦМВ) распространена во всем мире, однако, интенсивность циркуляции ЦМВ среди здорового населения меняется от региона к региону и, в немалой степени, зависит от социально-экономических условий жизни. Так, показатель серопозитивности в отношении ЦМВ, определяемый по средней частоте выявления антител к ЦМВ (anti-CMV) у здоровых лиц, колеблется от 50-60% в экономически развитых странах до 90-100% в некоторых развивающихся странах Азии и Африки [2, 12].

Важнейшими эпидемиологическими особенностями ЦМВ-инфекции, считаются: 1) множественность возможных путей передачи вируса; 2) необычайно высокий удельный вес латентных форм ее течения и 3) способность вызывать клинически манифестные заболевания, как правило, лишь у "иммунокомпрометированных" лиц, т.е. лиц с врожденными дефектами иммунитета или с приобретенной иммунологической недостаточностью [4, 14].

Абсолютное преобладание субклинических форм течения над клинически манифестными формами обусловлено тем, что первичное инфицирование этим вирусом лиц с полноценно функционирующей иммунной системой не приводит к развитию клинически манифестных форм - сразу после инфицирования происходит формирование латентно-персистирующей инфекции, не сопровождающейся какими-либо клиническими проявлениями - в итоге развивается сохраняющаяся на протяжении всей жизни субклиническая инфекция [16].

В то же время, первичное инфицирование иммунокомпрометированных лиц и, в первую очередь, детей с первичной или вторичной иммунологической недостаточностью, ведет к развитию широкого спектра, порой достаточно тяжело протекающих заболеваний [2, 17].

Эти же заболевания могут развиваться у лиц с субклинической ЦМВ-инфекцией, если у них происходит любое продолжительное ослабление функций иммунной системы - клинически манифестная ЦМВ-инфекция является своеобразным биологическим маркером иммунокомпрометации [4]. Развитие таких заболева-

ний является прямым следствием реактивации, на фоне иммунодефицита, латентно персистирующего в организме ЦМВ [3, 10].

Именно поэтому ЦМВ-инфекция формально может быть отнесена к числу, так называемых, оппортунистических инфекций, клинически манифестирующихся только при наличии у пациентов иммунодефицита той или иной этиологии. В силу этой особенности, ЦМВ-инфекция является одной из самых частых вторичных инфекций, регистрируемых у больных СПИД'ом, а ее клинически манифестные формы с высокой частотой регистрируются у отстающих в развитии новорожденных детей, а также у реципиентов пересаженных тканей и органов, получающих иммуносупрессивную терапию и пациентов с онкогематологическими заболеваниями, подвергающихся высокодозной цитостатической химиотерапии [4, 15].

Необходимо особо подчеркнуть, что ЦМВ не только проявляет свою активность и репродуцируется только в условиях иммунодефицита, но и сам обладает иммунодепрессивными свойствами, а ЦМВ-инфекция, сама по себе, способна индуцировать развитие вторичного вирус-индуцированного иммунодефицита.

Иными словами, взаимосвязь ЦМВ-инфекции и иммунологической недостаточности носит взаимно обусловленный характер. Если развитие клинической манифестации ЦМВ-инфекции является результатом реактивации латентно персистирующего в организме ЦМВ в условиях иммунодепрессии, то последняя не только обуславливает этот процесс, но и повышает чувствительность организма к первичному заражению этим вирусом [9, 16].

Проникший в кровь ЦМВ репродуцируется не только в эпителиоцитах (в этих клетках происходит их цитомегалический метаморфоз), но и в макрофагах и в Т- т даже В-лимфоцитах или персистирует в лимфоидных органах, где он не только хорошо защищен от воздействия циркулирующих противовирусных антител, но и способен к дальнейшей репродукции [11, 13].

Инфицируя клетки моноцитарно-макрофагальной системы, он может вызывать в них abortивную

инфекцию, сопровождающуюся экспрессией вирусных антигенов раннего типа и последующей блокадой поздних стадий репродукции вируса. С другой стороны,

продолжительная персистенция ЦМВ в этих клетках может приводить к дисфункции последних. В экспериментах *in vitro* даже на фоне abortивной инфекции обнаружена депрессия фагоцитарно-метаболической и бактерицидной активности макрофагов и, частично, нейтрофилов [16]. Длительная персистенция в иммунocyтах может приводить и к ряду других нарушений их функций.

И, наконец, ЦМВ обладает способностью оказывать на иммунocyты модифицирующее действие, способное приводить к развитию в организме комплекса иммунопатологических процессов, синергидных по отношению к прямой иммунодепрессивной активности вируса. Это позволяет предположить: что ЦМВ-инфекция может иметь отношение к этиопатогенезу некоторых аутоиммунных заболеваний и, в том числе, к системным заболеваниям, протекающим с дезорганизацией соединительной ткани [1].

Учитывая широкое распространение ЦМВ-инфекции, мы поставили перед собой задачу исследовать способность этой инфекции при субклиническом течении у взрослых и внешне здоровых лиц воздействовать на важнейшие клеточные и гуморальные факторы врожденного иммунитета (ВИМ), являющегося важнейшей конституциональной составляющей иммунологической резистентности и основным механизмом поддержания структурного гомеостаза на клеточном уровне [5, 6, 8].

Лица с субклинической ЦМВ-инфекцией были выявлены в процессе первичного скрининга на наличие в крови суммарных антител к ЦМВ (anti-CMV), осуществленного в Национальном центре онкологии среди 1034 безвозмездных доноров крови и в лаборатории медицинского центра YeniMed среди 278 здоровых взрослых лиц, проходивших профилактическое медицинское обследование, включавшее лабораторный анализ крови. Такое обследование включало тестирование сывороток крови этих лиц с помощью твердофазного иммуноферментного метода.

Далее, все сыворотки, содержащие anti-CMV были повторно исследованы в разведении 1:1000 и на наличие в них anti-CMV, относящихся к иммуноглобулинам М (IgM). Оказалось, что anti-CMV в титре 1000 содержались в 66 (5,0%) сыворотках, а IgM-anti-CMV - в 31 (2,1%) сыворотке, причем последние были вы-

явлены лишь среди сывороток с титром anti-CMV, равном 1000.

Полагая, что присутствие в крови специфических антител в более высоком титре отражает более высокую активность инфекционного процесса, мы иммунологически обследовали образцы крови, полученные у 66 лиц, из числа тех, у которых титр anti-CMV был равен 1000. При этом, этих лиц мы условно разделили на две группы.

Первую из них составили 30 человека, у которых были выявлены IgM-anti-CMV - поскольку указанные антитела считаются серологическим маркером активной репродукции вируса, субклиническую ЦМВ-инфекцию у этих людей считали "репликативной". Необходимо отметить, что при исследовании этих сывороток с помощью полимеразной цепной реакции, в 29 из них была выявлена ДНК ЦМВ.

Вторая группа была представлена 30 лицами, в крови которых выявить IgM-anti-CMV не удалось - поэтому выявленную у них инфекцию считали "непрепликативной".

Оценку состояния ВИМ осуществляли с помощью комплекса лабораторных методов, аттестованных нами и рекомендованных Министерством здравоохранения для использования в профилактических наблюдениях и клинико-экспериментальных исследованиях [7]. В их числе были использованы: 1) НСТ-тест - для оценки фагоцитарно-метаболической активности нейтрофилов; последнюю выражали в процентах НСТ-позитивных нейтрофилов (НСТ+Н) в крови; 2) метод визуально-микроскопического определения процентного содержания в крови естественных киллерных клеток (ЕКК), идентифицируемых в мазках крови окрашенных по Романовскому-Гимзе как "большие гранулодержащие лимфоциты"; их процент в крови рассчитывали исходя из общего числа лимфоцитов; 3) цитотоксический тест с нерадиометрическим (биохимическим) учетом результатов - для оценки цитотоксической активности (ЦА) ЕКК в отношении аллогенных клеток; 3) иммуноферментный метод на основе соответствующих коммерческих наборов реагентов - для определения концентрации в сыворотке крови альфа-интерферона (ИФН).

Результаты проведенного нами иммунологического исследования крови лиц с субклинической ЦМВ-инфекцией были сравнены с аналогичными результатами ранее проведенного нами исследования крови групп здоровых жителей г.Баку. Все эти результаты представлены в таблице.

**Таблица. Показатели ВИМ у лиц с субклинической ЦМВ-инфекцией (ЦМВИ) и у группы здоровых лиц, жителей г.Баку**

Показатели ВИМ и единицы их изменения	У лиц с репликативной ЦМВИ (n=22)	У лиц с нерепликативной ЦМВИ (n=30)	У группы здоровых лиц [6]
НСТ+Н в крови (%)	9,9 ± 1,5	11,0 ± 1,3	10,7 ± 0,9
ЕКК в крови (%)	18,0 ± 3,2	19,9 ± 2,4	20,6 ± 1,1
Индекс ЦА ЕКК (%)	22,8 ± 3,1	26,2 ± 3,1	28,0 ± 2,3
ИФН (пг/мл)	27,9 ± 4,2	42,5 ± 6,4	37,2 ± 5,3

средняя ошибка рассчитана для интервала  $p < 0,05$

Из таблицы видно, что определенные нами показатели ВИМ у лиц с нерепликативной ЦМВ-инфекцией практически не отличались от аналогичных показателей у здоровых лиц из контрольной группы.

В то же время эти же показатели у лиц с репликативной ЦМВ-инфекцией имели определенные отличия от таковых у здоровых лиц.

Так, в частности, индекс цитотоксической активности ЕКК, а также уровень ИФН в сыворотках крови у лиц с репликативной ЦМВ-инфекцией оказались ниже аналогичных показателей у лиц в контрольной группе. Вместе с тем, различие между этими показателями носило статистически устойчивый характер лишь в интервале  $p < 0,1$ , что позволяло говорить лишь о тенденции этих показателей к снижению. При этом, процентное содержание в крови НСТ-позитивных нейтрофилов и ЕКК у лиц с репликативной ЦМВ-инфекцией и у здоровых лиц из контрольной группы не имели статистически устойчивого отличия даже в интервале  $p < 0,1$ .

Таким образом, результаты проведенного нами исследования показали, что если нерепликативная ЦМВ-инфекция не сопровождалась ощутимым изменением показателей ВИМ, то на фоне репликативной инфекции происходило умеренное снижение некоторых из этих показателей. Это позволяло полагать, что субклиническая репликативная ЦМВ-инфекция в принципе может выступать в качестве фактора, способного индуцировать депрессию ВИМ.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Абасов Э.Ш., Курбанова С.А., Мамедов М.К. Антитела к вирусу цитомегалии у больных ревматоидным артритом. - *Здоровье* (Баку), 2008, N.3, с.70-74; 2. Баринский И.Ф. Герпесвирусные инфекции - иммунодефицитные заболевания XXI века. - *Аллергология и иммунология*, 2004, N.1, с. 202-203; 3. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И., Митин Ю.А. Болезни иммунной системы. Элиста: АПП Джангар, 2005, 166-263; 4. Кадырова А.А., Мамедов М.К. О проблеме вторичных инфекций у ВИЧ-инфицированных лиц. - *Биомедицина*, 2008, N.1, с.3-7; 5. Кадырова А.А., Мамедов М.К. Неспецифическая иммунологически обусловленная резистентность или врожденный иммунитет? - *Современные достижения азербайджанской медицины*, 2010, N.3, с.8-18; 6. Кадырова А.А., Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Гулиева А.А. Показатели врожденного иммунитета у здоровых взрослых жителей г.Баку. - *Современные достижения азербайджанской медицины*, 2010, N.4, с.3-6; 7. Комплекс лабораторных методов оценки состояния неспецифической иммунологической резис-

тентности для использования в профилактических наблюдениях и клинико-экспериментальных исследованиях / М.К.Мамедов, С.Р.Гиясбейли, А.А.Кадырова и др. Методические рекомендации. Баку, 2005, 17 с.; 8. Мамедов М.К. Врожденный иммунитет: современная концепция - *Биомедицина*, 2010, N.2, с.3-9; 9. Мамедов М.К., Мамедова Т.К., Гаибов Н.Т., Михайлов М.И. Серологические маркеры инфекции, обусловленной вирусом цитомегалии у безвозмездных доноров крови и некоторых категорий стационарных больных. - *Азерб. мед. Ж.*, 1992, N.11-12, с.30-32; 10. Мамедова Т.К., Хасиева Д.Т., Мамедова С.М., Мамедов М.К. Результаты серологического обследования онкологических больных на маркеры инфицирования вирусами семейства герпеса. - *Азерб. Ж. онкологии*, 2005, N.2, с.118-119; 11. *Медицинская вирусология*. Под ред. Д.К.Львова. М.; Геотар-Медицина, 2009; 12. Рагимов А.А., Мамедов М.К. и др. Антитела к вирусу цитомегалии у взрослых здоровых жителей г.Баку. - *Современные достижения азербайджанской медицины*, 2010, N.5, с.29-31; 13. Collier L., Oxford J. *Human virology*. NY: Oxford University Press, 2006; 14. Mocarsky E., Shenk T., Pass R. Cytomegaloviruses. - In: *Field's Virology*. 5-th ed. Philadelphia: Wolter Kluwer and Lippincott Williams & Wilkins, 2007, v.2, p.2701-2772; 15. Rubbert A., Ostrowski M. Pathogenesis of HIV-1 infection. - In: *HIV Medicine*. Eds. C.Hoffmann et al. Paris: Flying Publ., 2005, p.59-84; 16. Tumida T., White C., Bergsonn M. et al. Immunotropic effect of cytomegalovirus low grade reproduction in vitro and in vivo system. - In: *Advance in virology of herpetic viruses*. Int. Symp. Barcelona, 2007, p.212; 17. Volberding P., Palefsky J. *Viral and immunological malignancies*. BC Decker Inc.: Hamilton, 2006.

#### **SUMMARY**

#### **Parameters of innate immunity at persons with chronic replicative and non-replicative cytomegalovirus infection**

**A.Guliyeva, A.Kadiyova, M.Mamedov**

*The article contains results of immunologic examination of blood of 52 persons who had antibodies to cytomegalovirus (anti-CMV) detected in serum diluted 1:1000. 22 of them had anti-CMV belong to IgM (replicative CMV-infection) and 30 person had no such antibodies (non-replicative CMV-infection).*

*Results obtained demonstrated that parameters of innate immunity at persons with non-replicative CMV-infection were not differ of the same parameters at healthy persons. But persons with replicative CMV-infection in comparing with healthy persons had decreased several parameters of innate immunity.*

Поступила 05.08.2010

## Клинико-терапевтические особенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у пациентов, находящихся на программном гемодиализе

А.Э.Дадашева

ГУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им.М.П.Чумакова РАМН, г.Москва

Одну из "классических" групп, отличающихся высоким риском инфицирования вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) формируют лица, которые в силу наличия у них острой и, прежде всего, хронической почечной недостаточности, получают лечение путем проведения программного гемодиализа (ГД) [4, 7].

Поскольку масштабы применения ГД продолжают расширяться, а эффективность существующих мер профилактики распространения вызванных ВГВ и ВГС в контингенте больных, подвергающихся ГД, остается недостаточно высокой [6], численность этой группы высокого риска инфицирования ВГВ и ВГС не уменьшается, а в ряде развивающихся стран даже увеличивается [5, 12]. В силу этого, широкое распространение указанных инфекций среди пациентов и медицинского персонала в отделениях ГД все еще ставит ряд актуальных научно-практических вопросов как перед эпидемиологами, так и клиницистами.

Не касаясь ранее рассмотренных нами эпидемиологических аспектов проблемы высокой инфицированности ВГВ и ВГС больных, подвергающихся программному ГД [2, 9], ниже мы кратко охарактеризуем специфику и теоретическую подоплеку тех задач, которые имеют прямое отношение к клиницистам, занятым проблемой диагностики и лечения гепатита В (ГВ) и гепатита С (ГС) у пациентов, находящихся на программном гемодиализе.

В связи с этим, в первую очередь, надо подчеркнуть, что находящиеся на программном ГД пациенты, инфицированные ВГВ и ВГС, могут быть выделены в особую, в клиническом и терапевтическом отношении, группу. Целесообразность такого выделения предопределяется двумя важнейшими обстоятельствами.

Во-первых, у этих пациентов имеется хроническая почечная недостаточность (ХПН), которая и является прямым показанием к проведению ГД, как такового. Прямые и опосредованные последствия ХПН - азотемия и сопряженные с ней нарушения обмена белков и электролитов - ведут к формированию в организме целого ряда изменений метаболического, а позднее, и структурного гомеостаза, которые, так или иначе, отражаются на функционировании важнейших органов и систем жизнеобеспечения организма [5].

Кроме того, ХПН регулярно проявляется и в изменении функций юкстагломерулярного аппарата

Гурмитая и секреции ренина и ангиотензиновых веществ, а также в изменении режима продукции эритропоэтина.

Следствиями этого становятся изменения не только реологических свойств самой крови (и, в том числе, за счет изменения эритроцитов) и лимфы, но и тонуса сосудов, что приводит к нарушениям не только функций органов кровообращения в целом, но и капиллярной и субкапиллярной микроциркуляции. Эти процессы сопровождаются развитием гипоксемии и гипоксии и нарастанию системного ацидоза.

В этих условиях возрастает и реализуется риск развития сдвигов в функционировании иммунной системы, жизнедеятельность клеточных элементов находится в прямой зависимости от состояния метаболического гомеостаза. К этому надо добавить, что отмеченные выше метаболические нарушения и угнетение функциональной активности иммунной системы усиливаются и под воздействием "уремических токсинов", появляющихся в крови большинства больных с ХПН [10].

Во-вторых, постоянно повторяющаяся процедура экстракорпоральной циркуляции крови и фильтрационной ее компонентов (включая часть содержащихся в ней стероидных гормонов) оказывает на организм выраженное побочное модифицирующее действие на водно-электролитный и белковый баланс, гормональный статус и, в итоге, на большинство протекающих в организме метаболических процессов и на функциональную активность иммунной системы [11].

Суммация и взаимное потенцирование воздействия на организм перечисленных и других последствий ХПН и модифицирующего влияния самой процедуры ГД на структурно-метаболический гомеостаз закономерно приводят к тому, что у большинства больных ХПН, подвергающихся программному ГД формируется комплекс метаболических нарушений и, главное, вторичная иммунологическая недостаточность.

Наличие последней было подтверждено и результатами нашего собственного наблюдения, когда у группы таких больных были выявлены изменения показателей как антиген-независимого, так и антиген-зависимого звеньев иммунологической реактивности [3].

Последнее обстоятельство позволяет признать

таких больных иммунокомпromетированными лицами. Важное клиническое значение факта иммунокомпromетации большинства указанных больных предопределяется тем, что в патогенезе хронических ГВ (ХГВ) и ГС (ХГС) определяющую роль играет развитие комплекса иммунопатологических процессов.

А поскольку степень поражения гепатоцитов и, соответственно, выраженность изменений биохимических показателей крови, определяются интенсивностью иммунологических реакций, ХГВ и ХГС у пациентов, находящихся на программном ГД отличаются не только разнообразием вариантов течения, преобладанием вялотекущих форм и высокой частоты их субклинического течения, а их диагностика и лечение должны осуществляться с использованием особых подходов.

Известно, что для находящихся на ГД больных характерно преобладание легких безжелтушных форм острого ГВ (лишь при одновременном инфицировании ВГВ и вирусом гепатита D может происходить утяжеление течения болезни). Заболевания протекают, в основном, в легкой или стертой форме и чаще приобретает их хроническое течение. При этом активная репродукция вирусов наблюдается длительно, но не всегда сопровождаются клиническими проявлениями или биохимическими изменениями.

Все это существенно затрудняет своевременную клиническую диагностику и объективную оценку активности инфекционного процесса. Этот факт не оставляет сомнений в необходимости тщательного постоянного контроля за показателями функционального состояния печени и специфических маркеров инфекций у находящихся на ГД больных.

Здесь же следует отметить, что лабораторная диагностика этих инфекций затруднена в силу, по меньшей мере, двух причин. Во-первых, особенностью их течения у диализных больных является то, что активность сывороточных аминотрансфераз у них, в среднем, ниже чем у "обычных" больных ГВ, а во-вторых, на фоне иммунокомпromетации часто происходит отсроченная продукция "диагностических" антител, что снижает возможности серологической диагностики.

Очевидно, что отмеченные выше клинические особенности наиболее важны для специалистов, занятых диагностикой и лечением клинически манифестных форм этих инфекций.

К этому надо добавить, что клиническая манифестация вирусных инфекций может приводить к развитию как печеночной, так и внепеченочной патологии, которая, как правило, негативно отражается на состоянии пациентов и качестве их жизни. Данное обстоятельство имеет немалое значение для нефррологов и становится весьма существенным у пациентов, перенесших трансплантацию почки и получающих по этому поводу иммуносупрессивную терапию, которая может утяжелить течение названных вирусных инфекций.

Надо подчеркнуть и то, что стратегия и тактика лечения клинически манифестных форм инфекций,

вызванных ВГВ и ВГС у больных, подвергающихся ГД также имеет некоторые особенности.

Как известно, основу противовирусной терапии гепатитов составляет применение препаратов альфа-интерферона (а-ИФН), которые не только тормозят репродукцию вирусов, но и стимулируют процессы представления вирусных антигенов на мембранах гепатоцитов в комплексе с пептидами HLA I класса, усиливая лизис инфицированных гепатоцитов цитотоксическими лимфоцитами. Кроме того, применение а-ИФН, даже при отсутствии отчетливого противовирусного эффекта, замедляет в печени процессы фиброобразования и склерозирования [1, 15].

Однако применение а-ИФН регулярно сопровождается развитием разнообразных дозозависимых побочных эффектов, частота и выраженность которых у больных с азотемией могут ощутимо увеличиваться. Поэтому, проходящие ГД больные в процессе лечения должны находиться под тщательным клинико-лабораторным мониторингом.

Показанием к лечению хронического ГВ этими препаратами является стойкое повышение активности аминотрансфераз при наличии признаков репродукции ВГВ (HBeAg, ДНК ВГВ) и, особенно, морфологической картины хронического гепатита. Рекомендуемые дозы препарата составляют 5 млн МЕ ежедневно или 10 млн МЕ трижды в неделю. Лечение продолжается 6 месяцев (в случае гепатита D дозы а-ИФН и продолжительность лечения должны быть увеличены вдвое). Устойчивая ремиссия, под которой понимают нормализацию активности "печеночных" ферментов и прекращение репродукции ВГВ на протяжении не менее 6 месяцев после терапии, возникает у 25-40% больных.

Вместе с тем, в литературе отмечается, что показатели эффективности лечения у находящихся на ГД больных, в среднем несколько ниже таковых у "обычных больных". Поэтому у данного контингента пациентов целесообразнее проводить только комбинированную терапию, включающую препарат а-ИФН и телбивудин или, в крайнем случае, ламивудин.

Показаниями к лечению хронического ГС являются повышение активности аминотрансфераз и наличие в крови РНК ВГС и, особенно, гистологических признаков гепатита в биоптатах печени.

Надо отметить, что вопреки мнению о том, что из-за обусловленной иммунодефицитом более высокой вирусной нагрузки, а также в связи с более частой встречаемостью 1a и 1b генотипов ВГС лечение препаратами а-ИФН у диализных больных менее эффективно, чем у больных без патологии почек, в литературе приводятся данные о том, что у диализных больных отмечаются весьма обнадеживающие результаты. При этом, однако указывается на необходимость у таких больных пересмотра подхода к энзимологическим критериям оценки эффекта, поскольку для последних характерен более низкий уровень активности аминотрансфераз - при лечении таких больных следует, в основном, ориентироваться на снижении

вирусной нагрузки.

Кроме того, применение рибавирина у диализных больных может приводить к более частому проявлению характерных для этого препарата побочных эффектов, что скорее всего, связано в отмеченным выше изменением интенсивности продукции почкой эритропоэтинов. Поэтому, проводя такое лечение необходимо более внимательно наблюдать за картиной периферической крови. При наличии признаков, позволяющих считать риск развития таких осложнений высоким, целесообразнее вместо рибавирина проводить комбинированную терапию, используя препарат тимозина-альфа1, отличающийся отсутствием обнаруживаемых побочных эффектов. Заметим, что в наших собственных клинических наблюдениях его применение в сочетании с препаратами а-ИФН оказалось весьма эффективным [8, 13, 14].

В заключение надо отметить, что изложенное не исчерпывает информацию о клинико-терапевтических особенностях инфекций, вызванных ВГВ и ВГС у больных, находящихся на программном ГД. Вместе с тем, оно вновь демонстрирует то, что широкое распространение указанных инфекций среди этого контингента пациентов остается серьезной и многогранной проблемой, а успешное решение задач по диагностике и лечению этих больных возможно лишь на основе рационального использования комплексного подхода, разработанного на известных особенностях развития этих инфекций у данной категории больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дадашева А.А. Трансфузионные вирусные инфекции: общность и различия патогенеза, клинических проявлений и подходов к лечению. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, N.3, с.11-17; 2. Дадашева А.Э. Эпидемиологический, клинический и терапевтический аспекты изучения трансфузионных вирусных гепатитов в отделениях гемодиализа. - Там же, 2010, N.1, с.14-18; 3. Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Лабораторные признаки иммунокомпрометации и лиц, относящихся к группам высокого риска парентерального инфицирования вирусами, передающимися трансфузионным путем. - В кн.: Проблемы хронических инфекций и их лечения. Мат-лы региональной научно-практической конференции. Суздаль, 2008, с.34-35; 4. Дадашева А.Э., Михайлов М.И., Мамедов М.К. Аспекты клинического значения иммунокомпрометации лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С. - Биомедицина, 2010, N.1, с.16-19; 5. Ер-

моленко В.М. Хроническая почечная недостаточность.- В кн.: Нефрология: Руководство для врачей. Под ред. И.Е.Тареевой. М.: Медицина, 2000, с.596-657; 6. Зубкин М.Л. Результаты вакцинопрофилактики гепатита В и прогноз ее эффективности у больных, получающих лечение программным гемодиализом. - Нефрология и диализ", 2003, N.4, с. 45-49; 7. Исмаилов Х.И., Гасанова Э.В., Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные гепатиты и гемодиализ. - Биомедицина, 2005, N.4, с.4-10; 8. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Ахмедбейли Х.Ф. Опыт применения задаксина в лечении больных хроническим гепатитом С, имевших противопоказания к компонентам комбинированной противовирусной терапии. - В кн.: Вирусные гепатиты - эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. Мат-лы 7-й российск. научно-практ. конференци. М., 2007, с.217-218; 9. Михайлов М.И., Попова О.Е., Дадашева А.Э. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С среди больных, находящихся на программном гемодиализе. - Здоровье (Баку), 2005, N.4, с.47-49; 10. Мешерская И.И., Иванов П.И., Николаев А.Ю. Патогенетические последствия хронической почечной недостаточности. - В кн.: Современные технологии лечения заболевания почек. Мат-лы краевой научно-практической конференции; 11. Чупрасов В.Б. Программный гемодиализ. С.Пб.: Фолиант, 2004, 288 с.; 12. Шведов А.К., Лобзин Ю.В., Жданов К.В. и др. Вирусные гепатиты у больных на диализе. Пособие для врачей С.Пб, 2003, 56 с.; 13. Dadasheva A., Mamedov M., Kadyrova A. Alpha-interferon and thymosin-alpha1 in therapy of chronic hepatitis C at special groups of patients - Hepatology International (Kioto) 2007 , N.1, 155; 14. Dadasheva A., Mamedov M., Kadyrova A., Tagi-zade R. Application of thymosin-alpha1 in combined treatment of chronic hepatitis C patients who had contraindications to ribavirin usage - In: Abstr. Int. Falk Symp. 157. Chronic hepatitis: metabolic, cholestatic, viral and autoimmune. Freiburg, 2006, p.40; 15. Ismailov H., Dadasheva A. Complete recovering of chronic hepatitis B patient undergone hemodialysis after treatment with roferon-A. - Azerb.J.oncology, 2002, v.9, N.1-2, p.132.

#### SUMMARY

**Clinical and therapeutical peculiarities of infections caused with hepatitis B and C viruses at patients staid programmed hemodialysis A.Dadasheva**

*The paper is devoted discussion of clinical and therapeutical aspects of problem of viral hepatitis B and C among patients stayed in hemodialysis units.*

*The author demonstrates main specificities of these infections development and clinical course of hepatitis B and C among these persons who usually have signs of different types of immunologic disorders and presented comparative results obtained in serologic examination of drug users and healthy persons groups.*

Поступила 09.08.2010

## Система цитокинов как ранние маркеры невынашивания беременности

Ф.Р.Гаджиева

НИИ акушерства и гинекологии МЗ Азербайджанской Республики, г.Баку

Проблема невынашивания беременности является одной из наиболее актуальных в акушерстве и гинекологии. Потеря беременности негативно отражается на рождаемости, и репродуктивном здоровье женщины, как за счет последствий самого прерывания беременности, так и проведения инвазивных процедур, усугубляя те патологические процессы, которые приводят к невынашиванию [1, 15, 27]. В последние годы в результате внедрения новых репродуктивных технологий частота привычной потери беременности (ППБ) возросла [9, 17] и, оставаясь стабильно высокой, по данным ВОЗ, составляет 2-4 исходов всех беременностей, причем большинство потерь в раннем эмбриональном периоде [19,29]. Потери беременности в сроки до 12 недель составляют 80% всех потерь беременности [1]. По данным ряда исследований, частота самопроизвольных выкидышей составляет от 15 до 20% от всех желанных беременностей [9, 11].

Известно, что привычное невынашивание является мультиэтиологическим осложнением течения беременности, ведущими факторами в возникновении и реализации которой являются нарушения иммуно-эндокринной регуляции, которые, зачастую, реализуются в рамках прогестероновой недостаточности и дисбаланса биологически активных медиаторов иммунных и межклеточных взаимоотношений цитокинов [16, 18].

В настоящее время установлено, что при физиологической беременности, начиная с ранних сроков, в крови преобладают цитокины Th2 типа, которые, блокируя реакции клеточного иммунитета, способствуют развитию и инвазии трофобласта [24, 28]. Ведущая роль в этих процессах отводится ИЛ-4, ИЛ-10, способному влиять на поляризацию Th в направлении развития Th2 опосредованного иммунного ответа, переключение синтеза иммуноглобулинов на IgG и IgE классы [22, 28]. При низком содержании прогестерона реализация иммунных реакций в организме матери на трофобласт смещается в сторону преобладания продукции цитокинов (ИЛ-12, ФНО) определяющих развитие иммунного ответа по Th1 опосредованному пути. Эти цитокины обладают не только прямым эмбриотоксическим эффектом, но также ограничивают инвазию трофобласта и способствуют выкидышу первого триместра [2, 3].

Исследование уровней цитокинов позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток; о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и прогнозе; о соотношении процес-

сов активации Th 2 типов, что очень важно при дифференциальной диагностике ряда инфекционных и иммунопатологических процессов.

Необходимость изучения самых тонких механизмов, лежащих в основе гестационных процессов, сегодня является очевидной, поскольку частота прерывания беременности на разных сроках, снизившись до определенного уровня, длительное время остается постоянной величиной. Это связано, в первую очередь, с недостаточностью наших знаний о процессах, обеспечивающих физиологическое развитие беременности, а также об их нарушениях, приводящих к тем или иным акушерским патологиям. Выяснение тонких механизмов, регулирующих эти процессы на тканевом и клеточном уровнях, имеет не только теоретическое значение, но и несомненную практическую значимость для предупреждения и лечения патологий беременности. Фетоплацентарный комплекс является уникальным образованием, в котором становятся возможны контакты между двумя генетически чужеродными организмами. Для объяснения парадоксального с точки зрения трансплантационной иммунологии факта "мирного сосуществования" на протяжении многих месяцев материнского организма и семиаллогенного плода было выдвинуто несколько теоретически обоснованных гипотез, но ни одна из них не может претендовать на исчерпывающее объяснение феномена беременности. Одной из центральных проблем иммунологии репродукции является исследование иммунных процессов, обеспечивающих нормальное течение беременности и родовой деятельности, а также выяснение патогенетических механизмов, приводящих к отклонениям от физиологического хода гестации. Взаимодействие между организмами матери и плода сводятся, в конечном счете, к взаимодействию их клеток. Это взаимодействие может осуществляться как при непосредственном контакте клеток, так и с помощью выделяемых ими различных растворимых молекул, важное место среди которых занимают цитокины [6, 7, 8].

Наряду с изучением закономерностей системных регуляторных процессов в организме матери все больший интерес привлекают локальные механизмы, которые реализуются на уровне тканей и клеток фетоплацентарного комплекса. По мнению многих исследователей, занимающихся данной проблемой, именно эти процессы оказывают наибольшее влияние на протекание и исход беременности и именно здесь происходят основные события, как обеспечивающие сохранение беременности, так и приводящие к ее патологиям [10,

14], Основанием для таких утверждений служат преимущественно короткодистантный (ауто- и паракринный) характер действия цитокинов, обнаружение широкого спектра цитокинов во внутриматочном компартменте, а также наличие в тканях утероплацентарной области клеток, способных продуцировать эти цитокины. Данные экспериментов все больше убеждают в том, что в пределах фетоплацентарного комплекса существует тонко сбалансированная система контроля репродуктивных процессов, которая функционирует на протяжении всей беременности. Эта система очень сложна: ее звенья переплетаются, дублируют, а подчас и взаимоисключают друг друга. Результатом же ее деятельности является нормально протекающая беременность. К сожалению, наши знания не дают сегодня возможности представить этот механизм во всей его полноте и сложности. Существенным шагом в этом направлении является сформировавшееся в последнее десятилетие представление о цитокиновой сети плаценты - сети, элементы которой участвуют как в регуляции нормального развития плода, так и в реализации механизмов преждевременного прерывания беременности. В плаценте обнаружены все известные цитокины, а их на сегодняшний день насчитывается уже несколько десятков. Результаты исследований указывают на то, что цитокины могут играть центральную регуляторную роль во многих процессах, происходящих в пределах фетоплацентарного комплекса.

Краеугольным камнем гипотезы об иммунной причине привычного невынашивания неясного генеза является иммунное отторжение материнским организмом комплекса эмбрион (плод) и трофобласт (плацента). Используя термин "отторжение", подразумевается аллоантигенная природа трансплантата, которая и запускает триггерный каскад событий, как только аллоантигенность будет распознана [13, 20, 25].

Исследование биоптатов эндометрия у женщин с ПНБ в секреторной фазе менструального цикла показало активацию моноцитарно-макрофагальной реакции, повышение активности естественных киллеров наряду с угнетением Т-супрессорного звена иммунной системы. При изучении биоптатов эндометрия, полученных от соматически здоровых рожавших женщин, выявлено преобладание Т-хелперов над Т-супрессорами в пролиферативной и, наоборот, превалирование Т-супрессоров в поздней секреторной фазах менструального цикла, что, вероятно, создает необходимые условия для возможной имплантации [19, 26].

По данным В.М. Сидельниковой [17], у женщин, страдающих ПНБ. вне беременности диагноз хронического эндометрита гистологически верифицирован в 73,1% случаев и в 86,7% наблюдается персистенция условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии, что, безусловно, может служить причиной активации иммунопатологических процессов. Из изложенного становится ясным, что нормальное течение беременности во многом определяется соотношением иммуномодулирующих и иммуносупрессивных эффектов в

организме матери, в реализации которых непосредственное участие принимают регуляторные протеины - компоненты цитокиновой системы. Ряд авторов считает, что особого внимания заслуживают IL-4, IL-10 и соотношение Th-1/Th-2 [21, 26].

На модели индуцированного иммунного выкидыша было показано, что сначала происходит гибель эмбриона, и лишь только потом повреждение трофобласта. Было показано, что в процессе резорбции компоненты эмбриона сморщиваются и некротизируются в сохраняющейся оболочке трофобласта после инфильтрации лимфоидными клетками трофобласта и плода [2, 4]. Следовательно, антиген-специфические Т-киллеры могут быть направлены именно на клетки плода, а не трофобласта, которые погибают вследствие другого механизма. Описана линия Т-клеток, блокирующих барьерную функцию трофобласта, таким образом, что когда появляются Т-киллеры, они свободно проходят через трофобласт напрямую к плоду. Эта теория вряд ли справедлива, поскольку барьерная функция трофобласта против иммунных клеток материнского организма - это первая задача плаценты, и она выполняется до тех пор, пока трофобласт существует [5, 10, 13].

Неизвестно, вызывается ли нарушение функции трофобласта неиммунными причинами, например, за счет цитокинов, продуцирующихся на фоне гормональных нарушений. Необходимо помнить о том, что отношение уровня классических антигенов к дополнительным на трофобласте зависит от отношения количества Т-киллеров к супрессорам.

После гибели эмбриона трофобласт продолжает существовать еще несколько недель, но рано или поздно погибает [14, 21, 23]. Получены результаты относительно того, что блокирующие антитела сыворотки снижаются в большинстве случаев параллельно с уровнем ХГ; а также что уровень блокирующих антител снижается непосредственно до или одновременно с гибелью клеток трофобласта при выкидыше; и наоборот, уровень блокирующих антител повышается параллельно со сроком физиологической беременности при ее продолжении [25, 26]. Очень вероятно, что в гибель трофобласта через недели после гибели эмбриона тоже вовлечены иммунные процессы.

Состояние клеточного иммунитета при выкидыше практически не изучено из-за недоступности образцов эндометрия в это время. Поэтому информация о накоплении Т-киллеров в месте имплантации очень ограничена. Однако имеются некоторые доказательства деятельности клеточных факторов иммунитета в области имплантации [5, 12].

Клетки трофобласта устойчивы к иммунной атаке [12, 29]. Это может указывать на существование защитных механизмов у клеток трофобласта против иммунных эффекторных механизмов *in vivo*. Поскольку от них зависит выживание эмбриона, эти защитные механизмы должны быть множественными и сложными [26, 28].

Остается много неясного относительно восп-



риимчивости трофобласта к клеточным эффекторам материнского организма и относительно иммунотропной пролиферации трофобласта *in vivo*. Однако имеются доказательства того, что трофобласт восприимчив к действию некоторых клеточных литических механизмов, таких как Т-киллеры [11, 24, 25] и лимфокин-активированные киллерные клетки [13, 20, 25]. Также доказано, что рост трофобласта зависит от иммунотропных цитокинов, продуцируемых клетками иммунной системы [29].

Таким образом, во время беременности возможно развитие двух типов иммунных реакций: защитной и отторгающей. Выделяют три группы иммунологического привычного невынашивания: 1) аутоиммунные механизмы; 2) избыточные аллоиммунные реакции; 3) недостаточные защитные реакции [18, 26].

В настоящее время становится все более очевидным, что защитная реакция плода от повреждающего материнского иммунного ответа основана на сложном механизме перестройки иммунного статуса беременной женщины, и что сообщение между различными шагами перестройки осуществляется посредством цитокинов [22, 24]. Однако оценка регулирующей роли цитокинов в ходе беременности сама по себе представляет достаточно сложную методическую задачу, так как цитокины не только участвуют в регуляции иммунного ответа, но и сами взаимодействуют друг с другом, испытывают влияние со стороны клеточного и гуморального иммунитета, нейро-гуморальной системы. Следовательно, существует настоятельная необходимость методических подходов, в разработке новых позволяющих количественно оценивать степень межсистемного взаимодействия различных иммунных показателей, как при нормальном течении беременности, так и при ПНБ в частности. Это обусловлено тем, что в рамках целостного организма решающее значение в развитии патологии беременности имеет значение не отклонение конкретного показателя от нормы (поскольку данное отклонение может быть обусловлено беременностью), а дисбаланс в структуре взаимодействия интерлейкинов [21, 27].

Следовательно, можно констатировать, что "цитокиновая сеть" фето плацентарного комплекса обеспечивает регуляторными сигналами практически все этапы беременности от имплантации до родов. Широкий спектр цитокинов участвует в репродуктивных процессах, обеспечивая в норме сохранение и развитие плода. Баланс цитокинов в матке при физиологической беременности поддерживается за счет сложных взаимоотношений между клетками фетоплацентарного комплекса и их продуктами. Нарушение этого равновесия в результате действия каких-либо экзо- или эндогенных факторов может привести к осложнениям беременности или к ее преждевременному прерыванию. Клетки и ткани фетоплацентарного комплекса являются основными источниками цитокинов внутриматочного компартмента, однако закономерности их секреторной деятельности остаются во многом невыясненными.

Из приведенных данных следует необходимость дальнейшего изучения роли системы цитокинов в патогенезе невынашивания беременности, которая во многом остается неясной.

Таким образом, учитывая продолжающееся ухудшение показателей здоровья беременных женщин и рождающегося потомства, а также сохраняющийся высокий уровень репродуктивных потерь, невынашивание беременности является одной из самых актуальных проблем и в родовспоможении Азербайджанской Республики.

В изученной нами литературе четких данных о связи развития ПНБ с преобладанием какого-либо типа лейкоцитов Th1 или Th2 в крови и цервикальной слизи мы не встретили.

Актуальность настоящего исследования обусловлена, с одной стороны, высокой частотой невынашивания беременности. В этой связи возникло предположение, что многофакторное исследование параметров как системного, так и местного иммунитета позволит оценить степень преобладания аутоиммунных процессов над инфекционными у беременных.

Несмотря на многочисленные работы, посвященные проблеме потери беременности и связанным с ней инфекционным фактором, в литературе имеются единичные указания на роль цитокинов в патологии беременности. Не менее важно исследование ранних сроков беременности. Это позволяет не только выявить закономерности одного из критических этапов гестационного развития, во время которого осуществляется формирование: структуры плаценты и от которого во многом зависит дальнейший исход беременности, но и проследить изменения в регуляции гестационных процессов, а также выявить возможные причины ПНБ на этом этапе. Вероятно, именно на ранних сроках беременности, происходит формирование регуляторных механизмов, в том числе, связанных; с продукцией цитокинов, которые во многом определяют ход гестационного процесса на всем его протяжении. Большинство привычных выкидышей ранних сроков беременности обусловлено иммунологическим отторжением плода как аллотрансплантата, чужеродного для матери вследствие экспрессии отцовских антигенов.

Результаты исследований, выполненных в последние годы, свидетельствуют, о том, что в возникновении инфекционно-воспалительных осложнений в акушерской практике важное место принадлежит дисбиотическим нарушениям во влагалищном биотопе у беременных. При этом одна из главных этиологических ролей принадлежит представителям условно-патогенной микрофлоры.

Несмотря на описание в литературе множества различных факторов, имеющих прямое отношение к провоцированию спонтанного аборта, единство во взглядах на патогенез этой патологии отсутствует. Неясно также, почему одни и те же инфекционные агенты в одних случаях вызывают прерывание беременности, а в других практически не влияют на ее тече-

ние. Недостаточная теоретическая обоснованность мнений о патогенезе невынашивания беременности обуславливает эмпиричность лечебной тактики, что не позволяет существенно снизить частоту развития данной патологии. Это вызывает необходимость поиска новых подходов к исследованию проблемы невынашивания беременности. Одними из наиболее перспективных направлений в изучении этиологии и патогенеза невынашивания беременности являются исследования в области иммунологии и иммунопатологии беременности.

На сегодняшний день данные литературы весьма противоречивы по иммунным аспектам невынашивания, беременности. Однако многими признается то, что иммунные механизмы являются ведущими в патогенезе привычных ранних потерь беременности.

Таким образом, проблема невынашивания беременности далека от разрешения. Требуется уточнения данные по иммунологическим факторам нарушения фертильности. В последнее время многие исследователи пытаются осмыслить значение иммунной системы в процессах репродукции. Наши представления об иммунологическом взаимодействии организмов матери и плода все еще во многом остаются гипотетическими. Хотя установлено, что до 80% такого варианта нарушения фертильности как спонтанные аборт неясного генеза обусловлено действием именно иммунологических факторов и поэтому проведение обследования этого контингента могут иметь большое значение для оценки роли иммунной системы в материно-фетальных взаимоотношениях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные проблемы невынашивания беременности (цикл клинических лекций под редакцией д.м.н., профессора Сидельниковой В.М.). Москва, 2001, 170 с.; 2. Александрова Ю.Н. Роль системы цитокинов в патологии перинатального периода // Педиатрия. 2007. Т.86, №1, с. 117-118; 3. Амирова Ж.С. Система цитокинов у беременных с персистирующей и рецидивирующей угрозой прерывания беременности // Вестник новых медицинских технологий. 2006, №4. с. 66-67; 4. Бапаева Г.Б., Мамедалиева И.М. Взаимосвязь между прогестероном и цитокинами при привычном невынашивании беременности // Проблемы репродукции, 2005, Т. 11, №5, 93-96; 5. Воеводин Д.А., Розанова Г.Н. Цитокино-гормональные взаимодействия: положение о иммуноэндокринной регуляторной системе // Педиатрия, 2006, №1, с.95-102; 6. Гузов И.И. Иммунобиология и иммунопатология беременности М.: Центр иммунологии и репродукции, 2003, 86 с.; 7. Долгушин И.Н., Телешева Л.Ф., Долгушина В.Ф. Цитокины цервикального секрета как показатели местного иммунитета репродуктивного тракта женщин // Цитокины и воспаление, 2002, Т.1, №2, с.147; 8. Иванова Л.А., Мозговая Е.В. Роль цитокинов в патогенезе гестоза // Медицинская иммунология. 2003, Т.5, №3-4, с.335; 9. Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А. и др. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. СПб.: ООО "Издательство Н-Л", 2002, 59 с.; 10. Левкович М.А. Иммунологические маркеры угрозы прерывания беременности раннего срока при урогенитальной патологии // Медицинская иммунология, 2003, Т.5, №3-4, с.338-398; 11. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.М. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. М., "ГЭОТАР-Медиа", 2007, 176 с.; 12. Макаров О.В., Озолина Л.А., Сумеди Т.Н. Изменение показателей иммунитета у пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза в I триместре // Российский вестник акушера-гинеколога, 2008, №6, с. 28-32; 13. Москалев А.В. Особенности цитокиновых профилей при гестозе // Цитокины и воспаление,

2005, Т.4, №2, с.96; 14. Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю., Мисник В.В. Генетические и иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности // Акушерство и гинекология, 2005, №6, с. 24-29; 15. Рзакулиева Л.М., Насирова Н.В. Оценка состояния репродуктивной функции и перинатальной патологии при невынашивании беременности в сельских районах Азербайджана (по результатам ретроспективного анализа) // Azerb. Tibb jurnalı, 1997, N1, 5.78-81; 16. Рзакулиева Л.М., Насирова Н.В. Диагностика и лечение привычного невынашивания // Методич. рекомендации. Баку, 1996, 22 с.; 17. П.Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. Москва: Триада-Х, 2005, 304 с.; 18. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2010, 536 с.; 19. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. 2004. Т.3, №2, с.16-22; 20. Сотникова Н.Ю., Пелевина М.И., Кудряшова А.В. Возможности использования иммунологических параметров для раннего прогнозирования осложненной беременности // Медицинская иммунология, 2005, Т.7, №2-3, с.190-191; 21. Сотникова Н.Ю., Посисеева Л.В., Анциферова Ю.С. Цитокиновый профиль женщин с угрозой невынашивания беременности и его модуляция препаратом дюфастон // Журнал акушерства и женских болезней. 2006, №2, с.42-46; 22. Сумеди Т.Н. Содержание цитокинов в периферической крови и слизи цервикального канала у женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2005, 26 с.; 23. Сухих, Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология репродукции. М., 2003. 400 с.; 24. Тетраушвили Н.К., Сухих Г.Т. Роль цитокинов в невынашивании беременности // Материалы V Российского форума "Мать и дитя". Москва, 2003, с.231-232; 25. Bahar A.M., Ghalib H.W., Moosa R.A. et al. Maternal serum interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in preterm labor // Avta Obstet Gynec Scand., 2003, v. 826, p.543-546; 26. Carp H. Cytokines in recurrent miscarriage // Lupus.2004.v.13; 27. Griebel C.P., Halvorsen J., Golemon T.B. et al. Management of spontaneous abortion // Am.Fam.Physician 2005, v 72, №7, p. 1243-1250; 28. Loza M.J., Peters S.P., Zangrilli J.G., Perussia B. Distinction between IL-13+ and IFN-γ+ natura; killer cells and regulation of their pool size by IL-4 // Eur J Immunol., 2002, v.32, p.413-423; 29. Takeshita T. Diagnosis and treatment of recurrent miscarriage with immunologic disorders: Is paternal lymphocyte immunization a relic of the past? // J.Nippon. Med. Sch., 2001, v.71, №5, p 308-313.

## SUMMARY

**Cytokines system as early markers of pregnancy interruption**  
**F. Gadjiyeva**

*In the article author discuss modern data about role of cytokines in pregnancy interruption. It is specified that pregnancy interruption is one of the most actual problems in obstetrics in Azerbaijan Republic.*

*Despite the description in the literature of set of the various factors having a direct bearing on provoking of spontaneous abortion, the unity in sights on pathogenesis of this pathology is absent. Not clearly also, why the same infectious agents in one cases cause pregnancy interruption, and in others practically don't influence on it. One of the most perspective directions in studying of an etiology and pathogenesis of pregnancy interruption are researches in the field of immunology and a pregnancy immunopathology.*

*For today the given literatures are rather inconsistent on immune aspects of pregnancy interruption. However many scientists recognize that immune mechanisms are leaders in patogeneze habitual early losses of pregnancy.*

Поступила 12.08.2010

# О результатах применения препаратов человеческого рекомбинантного интерферона альфа для лечения больных хроническим гепатитом С

М.К.Мамедов, Х.Ф.Ахмедбейли, А.Э.Дадашева

Национальный центр онкологии, Центральная больница нефтяников, НИИ гематологии и трансфузиологии, г.Баку

Как известно, первые успехи в области этиотропной терапии гепатита С были связаны с использованием для этой цели препаратов человеческого альфа-интерферона, которые оказались первыми лекарственными средствами, применение которых оказалось эффективным при этом заболевании [2].

В настоящем сообщении приведены данные, отражающие основные результаты наших собственных клинических наблюдений, впервые проведенных в Азербайджане и посвященных оценке возможностей применения этих препаратов для лечения больных ХГС.

В первую очередь, необходимо заметить, что хотя первые больные хроническим гепатитом С (ХГС) в Азербайджане нами были выявлены еще в 1992 г [9], этиотропное лечение этих больных в г.Баку было впервые проведено нами лишь в 1994 г [8], когда на фармацевтическом рынке страны появились препараты человеческого альфа-интерферона (ИФН) - сначала интрон А, а вскоре и роферон-А [1].

Надо отметить три особенности первых лет применения препаратов ИФН в нашей стране. Во-первых, абсолютное большинство больных ХГС получало противовирусную терапию (ПВТ) без учета генотипа вируса, вызвавшего заболевание [3]. Определение генотипной принадлежности вируса гепатита С (ВГС) в г.Баку начало проводиться лишь в 1998 г и только с 1999 г лечение проводилось с учетом генотипа ВГС. Во-вторых, практически во всех случаях ПВТ продолжалась на протяжении лишь 6 месяцев [4, 5]. И, наконец, в-третьих, до 1998 г в качестве ПВТ использовались только препараты ИФН, а их комбинация с рибавирином (РВ) начала использоваться нами лишь с 1998 г [6].

В силу этих особенностей, ниже мы отдельно приведем основные результаты ПВТ основной части больных ХГС, лечившихся до 1998 г. Эти больные получали лечение по одной из 3 программ, указанных в левом столбике таблицы 1.

В таблице 1 приведены частота у этих больных регистрации устойчивого биохимического ответа (УБО) в форме отсутствия повышения активности печеночных ферментов в крови через год после завершения ПВТ и частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) в форме отсутствия в крови РНК ВГС через год после окончания ПВТ.

Как следует из этой таблицы, наиболее выраженный терапевтический эффект был отмечен у больных ХГС, которые получали двухэтапное (индукционное и консолидирующее) лечение и которым первые 2 месяца вводили по 10-12 млн МЕ ИФН, а затем 4 месяца - по 3-5 млн МЕ препарата ИФН.

После публикации в 1997 г первого консенсусного документа по лечению больных ХГС [7], мы начали применение комбинированной ПВТ, которая включала препарат ИФН и РВ, ежедневная доза которого определялась в зависимости от массы тела пациентов. При этом, больные ХГС, вызванным ВГС генотипа "1" получали лечение в течение 48 недель, а больные ХГС, вызванным ВГС генотипов "2" и "3" получали лечение в течение 24 недель. И наконец, при оценке выраженности терапевтического эффекта ПВТ принимали во внимание наличие (или отсутствие) у них 3 и более, так называемых, "предикторов хорошей курябельности" (ПХК) [10] (таблица 2).

Необходимо отметить и тот факт, что приняв во внимание продемонстрированную в онкологической клинике возможность безопасного введения препаратов

Таблица 1. Результаты лечения больных ХГС препаратами ИФН в режиме монотерапии (данные, полученные в период 1994-1998 гг)

Дозы (в МЕ) и режимы введения препарата ИФН	Период ПВТ	Число больных	УБО (%)	УВО (%)
3-5 млн МЕ 3 раза в неделю	6 мес	114	58,8	31,6
3-5 млн ежедневно	6 мес	85	59,4	37,6
10-12 млн МЕ 3 раза в неделю 2 мес + 3-5 млн МЕ 3 раза в неделю 4 мес	6 мес	56	80,4	41,1
СОКРАЩЕНИЯ: УБО - устойчивый биохимический ответ УВО - устойчивый вирусологический ответ				

**Таблица 2. Характеристика больных ХГС и результаты их лечения по стандартной программе "препарат ИФН + рибавирин" (данные, полученные в период 1998-2004 гг)**

Число больных	Средний возраст	Генотип ВГС	Наличие 3-х ПХК и более	Период ПВТ	УБО (%)	УВО (%)	Средний УВО (%)
72	29,2 лет	1	+	48 нед	72,2	52,8	45,7+4,2%
66	31,7 лет	1	-	48 нед	65,2	37,9	
54	30,5 лет	2 или 3	+	24 нед	85,2	68,5	61,2+4,9%
45	27,6 лет	2 или 3	-	24 нед	77,8	53,3	

СОКРАЩЕНИЯ: ПХК - предикторы хорошей курабельности  
 УБО - устойчивый биохимический ответ  
 УВО - устойчивый вирусологический ответ

**Таблица 3. Результаты лечения больных ХГС, вызванным ВГС генотипа "1" по "высокодозной" программе комбинированной терапии (данные, полученные в период 1999-2003 гг)**

Дозы и режимы введения препарата ИФН	Число больных	УБО (%)	УВО (%)
18-24 млн МЕ ИФН 3 раза в неделю в течение 1 мес и 3-5 млн МЕ ИФН 3 раза в неделю в течение 11 мес	37	89,2	64,9
18-24 млн МЕ ИФН ежедневно 1 мес и 3-5 млн МЕ ИФН 3 раза в неделю в течение 11 мес	34	90,6	71,9*

СОКРАЩЕНИЯ: УБО - устойчивый биохимический ответ; УВО - устойчивый вирусологический ответ

\* - из за токсичных эффектов ИФН программа была завершена лишь у 32 пациентов

ИФН в разовых дозах 20-30 млн МЕ, для лечения одной из групп больных ХГС, вызванным ХГС генотипа "1" и не имевших ПХК, мы использовали комбинированную ПВТ, включавшую высокие дозы препарата ИФН (15-24 млн МЕ) и стандартные дозы РВ.

В этих случаях использовали 2 варианта такой программы: 1) по 18-24 млн МЕ препарата ИФН трижды в неделю в течение 1 месяца, а затем по 3-5 млн МЕ препарата ИФН трижды в неделю на протяжении 11 месяцев и 2) по 10-12 млн препарата ИФН ежедневно в течение 1 месяца, а затем по 3-5 млн МЕ препарата ИФН трижды в неделю на протяжении 11 месяцев. Результаты применения таких программ ПВТ представлены в таблице 3.

Очевидно, что применение обоих вариантов "высокодозной" программы ПВТ позволило заметно повысить частоту регистрации как УБО, так и УВО. Вместе с тем, учитывая более высокую частоту регистрации побочных эффектов препаратов ИФН при втором варианте такой программы, при лечении контингента больных ХГС, вызванным ВГС генотипа "1" и, прежде всего, при отсутствии достаточного числа ПХК, мы отдали предпочтение ее первому варианту.

Из представленных выше данных видно, что рациональное применение препаратов рекомбинантных ИФН для лечения больных ХГС обеспечило отчетливый у большинства пациентов терапевтический эффект, проявляющийся, не только в нормализации или достоверном улучшении биохимических показателей, отражающих состояние печени и серологических показателей активности инфекции но и зачастую, в клиническом улучшении состояния пациентов. При этом, достоверной разницы в эффективности интрона А и роферона-А выявить не удалось, однако, у боль-

ных, которым вводили интрон А частота и выраженность побочных эффектов были незначительно выше, чем у больных, которые получали инъекции роферона-А.

Выраженность терапевтического эффекта ПВТ зависела, в первую очередь, от доз этих препаратов и режимов их введения. Вместе с тем, у значительной части больных ХГС, несмотря на вполне удовлетворительный непосредственный эффект лечения, отмечались ранние рецидивы заболевания.

В заключение необходимо отметить, что и сегодня, когда для лечения больных ХГС повсеместно применяются препараты пегилированного ИФН, препараты рекомбинантных ИФН все же сохранили определенное место в терапии ХГС и продолжают применяться и, прежде всего, в ситуациях, когда из-за плохой переносимости пациентами, приходится подбирать и использовать низкие дозы этих препаратов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Керимов А.А. Вирусные гепатиты в Азербайджане: основные аспекты изучения и перспективы борьбы.- Биомедицина, 2003, N.2, с.3-8; 2. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине. М.: Кристалл, 2005, 288 с.; 3. Мамедов М.К., Шапиро Б.Я. Лечение трансфузионных вирусных гепатитов рекомбинантным альфа-интерфероном. Ташкент: Юлдыз, 1999, 100 с.; 4. Мамедов М.К., Агаев И.А., Абасов Э.Ю. Расширение учебного материала о вирусных гепатитах в курсах эпидемиологии и инфекционных болезней. - В кн.: Мат-лы научн. конференции: Организация и проблемы научной и научно-методической работы в частных учебных заведениях. Баку, 1996, с.43-45; 5. Мамедов М.К., Пашабейли С.Э., Ахмедова У.Г., Казимова Г.В. Предварительные результаты использования рекомбинантного альфа-2А интерферона в лечении острого вирусного гепатита.- В кн.: Тез-сы докладов 1-й научно-технической и методической конференции Азербайджанского Национального университета. Баку, 1997, с.29-30; 6. Эргашев И.Э., Арипходжаева Ф.А., Мамедов М.К. и др. Результаты применения рекомбинантного альфа-2А-интерферона для лечения острого вирусного гепатита В у взрослых пациентов. - В кн.: Краевые проб-

лемы вирусной патологии. Алматы, 1998, с.192-197; 7. EASL Int. Consensus Conference on Hepatitis C. - J. Hepatology, 1999, v.30, p.956-961; 8. Mamedov M.K. Results of application human recombinant interferon alpha2a and alpha2b for etiotropic treatment of chronic hepatitis C patients.- In: Cytokines and liver. Int. Falk Sympos. N.78. Freiburg, 1994, p.52-53; 9. Mamedov M., Sailov M., Gudratov N., Akhmedova I. Viral hepatitis type B and type C serological markers among patients with acute viral hepatitis and malignant tumours in Azerbaijan Republic. - In: The hepatitis C virus and its infection: Symposium of Fed. Europ. Microbiol. Soc. Istanbul, 1993, p.59; 10. National Institutes of Health Consensus Conference on management of Hepatitis C. NIH statement. US Governm. Printing Office, Bethesda, 1997.

**SUMMARY**

**About results of human recombinant interferon drugs application for treatment of chronic hepatitis C patients**

**M.Mamedov, Kh.Akhmedbelliy, A.Dadasheva**

*The authors reviewed results obtained in clinical observation done in the Azerbaijan during the end of XX century and dedicated to estimation of effectivity of human recombinant interferon drugs for etiotropic treatment of chronic hepatitis C patients.*

Поступила 13.08.2010

## Распространённость хеликобактериоза и его роль в заболеваемости хроническим гастритом морских нефтяников

**Г.Ш.Шахмалиев**

Центральная больница нефтяников, г.Баку

Хеликобактериоз, возбудитель которого *Helicobacter pylori* был открыт сравнительно недавно (1983 г), является наиболее распространенным заболеванием современности [3]. В Азербайджане распространённость хеликобактериоза, согласно серологическим исследованиям, составляет в среднем 52,2 % [1]. (М.Г.Алиев, 2007 г.). Целый ряд исследований посвящен изучению патогенетического воздействия хеликобактериоза на организм человека, однако до сих пор конкретных данных не получено. Согласно отдельным сообщениям, самостоятельное течение хеликобактериоза вызывает разного рода диспептические симптомы [4, 8, 12].

В то же время установлена этиологическая роль хеликобактериоза в формировании многих нозологических форм гастроудоденальной направленности, в том числе и хронического гастрита (ХГ), однако необходимо отметить, что инфицирование происходит уже в детском возрасте [7, 9, 10, 13]. На фоне хеликобактериоза клиническое течение ХГ приобретает более тяжкий характер, а также трудно поддается лечению - причём трудоспособность и качество жизни больных существенно снижается [6]. Антихеликобактериальная терапия с использованием новых поколений антибиотиков значительно повышает коэффициент эффективности лечения ХГ, а также ускоряет процент реабилитации больных [2, 5, 11, 14]. Вместе с тем до сих пор остаются недостаточно освещенными вопросы взаимосвязи ХГ и хеликобактериоза и значение его этиологической роли в формировании ХГ [8, 13].

Принимая во внимание широкую распространённость ХГ среди нефтяников работающих в море, возникла острая необходимость определения уровня их

зараженности хеликобактериальной инфекцией, а также корреляция инфекции с ХГ.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Серологическое обследование на хеликобактериоз было проведено среди 917 работников морских нефтепромыслов, из которых 728 были морскими нефтяниками, в том числе 495 были заняты непосредственной добычей нефти (1-я группа), остальные 233 представляли администрацию, инженерно-технический и обслуживающий состав морских нефтяных платформ (2-я группа). Для получения сравнительных результатов также серологически обследовали 189 работников береговой службы обеспечения морских нефтепромыслов (3-я группа). Пробы сывороток крови у 169 нефтяников были взяты по мере их обращаемости в Центральную больницу нефтяников по поводу желудочно-кишечных нарушений, у остальных - по месту работы. Исследование проб крови проводили иммуноферментным анализом (ИФА) на полуавтоматическом анализаторе "Stat Fax - 303 Plus" с использованием тест-системы "Rio check., Inc 837 Cowan Rd.Burlingame,CA 94010". Пользовались визуально-аналоговой шкалой в соответствии с Сиднейской классификацией, в диагностике хронического гастрита, по мере необходимости прибегали к инструментальным методам таким как "зондирование с эндоскопией" с исследованием биоптатов из разных отделов желудка. Исследование 274 биоптатов на *H. pylori* цитологическим методом.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Массовость распространения хеликобактериоза среди населения практически всех стран мира еще раз подтверждается также и нашими исследованиями. Серопозитивные результаты были получены у 544 из 917 обследованных работников морского нефтепромысла. Если учесть, что антитела против *H. pylori* сохраняются в организме примерно два года, то выявленный уровень

**Таблица 1. Уровень серопозитивности хеликобактериальной инфекции разных групп морских нефтяников в зависимости от производственного стажа**

Производственный стаж, лет	Серопозитивность разных групп нефтяников, в %			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Всего
	p - 4 9 5	p - 2 3 3	p = 1 6 9	p = 917
<3,0	56,9±5,9	51,6±9,2	40,6±8,8	51,9±4,3
3,0-6,9	58,8±5,5	48,6±8,6	42,9±9,5	53,1±4,2
7,0-10,9	61,8±4,8	52,6±8,2	44,8±9,4	56,8±3,8
11,0-14,9	67,7±4,8	55,0±7,9	47,2±8,4	60,5±3,7
15,0-18,9	71,6±5,0	62,8±7,5	51,6±9,1	65,2±3,8
>19,0	75,0±5,5	69,6±6,9	51,5±8,8	67,8±3,9
Всего	65,1±2,1	57,5±3,2	46,6±3,6	59,3±1,6

Примечание: характеристика групп приведена в тексте

серопозитивности следует признать достоверным инфицированности *H. pylori*-инфекцией. Особенно высока инфицированность морских нефтяников- серопозитивными, оказались 456 из 728 исследованных проб сывороток крови (62,6±1,6%). Причем среди нефтяников, занятых добычей нефти на промыслах (1-я группа) серопозитивность выявлена у 322 из 495 обследованных (65,1± 2,1%). Тогда как среди нефтяников из числа администрации, инженерно-технического и обслуживающего персонала (2-я группа) она выявлена у 134 из 233 обследованных (57,5±3,2%;  $\gamma = 1,98$ ;  $p > 0,05$ ). Еще меньшая серопозитивность выявлена среди работников береговой службы обеспечения нефтепромыслов (3-я группа) - у 88 из 189 обследованных (44,6 ± 3,6 %;  $\chi^2=2,58$ ;  $p < 0,01$ ).

На разный уровень серопозитивности обследованных групп нефтяников оказывают влияние разного рода экзогенные факторы. Было сочтено целесообразным проанализировать полученные результаты в их зависимости от производственного стажа работы нефтяников (таблица 1).

Среди приведенных данных прослеживается выраженная положительная коррелятивная зависимость между уровнем инфицированности хеликобактериозом и продолжительностью производственного стажа на нефтепромыслах ( $\Gamma = +0,96 \pm 0,03$ ). Так, если в

группе обследованных уровень инфицированности нефтяников, у которых стаж работы не превышает 3 лет, составляют в среднем  $51,9 \pm 4,3$  %, то среди нефтяников со стажем работы более 19 лет он достигает  $67,8 \pm 3,9$  % ( $\Gamma = 2,74$ ;  $p < 0,01$ ). Несмотря на различные условия труда, подобная коррелятивная закономерность характерна для всех групп обследованных. Поэтому мы полагаем, что длительность работы на морских нефтяных платформах не оказывает прямого воздействия на уровень инфицированности нефтяников. Известно, что инфицирование *H. pylori* - инфекцией происходит уже с детских лет и с годами всё большее число людей приобретают эту инфекцию. Скорее всего, сказанное характерно и для нефтяников - чем больше их стаж работы, тем выше их возраст, что и приводит к накоплению среди них пораженных инфекцией.

Параллельное обследование на ХГ выявило заболевание у 322 нефтяников (35,5 ± 1,6 %), причем 212 случаев пришлось на обследованных 495 нефтяников из 1-й группы (42,8 ± 2,2%), а 71 случай соответственно на 233 нефтяников из 2-й группы (30,5 ± 3,0%;  $\gamma = 3,31$ ;  $p < 0,001$ ). Причем только 163 из 283 нефтяников с диагностированным ХГ ранее обращалось в ЦБН за медицинской помощью по поводу этого заболевания (23,2 ± 1,7%). Менее всего ХГ было выявлено сре-

**Таблица 2. Уровень заболеваемости ХГ разных групп морских нефтяников в зависимости от производственного стажа**

Производственный стаж, лет	Заболеваемость ХГ разных групп нефтяников, в %			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Всего
	p - 4 9 5	p = 233	p = 1 6 9	p = 917
<3,0	36,1±5,7	25,8±8,0	15,6±6,5	28,9±3,9
3,0-6,9	38,8±5,5	25,7±7,5	14,3±6,7	30,8±3,9
7,0-10,9	42,1±4,9	31,6±7,6	20,7±7,7	36,1±3,7
11,0-14,9	44,8±5,1	32,5±7,5	22,2±7,0	37,2±3,7
15,0-18,9	46,9±5,6	32,6±7,2	22,6±7,6	38,1±3,9
>19,0	48,4±6,3	32,6±7,0	27,3±7,9	38,5±4,1
Всего	42,8±2,2	30,5±3,0	20,6±2,9	35,1±1,6

**Таблица 3. Распределение случаев ХГ среди морских нефтяников с позитивным и негативным результатами серологического исследования на *H. pylori*-инфекцию**

Продолжительность течения ХГ, лет	Частота ХГ среди нефтяников, в %			
	Серопозитивных	Серонегативных	Достоверность различия	
	p = 544	p = 373	1;	p
1 < 1,0	28,6±5,2	28,8±6Д	0,02	>0,05
1,0-2,4	32,1±5,2	42,9±6,7	1,27	>0,05
2,5-3,9	37,1±5,1	44,3±6,4	0,88	>0,05
4,0-5,4	40,2±5,1	21,9±5,2	2,91	<0,05
5,5-6,9	54,5±4,9	14,7±4,3	6,11	<0,001
>7,0	52,5±4,9	8,3±3,3	7,49	<0,001
Всего	41,5±2,1	25,7±3,3	5,08	<0,001

ди нефтяников 3-й группы - 39 случаев из 189 обследованных (20,6 ± 2,9%; I = 2,37; p < 0,02). Уровень заболеваемости ХГ в зависимости от стажа работы нефтяников показан в таблице 2.

Уровень заболеваемости ХГ, как и при хеликобактериозе, оказался в прямой зависимости от продолжительности стажа работы на нефтепромыслах (Г = 0,92 + 0,06). Например, в общей группе при стаже работы менее 3 лет он составляет в среднем 28,9 ± 3,9 % , а при стаже работы, превышающей 19 лет, достигает 38,5 ± 4,1 % (I = 1,70; p > 0,05). Условия работы на морских нефтепромыслах весьма специфичные, в частности необычная длительная морская среда обитания, нерегламентированный рабочий день, нерациональное и безрежимное питание, подверженность климатическим факторам (жара, холод, ветры), стрессовые нагрузки, высокий уровень табакозависимости. В совокупности, перечисленные экзофакторы, играют доминантную роль в формировании ХГ и чем больше подвержены их воздействию нефтяники, тем чаще у них развивается это заболевание. Не случайно, заболеваемость более высока среди 1-й группы нефтяников, нежели 2-й и особенно 3-й группы.

Доминирующим фактором риска формирования ХГ среди морских нефтяников является хеликобактериоз, убедительным свидетельством которого является следующее: 226 из 322 диагностированных случаев ХГ пришлось на 544 нефтяника с серопозитивностью (41,5 ± 2,1%), а остальные 96 случаев ХГ пришлось на 373 нефтяника с серонегативностью (25,7 ± 2,3%; I = 5,08; p < 0,001). Хеликобактериоз является не только одной из ведущих причин формирования ХГ, но снижает эффективность его лечения, что способствует многолетнему течению заболевания с периодическими обострениями. Данные о продолжительности течения ХГ в зависимости от результатов серологического обследования приведены в таблице 3.

Данные таблицы указывают, на то, что при самостоятельном протекании ХГ у значительного числа нефтяников продолжительность заболевания составляет 1,0 - 2,4 лет - 42,9 ± 6,7 % случаев и 2,5 - 3,3 лет - 44,3 ± 6,4% случаев (I = 0,15; p > 0,05). При ассоциа-

ции ХГ, *H. pylori*- инфекцией большая часть случаев протекает в течение 5,5-6,9 лет и даже превышает 7 лет-соответственно 54,5 ± 4,9 и 52,5 ± 4,9% (I=0,29; p > 0,05). Согласно произведенным расчетам среднее продолжительность течения ХГ составляет 3,25 ± 0,5 лет, при ассоциации с *H. pylori*- инфекцией она возрастает до 4,84 ± 0,3 лет (I = 2,74; p < 0,01).

Несмотря на довольно значительную часть инфицированности нефтяников, у 25,7 ± 2,3% их ХГ отсутствовал. Поэтому мы полагаем, что этиологическая значимость *H. pylori* +- инфекции возрастает при ослаблении защитных функций организма, что происходит под воздействием выше отмеченных экзофакторов, обусловленных производственной средой морской нефтедобычи. Сочетание воздействий, которые создают необходимые предпосылки для формирования ХГ. Одновременно с этим необходимо остановиться на данных 318 из 544 серопозитивных нефтяников, у которых ХГ отсутствовал. Согласно анамнезу болезни глубиной в 2 года, 133 из 318 указанных нефтяников (41,8 ± 2,8 %) отмечали у себя разной степени тяжести симптомы диспепсии, причем в 85 случаях они повторялись неоднократно и после приема различных лечебных средств, а при применении преимущественно антибактериальных лекарственных средств симптомы стихали.

Таким образом, хеликобактериоз широко распространен среди нефтяников и играет в сочетании с неблагоприятными факторами производственной среды морской нефтедобычи важную роль в этиологии ХГ.

Заболевание приобретает затяжное течение с частыми рецидивами и трудно поддается лечению. При определенных условиях хеликобактериоз самостоятельно оказывает негативное воздействие на организм нефтяников, проявляющийся диспептическим синдромом. Для профилактики ХГ среди морских нефтяников необходимо не только устранить или снизить активность неблагоприятных производственных экзофакторов риска, но и проводить периодически серологическое обследование на хеликобактериоз и по показаниям подвергать инфицированных антибактериальному лечению.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Г. Микробиологические аспекты диагностики хеликобактериоза, его эпидемиологические особенности и система лечебно-профилактических мер: автореферат на диссертацию доктора медицинских наук. Баку, 2007 г., с.40; 2. Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н., Тагаринов П.А., Лукьянова Е.А. Применение азитрокса (азитромицина) и гастрозола (омепразола) в составе эрадикационных схем при хеликобактерной инфекции. - Фарматека, 2006, 12:10-16; 3. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М.: ИД "Медпрактика-М"; 2003; 4. Кононов А.В. Воспаление как основа Helicobacter Pylori-ассоциированных болезней. - Арх. пат., 2006, 5:3-10. 5. Осадчук А.М., Милова-Филиппова Л.А., Кветной И.М. Эрадикационная терапия и процессы пролиферации и апоптоза в желудке больных язвенной болезнью. - Клини. мед., 2009, 5:43-47; 6. Циммерман Я.С. Эволюция стратегии тактики лечения Helicobacter Pylori - зависимых заболеваний. - Клини.мед., 2007, 8:9-14; 7. Циммерман Я.С. Проблема хронического гастрита. - Клини. мед., 2008, 5:13-21; 8. Циммерман Я.С. Гастродуоденальные заболевания и Helicobacter Pylori - инфекция: общее обозрение проблемы. - Клини. мед., 2009, 5:9-15; 9. Чернин В.В. Хронический гастрит. Тверь, 2006; 10. Blaser M.J. Helicobacter pylori and gastric disease. - Br. Med. J., 1998, v.316, 1507-1510; 11. Chan L.-T., Lin J.-T., Tai J.J. et al. Long-term results of anti-Helicobacter pylori therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT-lymphoma. - J.Natl. Cancer Inst. 2005, v.97, p.1345-1353; 12. De Schryver A. Van Winekel M.A. Helicobacter pylori - infection: Epidemiology and occupational risk for the health care workers. - Ann. Acad. Med. Singapore, 2001, v.30 (5), p.457-463; 13. Malfertheiner P., Megraud F., CT Morain C. et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori - infection. The Maastricht - 2-2000

Consensus Report. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002; 16: 167-180; 14. Nista E.C., Candelli M., Zocco M.A. et al. Levofloxacinbased triple therapy in first-line treatment for Helicobacter pylori eradication. - Am. J. Gastroenterol. 2006; 101: 1985- 1990; 15. Peitz U., Sulliga M., Wolle K. et al. High rate of posttherapeutic resistance after failure of microcline- nitroimidazole triple therapy to cure-line therapies in a randomized study. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002; 16:315-322.

## SUMMARY

**Prevalence of helicobacteriosis and its role in morbidity of chronic gastritis of see oil industry workers**

**G.Shakhmaliyev**

*During serology tests of oil industry workers has been revealed that Helicobacter Pylori is wide populated & ethiology value of combination of infection with specific industrial eczogenic factors (offshore enviroment, overtimes, nonrational diete, stressful conditions, weather conditions, tobacco) in appearing of Chronic Gastritis (CG). Improvemet of work conditions & also tretment of Helicobacter Pylori as per nessecerity is needed for effective profilaksis of Chronic Gastritis among offshore workers.*

Поступила 17.08.2010

## Полимодалные вызванные потенциалы при рассеянном склерозе

**Н.А.Несруллаева, Р.К.Ширалиева, С.К.Гусейнова**

Национальный центр офтальмологии им. акад. З.А.Алиевой, Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, г.Баку

Рассеянный склероз (РС) - хроническое аутоиммунное, демиелинизирующее заболевание с преимущественным поражением центральной нервной системы, имеющее неуклонно прогрессирующее течение с постепенным накоплением необратимого неврологического дефицита, патофизиологическим механизмом которого является аутоагрессия против миелина ЦНС. Однако морфологическим изменениям при РС подвергаются не только оболочки проводников ЦНС, но и сами аксоны [15]. В начальной стадии заболевания склеротические бляшки поражают только миелиновую оболочку, а осевые цилиндры сохраняются, не теряют проводимости и способны при восстановлении миелина восстановить свою функцию. Сохранностью осевых цилиндров объясняется характерное для начальной стадии РС ремитирующее течение. В дальнейшем процесс может переходить на осевые цилиндры, которые не способны к регенерации и тогда развивается стойкое поражение ЦНС. Снижение зрения в 50% случаев является первым проявлением РС, что вызвано возникновением блока проводимости вследствие нарушения проницаемости гематоэнцефаличес-

кого барьера без демиелинизации или аксональной дегенерации [2]. Задержка проведения импульса, обусловленная воспалительными изменениями зрительного нерва и частичной демиелинизацией нервных волокон, выявляется при помощи вызванных потенциалов (ЗВП), может возникать раньше клинических проявлений [11].

Метод вызванных потенциалов находит все более широкое применение в неврологической практике и, в частности при РС, позволяет получить объективную информацию о состоянии различных сенсорных систем, например, зрения, слуха, осязания и т.д. Большое значение вызванные потенциалы имеют при начальной постановке диагноза, для контроля функционального состояния демиелинизированных нервных волокон, оценке распространенности патологического процесса и распространения заболевания на другие системы, для мониторинга статуса больного.

Анализируя значительный клинический материал, авторы [5,12,13] нашли патологические ЗВП во всех случаях установленного клинически РС с оптическими невритами в анамнезе, а также у больных с



достоверным (100%) или вероятным диагнозом РС и в 65% - возможных случаев РС. Соматосенсорные потенциалы, вызываемые при раздражении срединного или малоберцового нервов (ССВП), выявляют аномалию при РС значительно чаще, чем слуховые стволовые вызванные потенциалы (АСВП) и несколько реже, чем ЗВП [14]. Установлено, что у больных РС при полном исчезновении ранних компонентов СВП (P2, P300), поздние в большинстве случаев не подвергались существенным изменениям, и снижение их амплитуды наблюдалось только в далеко зашедших стадиях и при грубой декомпенсации [15]. Менее информативно, особенно в дебюте РС, изучение слуховых стволовых вызванных потенциалов, особенно при отсутствии четких клинических признаков поражения стволовых структур головного мозга [17]. Сопоставление показывает, что наличие изменений вызванных потенциалов всех трех модальностей делает диагноз РС практически полностью достоверным.

Цель: Изучить частоту и характер изменений полимодальных вызванных потенциалов у пациентов с рассеянным склерозом.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В данной работе анализировались результаты исследования 40 пациентов с РС. Из них 16 мужчин и 24 женщины, средний возраст больных составлял 26,8 лет. Проведенный нами анализ времени дебюта заболевания показал, что у 5 (12,5%) пациентов болезнь началась в возрасте до 20 лет, у 24 (60%) - 21-29 лет и у 11 (27,5%) пациентов - 30-40 лет. У 31 больных (77,5%) имелись проявления церебростинальной формы заболевания, у 9 больных (22,5%) - церебральной формы. Для постановки диагноза РС использовались критерии, разработанные в НИИ неврологии РАМН.

Методы исследования представлены визометрией, компьютерной периметрией, офтальмобиомикроскопией, а также электрофизиологическими методами исследования зрительных вызванных потенциалов на шахматный паттерн и вспышку, слуховых вызванных потенциалов и соматосенсорных вызванных потенциалов. Исследование ВП проводилось на аппарате "Нейро-ЭРГ" фирмы Нейрософт (Россия). Больным с целью верификации заболевания была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в режимах T1 и T2 взвешенных изображений.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Результаты неврологического обследования позволили установить, что изменения в статусе отмечались у 75,6% пациентов и характеризовались поражением пирамидного тракта в виде повышения сухожильных и периостальных рефлексов с расширением рефлексогенных зон (68%), отсутствием или быстрым истощением брюшных рефлексов (74%), повышением мышечного тонуса; нарушением функций мозжечка - атаксия, интенционное дрожание, адиадохокнез, неустойчивость в позе Ромберга (85%). Чувствительные нарушения в виде гемигиперестезии снижения вибрационной чувствительности наблюдались в 58% случаев. Расстройства функции тазовых органов по типу задержки в 30% случаев.

Офтальмологические проявления характеризовались резким снижением зрения преимущественно на одном глазу. Неврит зрительного нерва у 35 пациентов

(87,5%) протекал как односторонний процесс, у 5 пациентов (13,5%) - двусторонний.

Больные предъявляли жалобы на выраженную болезненность при движении глазных яблок, усиливающуюся при взгляде кверху, боль в лобно-височной области, появление "темного пятна" перед глазом, изменение яркости цвета, снижение остроты зрения.

Острота зрения колебалась в пределах от 1,0 до < 0,1. В 20% случаев (8 глаз) острота зрения составляла 0,8-1,0, в 27,5% случаев (11 глаз) - 0,7-0,2, в 32,5% (13 глаз) - 0,1, в 45% случаев (18 глаз) - < 0,1. В некоторых случаях, при нерезком снижении остроты зрения наблюдалось изменение контрастности, что вероятно связано с нарушением проведения нервных импульсов по демиелинизированным волокнам [5]. При исследовании полей зрения нами была выявлена относительная центральная скотома (16 глаз), абсолютная центральная (11 глаз), парацентральная скотома (13 глаз), концентрическое сужение (8 глаз), гемианопсия (2 глаз), а также нарушением цветового зрения, преимущественно на красный и зеленый цвета, что наблюдалось нами в 64% случаев. Одним из клинических симптомов, наблюдаемых нами в процессе исследования, являлось негрубое расстройство глазодвигательной иннервации, в виде слабости конвергенции и аккомодации у 12 больных (15 глаз), незначительного ограничения движений глазных яблок кнаружи у 8 больных (8 глаз), наличия нарушения зрачковых реакций в 9 больных (12 глаз), проявляющихся вялостью прямой зрачковой реакции на свет. В 32% случаев определялся горизонтальный нистагм, что является одним из патогномоничных признаков для демиелинизирующих поражений ЦНС [7].

Офтальмоскопически важным признаком неврита зрительного нерва на фоне рассеянного склероза являлось наличие "щелевидных" дефектов сетчатки по краю диска у 25 пациентов (62,5%). Эти дефекты сетчатки указывают на наличие атрофии слоя нервных волокон [6], причем эти изменения могут наблюдаться у 70% больных с РС без зрительных нарушений в анамнезе.

В связи с развитием метода ВП появилась возможность изучать патофизиологические механизмы демиелинизирующего процесса, с которым связаны некоторые особенности течения РС. Демиелинизация нервных волокон обуславливает нарушение проведения нервного импульса, при этом увеличивается время, снижается скорость проведения, что вызывает нарушение проведения повторных раздражений. Замедление проведения импульсов по нервным волокнам при поражении миелина считается одним из основных механизмов задержки ВП. При исследовании ЗВП измерялись следующие параметры: латентность и амплитуду пиков P100 и P2 во всех отведениях, оценивали их форму, межкокулярную разницу латентностей и межполушарную асимметрию.

Патологическое удлинение латентности P100 (шахматный паттерн) на глазу с ОН в пределах от 112 до 143 (норма  $100 \pm 3$  мкс) отмечалось у 12 больных

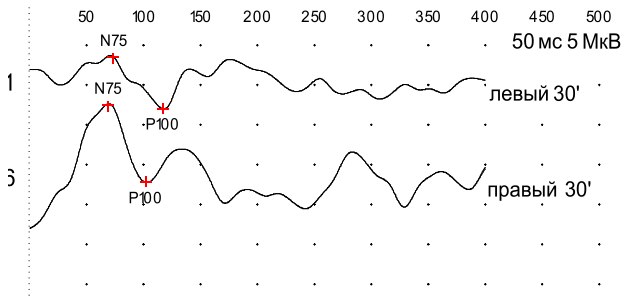


Рис. 1. Зрительные ВП. Обращаемый паттерн

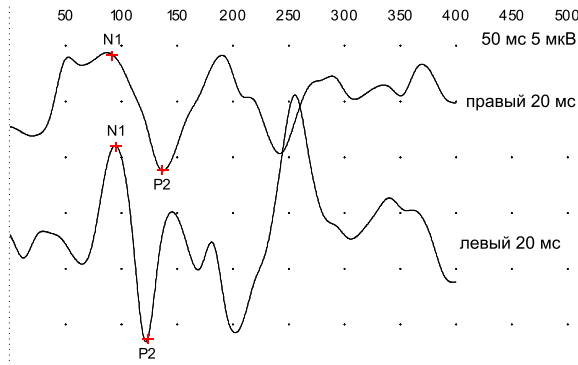


Рис. 2. Зрительные ВП. Вспышка света

(14 глаз), удлинение латентности с изменением вершины пика P100 W-видной формы у 8 больных (10 глаз), что говорит о грубом нарушении проводимости в зрительного нерва (рис. 1).

У 12 больных (16 глаз) выявилось снижение амплитуды P100 в пределах от 5 до 2мкВ (норма 7-12 мкВ) связанное с блоком проведения импульса в результате воспалительных изменений ЗН. При исследовании ЗВП на вспышку (рис. 2) отмечалось замедление проведения возбуждения в виде удлинения латентности пика P2 в пределах 122-147 мкВ (норма  $100 \pm 15$  мкВ) у 9 больных (11 глаз) и снижение амплитуды до 1,5-3 мкВ (норма  $10 \pm 5$  мкВ) у 7 больных (9 глаз).

В результате исследований было выявлено, что задержка появления пика P100 при сохранении нормальной амплитуды указывает на демиелинизирующий процесс, который не завершается гибелью аксона. Однако по данным ряда авторов [14], поражение зрительного нерва при РС сопровождается снижением амплитуды пика P100, особенно при вовлечении корковых отделов зрительного анализатора. В свою очередь Л.Р. Зенков [4] объясняет снижение амплитуды вызванного ответа не только гибелью аксоном, но и удлинением цикла их возбудимости и замедлением синаптической передачи импульсов за счет нарушений медиаторного обмена при РС.

Зрительные вызванные ответы на парных глазах у 11 пациентов, не имеющих при клиническом исследовании функциональных нарушений, характеризовались значительной межюкулярной разницей латентностей P100 - P2 от 11 мс и выше при норме  $< 6,16$  мс. Полученная асимметрия латентностей свидетельствует о вовлечении в патологический процесс зрительных путей парного глаза на субклиническом уровне.

При исследовании ЗВП в фазе клинической ремиссии, в частности, при восстановлении остроты зрения и улучшении картины глазного дна выявлена положительная динамика параметров вызванных ответов в виде достоверного, укорочения латентных периодов пика P100.

В норме ответ АСВП состоит из 7 пиков, первые пять из которых появляются наиболее устойчиво, поэтому в наших исследованиях анализу подвергались именно эти пики. I пик - это потенциал действия слухового нерва, II пик - кохлеарных ядер, III пик - оливарного комплекса, IV пик - боковой петли, V пик - нижних бугров четверохолмия. Определяли амплитуду и латентный период пиков, величину межпиковых интервалов I-III, I-V, III-V, оценивали межполушарную асимметрию и форму пиков (рис.3). При анализе коротколатентных слуховых вызванных потенциалов у 21 пациента РС в фазе обострения была выявлена тенденция к увеличению латентного периода пика V и увеличение межпиковых интервалов I-III до 3,7 мс и I-V до 6,2 мс. Величина III-V интервала оставалась в пределах нормы. Изменение формы IV-V пиков отмечалось в 2-х случаях, а межполушарная асимметрия в 4-х случаях. Согласно данным ряда авторов [1], увеличение латентного периода V пика коррелирует с клиническими проявлениями в 79% случаев и в 21% не сопровождается клиническими симптомами. Полученные результаты об изменении АСВП у больных РС свидетельствуют о вовлечении в демиелинизирующий процесс волокон слуховой системы и образовании очагов демиелинизации в стволовых структурах головного мозга, т.к. изменения в основном касаются временных параметров III и V пиков. Причем данные изменения нарастают по мере перехода от дебюта или обострения РС к фазе клинической ремиссии.

При анализе ССВП с срединного нерва у 12 паци-

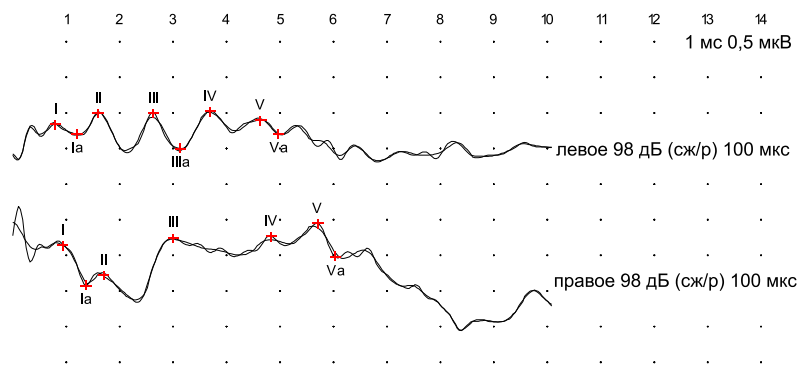
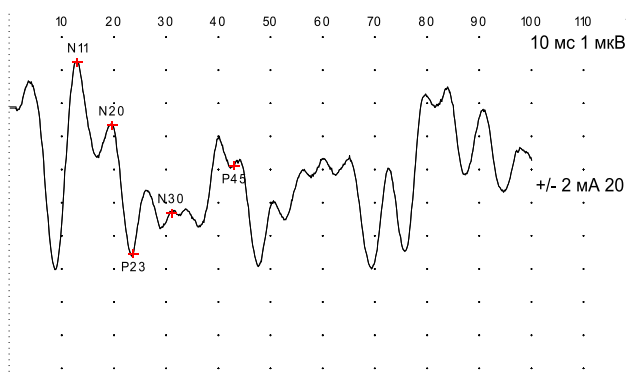


Рис. 3. Слуховые ВП. Коротколатентные



**Рис. 4. Соматосенсорные ВП. Коротколатентные. s. Medianus**

ентов в фазе обострения выявлено увеличение латентного периода пика P8 по сравнению с нормой и тенденция к увеличению латентного периода пика N20. У 7 пациентов отмечалось снижение амплитуды пиков N20 (первичная соматосенсорная кора) и N13 (шейный отдел спинного мозга) (рис 4). Увеличение латентных периодов компонентов с изменением формы ответа с одновременным снижением амплитуды пиков свидетельствует об аксонально-демиелинизирующем характере поражения афферентных чувствительных путей с верхних конечностей. При записи с точки Эрба основным компонентом являлся пик N9, который отражает периферическую активацию нейронов плечевого сплетения. При записи с точки CVII выделяли пики N11, N13, N14, с центрального электрода регистрировали пики N20 и P25. Пик N11 соответствует импульсам из шейного отдела спинного мозга, N13 - из клиновидного ядра, N14 - из медиальной петли, N20 - отражает активность таламуса и таламокортикальной радиации, P25 - потенциал коры.

Анализируя данные клинического и электрофизиологического обследований у 40 пациентов с рассеянным склерозом, в 86,9% выявлено удлинение латентности и снижение амплитуды зрительного вызванного ответа при стимуляции пораженного глаза. Субклинические изменения контралатерального "здорового" глаза в 76,8% в виде значительной межкокулярной разницы латентностей, что указывает на дессиминацию процесса в пределах зрительной системы. Анализ соматосенсорных вызванных потенциалов с срединного нерва выявил у 19 пациентов увеличение латентного периода и снижение амплитуды пиков, что свидетельствует об аксонально-демиелинизирующем поражении чувствительных путей с верхних конечностей. При анализе коротколатентных слуховых вызванных потенциалов у 21 пациента РС была выявлена тенденция к увеличению латентного периода и увеличение межпиковых интервалов. То., наличие изменений вызванных потенциалов всех трех модальностей делает диагноз РС практически полностью достоверным.

Полученные результаты демонстрируют значение нейрофизиологического метода исследования ВП в выявлении поражения, а также анатомического уровня поражения в соответствующих проводящих путях

и отражают различную степень нарушений проведения импульса в зависимости от стадии активности и варианта течения РС и соответственно выраженности неврологических нарушений.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бехтерева Е.Л. Диагностическое значение полимодальных вызванных потенциалов при рассеянном склерозе и сходных с ним состояниях Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Киров, 1999, 163 с.;
2. Гусева М.Р. Оптический неврит в клинике рассеянного склероза и современные критерии лечения // Материалы 4-ой Московской научно-практической нейроофтальмологической конференции, 2000, с.25-37;
3. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы в клинической практике, 1997;
4. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. Москва, 2004;
5. Касимов Э.М., Ширалиева Р.К., Гусейнова С.К., Несруллаева Н.А., Ибрагимов Н.М., Абдуллаев К.М. Оптический неврит при рассеянном склерозе. Некоторые аспекты современной офтальмологии, стр 76-83, 2007;
6. Карлова З.И. Клинико-иммунологические особенности оптического неврита при рассеянном склерозе. Автореферат диссертации кандидата медицинских наук, 1997;
7. Колотова А.И., Зуева О.Д. Нейроофтальмологическая симптоматика рассеянного склероза // Вестник офтальмологии, 2002, №2;
8. Нероев В.А., Карлова И.З., Бойко А.И., Зайцева О.В., Гусев Е.И. Клинические особенности течения оптического неврита и изменения локального иммунного ответа у больных рассеянным склерозом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2004, №9, с.4-9;
9. Романова Е.В. Глазные проявления при рассеянном склерозе // Вестник офтальмологии, 2002, №1, с.51-52;
10. Романова Е.В. Нарушения зрительных функций в ранней диагностике демиелинизирующих поражений зрительного нерва при рассеянном склерозе. Автореферат диссертации кандидата медицинских наук, 2003;
11. Boose M., Cranford J. Auditory event-related potentials in multiple sclerosis // Am.J.Otol., 1996, v.17, N1, p.165-170;
12. Cjnfavreux Ch., Mauguier F., Courjon J et al. Evolution des potentiels evokes dans la sclerose en plaques. Correlations cliniques et considerations physiopathologiques. A propos de 25 malades. // Rev.neurol.-1998.-Vol.137.-N 2.-P.121-132;
13. Fuhr P., Borggreffe-Chappuis A., Schindler C. and Kappos L. Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis // Brain, Vol. 124, No. 11, 2162-2168, 2001;
14. Lascano A., Kurian M., Lalive P., Chofflon M., Michel C. Clinical evoked potential imaging in multiple sclerosis. // Neurophysiology, 2008 v.119, Issue 1, p.11-14;
15. Kaur P, Bennett J.L. Optic neuritis and the neuro-ophthalmology of multiple sclerosis // International Review of Neurobiology, 2007; 79:633-637;
16. Shiappa K., Harrison J., Brooks E., Young R. Brainstem auditory evoked responses in 200 patients with multiple sclerosis // Ann. Neurol.-1998.-Vol.17.-P.135-143;
17. Shindler KS, Guan Y, Ventura E, Bennett J, Rostami A. Retinal ganglion cell loss induced by acute optic neuritis in a relapsing model of multiple sclerosis // Multiple Sclerosis, 2006.

**SUMMARY**

**The polymodal caused potentials at multiple sclerosis**

**N.Nesrullayeva, R.Shiraliyeva, S.Guseynova**

*In the current research survey of 40 patients with spread sclerosis results are analyzed. 16 of them were women and 24 men; average age of patients was 26.8.*

*The received results show value of a neurophysiological method of research of the caused potentials in defeat revealing, and also anatomic level of defeat in corresponding conducting ways and reflect various degree of infringements of carrying out of an impulse depending on a stage of activity and a variant of multiple sclerosis and according to expressiveness of neurologic infringements.*

Поступила 19.08.2010

# Профилактическое поведение групп населения с коморбидными заболеваниями пародонта, желудка и *Helicobacter pylori* инфекцией

Р.М.Мамедов, Г.Ш.Шахмалиев

Азербайджанский медицинский университет, Центральная больница нефтяников, г.Баку

В течение последних 10 лет во всем мире при оценке состояния здоровья населения, особенно в организованных коллективах, стали больше уделять внимание хроническим неинфекционным заболеваниям [4, 13]. Распространенность воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) среди взрослого населения мира приобрела массовый характер. 30-40% населения страдает хроническим гастритом (ХГ), еще больше инфицированность *Helicobacter pylori* (Нр). Причем, неоспоримо установлена этиологическая роль Нр в развитии ХГ [3, 8, 9], а в последние годы появились сообщения о подобной роли Нр и в развитии ВЗП [2, 5, 6, 10]. При такой высокой распространенности всех трех заболеваний среди населения очень часты случаи их сочетаний, или коморбидности [1].

Вполне понятно, что коморбидность ВЗП, ХГ и Нр-инфекции, помимо случайности, может формироваться общими факторами риска, чаще всего они обуславливаются неадекватным профилактическим поведением населения. Выявление общих закономерностей коморбидности имеет важное значение в диагностике, лечении и профилактике заболеваний [1, 7, 11, 14]. ВОЗ на основании изучения распространенности поведенческих факторов риска развития неинфекционных заболеваний в 152 странах, объявила XXI век веком профилактики [12]. Оценке влияния особенностей профилактического поведения населения на формирование сочетанной заболеваемости ВЗП, ХГ и Нр-инфекцией посвящено настоящее сообщение.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** На базе Центральной больницы нефтяников (ЦБН) провели проспективное и серологическое обследование 609 человек, из числа посетителей стационарных больных или сопровождающих пациентов на диагностически-лечебные процедуры. Собирали стоматологический и гастрологический анамнезы с клиническим обследованием по показаниям. В зависимости от степени коморбидности сформировали 3 группы наблюдений (подробно в тексте). Пробы сыворотки крови на Нр-инфекцию исследовали иммуноферментным анализом на полуавтоматическом анализаторе "Stat Fax-303, Plus" с использованием тест-системы "Rio Check Inc 837 Cowan Rd. Burlingame, CA 94010".

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Серопозитивный результат на Нр-инфекцию был выявлен у 337 из 609 обследованных (55,3±2,0%), ВЗП диагностировали у 213 из них (35,0±1,9%; t=7,36; P<0,001), ХГ соответственно у 172 (28,2±1,8%; t=2,60; P<0,01). При этом у 393 обследованных одновременно присутствовало 2 заболевания (64,5±1,9%), а у 128 обследованных - 3 заболевания (22,3±1,7%). В зависимости от степени коморбидности сформировали 4 группы обследованных (табл. 1).

Анкетирование показывает, что обследованные подвержены воздействию многочисленных социально-поведенческих факторов, способных созданию риска формирования ВЗП, ХГ и Нр-инфекции и их коморбидности. Например, от 4,0±1,3 до 19,8±2,3% пациентов с высокой степенью коморбидности имели материальные затруднения, большую численность

Таблица 1. Степень коморбидности ВЗП, ХГ и Нр-инфекции

Заболеваемость	Частота степеней коморбидности							
	Высокая		Средняя		Низкая		Отсутствует	
	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	n=303		n=208		n=34		n=64	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нр	303	100,0±0,0	-	-	34	34,7±4,7	-	-
ВЗП	154	50,8±2,9	59	28,4±3,1	-	-	-	-
ХГ	149	49,2±2,9	24	11,5±2,2	-	-	-	-
В том числе:								
Нр, ВЗП	154	50,8±2,9	-	-	-	-	-	-
Нр, ХГ	149	49,2±2,9	-	-	-	-	-	-
ВЗП, ХГ	-	-	8	3,8±1,3	-	-	-	-
В том числе:								
Нр, ВЗП, ХГ	128	42,2±2,8	-	-	-	-	-	-

**Таблица 2. Оценка состояния здоровья анкетируемых при разных степенях коморбидности**

Оценка здоровья	Частота степеней коморбидности							
	Высокая		Средняя		Низкая		Отсутствует	
	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	n=303		n=208		n=34		n=64	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ущербное	92	30,4±2,6	24	11,5±2,2	-	-	2	3,1±2,1
Относительно удовлетворительное	154	50,8±2,9	103	49,5±3,5	12	35,3±8,3	10	15,6±4,6
Удовлетворительное	48	15,8±2,1	58	27,9±3,1	12	35,3±8,3	32	50,0±6,3
Нормальное	9	3,0±1,0	23	11,1±2,2	10	29,4±7,9	20	31,3±5,8

семьи, стесненное жилье, не соблюдали гигиену, нежеланную профессию, и в то же время злоупотребляли алкоголем, семейные отношения характеризовали напряженными, предпочитали самолечение, отличались недостаточной физической активностью. Еще чаще - от 21,1±2,3 до 32,0±2,7% обследованным были присущи и такие социально-поведенческие факторы, как несвоевременная медицинская обращаемость и низкая приверженность к лечению, избыточная масса тела, стрессовые нагрузки, нерациональное питание, питание всухомятку, табакзависимость, несоблюдение гигиены полости рта, общее пользование предметами быта. Неадекватное профилактическое поведение было отмечено у 43,9±2,9%, недостаточный уровень медицинских знаний - 41,9±2,8% обследованных. Нами рассчитано, что на всю группу обследованных с высокой коморбидностью приходится в среднем 4,3±0,12 социально-поведенческих факторов риска, реально способных формировать среди них ВЗП, ХГ и Нр-инфекцию.

При проспективных исследованиях важно изучение мнения анкетируемых о состоянии собственного здоровья. Хотя достичь достоверных оценок весьма сложно, тем не менее, путем вспомогательных вопросов удалось нацелить анкетируемых на достаточно правильные ответы. Результаты отражены в таблице 2.

Наиболее неблагоприятны оценки здоровья среди обследованных с высокой коморбидностью. Ущербным свое здоровье считали 30,4±2,6% обследованных, более половины из них оценили здоровье относительно удовлетворительным - 50,8±2,9% (t=5,24;

P<0,001). Удовлетворительным признали здоровье всего 15,8±2,1% обследованных (t=9,78; P<0,001) и очень небольшое число обследованных считают свое здоровье нормальным - 3,0±1,0% (t=10,41; P<0,001). Очевидно, что чем больше компонентов составляют коморбидность, а в нашем случае ими являются ВЗП, ХГ и Нр-инфекция, тем больше страдает здоровье. Однако следует отметить, что даже при таких неблагоприятных самооценках здоровья, медицинская обращаемость обследованных и их приверженность оставляет желать лучшего. Например, 41 из 246 обследованных, оценивших здоровье ущербным или относительно удовлетворительным (16,7±2,4%), в течение последнего года вообще не обращались за медицинской помощью, а обращаемость остальных не превышала 3 визитов в год, что также следует признать недостаточным. Ко всему, 46 из 205 обследованных, обратившихся за медицинской помощью, преждевременно сокращали курс лечения или сокращали число предписанных лекарств.

Низкая лечебная приверженность обусловлена следующими причинами. Во-первых, даже при тройной заболеваемости, клиническое их течение протекает в более легких формах и при улучшении самочувствия у больных снижается ответственность за продолжение лечения. Во-вторых, врачи затрудняются в поставке интегрированного диагноза, особенно относительно Нр-инфекции, что зарождает у больных недоверие к ним. В-третьих, как уже отмечалось, уровень медицинских знаний у части населения очень слабый и поэтому для него характерно неадекватное

**Таблица 3. Уровень готовности анкетируемых по модификации профилактического поведения при разных степенях коморбидности**

Уровни модификации готовности	Частота степеней коморбидности							
	Высокая		Средняя		Низкая		Отсутствует	
	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	n=303		n=208		n=34		n=64	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Высокий	66	21,8±2,4	67	32,2±3,2	11	32,4±8,1	36	56,3±3,2
Средний	85	28,1±2,6	86	41,3±3,4	15	44,1±8,6	14	21,9±5,2
Низкий	79	26,1±2,5	35	16,8±2,6	5	14,7±6,2	9	14,1±4,4
Отсутствует	73	24,1±2,5	20	9,6±2,0	3	8,8±4,9	5	7,8±3,4

профилактическое поведение.

По мере снижения степени коморбидности показатели самооценок здоровья обследованными намного улучшаются. Так, при средней коморбидности большинство обследованных оценили здоровье относительно удовлетворительным - 49,5±3,5%, удовлетворительным - 27,9±3,1% ( $t=4,62$ ;  $P<0,001$ ), а нормальным - 11,1±2,2% ( $t=4,42$ ;  $P<0,001$ ). Но и среди них все же 11,5±2,2% обследованных оценили свое здоровье ущербным, хотя эта оценка намного уступала аналогичному показателю для обследованных с высокой степенью коморбидности, составившему 30,4±2,6% ( $t=5,54$ ;  $P<0,001$ ). При низкой степени коморбидности показатели самооценок уровней здоровья были примерно одинаковыми и варьировали от 29,4±7,9 до 35,3±8,3% ( $t=0,51$ ;  $P<0,05$ ), а обследованных с ущербным здоровьем не было. Интересно то, что при отсутствии коморбидности 3,1±2,1% обследованных признали здоровье ущербным, еще 15,6±4,6% относительно удовлетворительным ( $t=2,47$ ;  $P<0,05$ ). Возможно, у них были другие заболевания.

Разъяснительная работа среди обследованных о важности для укрепления здоровья модификации своего профилактического поведения по устранению или снижению активности вышеотмеченных факторов риска формирования ВЗП, ХГ и Нр-инфекции выявила их следующий уровень готовности (таблица 3).

Согласно нашим расчетам, формирование коморбидности ВЗП, ХГ и Нр-инфекции, преимущественно происходит, исключая наследственно-генетические механизмы, под одновременным воздействием на организм более 4 социально-поведенческих факторов. Наиболее важными среди них, обладающих равнозначным действием при этих заболеваниях, являются избыточная масса тела, табакозависимость, стрессовые нагрузки, пищевые, гигиенические, семейные изьяны и т.д. Готовность обследованных модифицировать 5 и более факторов оценивалось как высокий уровень, 2-4 факторов - средний уровень, 1-2 фактора - низкий уровень. При высокой коморбидности выделенные уровни модификационной готовности распределены примерно одинаково - от 21,8±2,4 до 28,1±2,6% ( $t=1,63$ ;  $P>0,05$ ). Чем ниже уровень степеней коморбидности, тем больше улучшаются уровни модификационной готовности населения. Тем не менее, приведенные данные убеждают в том, что широкая распространенность ВЗП, ХГ и Нр-инфекции прежде всего связана с изьянами профилактического поведения, низкой его готовностью заботиться о собственном здоровье.

Таким образом, высокая заболеваемость и коморбидность ВЗП, ХГ и Нр-инфекции формируются под воздействием более 4 социально-поведенческих фак-

торов риска. При коморбидности ухудшаются самооценка здоровья, снижается уровень ответственности по медицинской обращаемости и приверженности к лечению. Для повышения эффективности профилактики ВЗП, ХГ и Нр-инфекции важное значение имеет работа по повышению готовности населения по модификации профилактического поведения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности. - Клин. мед., 2009, N.2, с. 69-71; 2. Елизарова В.М. Helicobacter pylori-ассоциированная патология полости рта у детей. - Стоматология, 2006, т.85, N.5, с. 64-69; 3. Жебрун А.В., Александрова В.А., Гончарова Л.В., Ткаченко Е.И. Диагностика, профилактика и лечение заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori-инфекцией. - Санкт-Петербург, 2002, с.346; 4. Концевая А.В., Калинина А.М., Григоров Ц.А. Поведенческие факторы риска и их коррекция в организованных коллективах. - Проф. мед., 2009, N.4, с.8-15; 5. Чобанов Р.Э., Мамедов Р.М. Пародонтальные карманы как биотопы накопления и жизнедеятельности Helicobacter pylori. - Сиб.мед. жур., 2008, N.7, с. 72-74; 6. Berroteran A., Perrone M., Correnti M. et al. Detection of Helicobacter pylori DNA in the oral cavity and gastroduodenal system of a Venezuelan population. - J.Med.Microbiol., 2002, v.51, N.9, p.761-770; 7. Caughey G.E., Vitry A.I., Gilbert A.L., Roughton E.E. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. - BMC Public Health, 2008, N.8, p.221; 8. Maratka Z. Helicobacter pylori and new concept in gastroduodenal diseases. Prague, 2009, p.273; 9. Misiewicz G., Harris A. Helicobacter pylori. London, 2004, p.306; 10. Shomiyama T., Horie N., Kato T. et al. Helicobacter pylori in oral ulcerations. - J. Oral Sci., 2000, N.4, p.225-229; 11. van Weel C., Schellevis F.G. Comorbidity and guidelines: conflicting interests // Lancet, 2006, v.367, p.550-551; 12. WHO. Preventing chronic diseases: A vital investment. World Health Organization, Geneva 2005 (ISBN 92 4 156300 1) Available from: [http://www.who.int/chp/chronic\\_report/full\\_report.pdf](http://www.who.int/chp/chronic_report/full_report.pdf); 13. WHO. Preventing Noncommunicable in the Workplace through Diet and Physical Activity. WHO/World Economic Forum Report of a Joint Event. ISBN 978 92 4 1596329. WHO 2008, p.52; 14. Zhang M., Holman C.D., Price S.D. et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study // B.M.J., 2009, v.338, p.a2752.

## SUMMARY

**The prophylaxis behavior of people groups with comorbide diseases of periodonties, stomach and Helicobacter pylori-associated infection**  
R.Mamedov, G.Shakhmaliev

*The performed investigation shows, that the high level and comorbidity of infections periodontal disease, chronic gastritis (CG) and Helicobacter pylori-infections forme under the action of more than 4 social-behavior risk factors. At the comorbide condition became worse the attention to health, became less the patients satisfaction to medical appointment and treatment. For the making lighter the effectiveness of prophylaxis infections periodontities, chronic gastritis and Hp-infections it is important to make higher the patient satisfaction modification of prophylactic behavior.*

Поступила 23.08.2010

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

### Функциональная морфология корневой части волос и перспективы применения ее морфологических параметров в судебно-медицинской практике

М.О.Бунятов, Н.С.Коркмазова, А.А.Ханмамедова

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Морфологически волос делят на три части- стержневую или стержень волоса, корневую или корень волоса, луковичную или луковицу волоса [5, 8, 9].

В судебно-медицинском аспекте подробно исследована стержневая часть волоса [1, 2, 3, 6], тогда как корню и луковице волоса в этом смысле уделено внимания значительно меньше.

Текстура человеческих волос неоднородна на всем протяжении корневой части и луковицы и представлена тремя отделами - кутикулой, корковым веществом и мозговым веществом. Составляющие их основную структурные компоненты отличаются друг от друга по всем своим важнейшим параметрам-гистологическим, электронно-микроскопическим и гистохимическим, что с успехом может быть заложено в основу экспертизы волос.

Кутикула волоса в корневой его части представлена одним рядом кератинизированных, черепицеобразно упакованных обратно к направлению клеток кутикулы внутренней оболочки корневой части волоса. Под электронным микроскопом кутикула волоса образована тонкими вытянутыми пластинками, содержащими гомогенный электронно-плотный матрикс. Интерцеллюлярные щели между этими клетками чрезвычайно узкие, заполнены гомогенной субстанцией. Контакты осуществляются посредством кератинизированных десмосом остатки ядер сохранены в некоторых клетках. Гистохимически клетки кутикулы в корневой части содержат меланосомы, дисульфидные группы цистины, частично аминные группы белка, триптофан и лизин. Активность окислительно-восстановительных ферментов или протеолитических пептидаз в кутикуле волоса не констатируется [9, 8, 10].

Корковое вещество волос на уровне луковицы построено из вытянутых цилиндрических клеток с ядрами, в цитоплазме которых электронномикроскопически обнаруживаются фибриллярный аппарат, гомогенные отложения кератина. Кроме кортикальных клеток в составе луковицы можно обнаружить отростчатые клетки построенные по типу меланоцитов в эпидермисе. Выше уровня луковицы клетки корковой части утрачивают свои ядра, в цитоплазме происходит

конденсация тонофибриллярного аппарата, между клетками скапливаются пузырьки воздуха, а в самих клетках - включения меланина. Меласомальные комплексы в клетках коркового вещества как правило, не встречаются. По своим гистохимическим качествам анализируемые клетки приближаются клеткам кутикулы, но отличаются от последних по содержанию дисульфидных белковых групп и плотности кератина. Межклеточные контакты в корковом веществе волоса однообразны и осуществляются главным образом, за счет редуцированных и кератинизированных десмосом.

Мозговое вещество волос занимает их центральную часть, имеет значительную протяженность (почти до конца стержня), построено из клеток с неровными зубчатыми краями, которые содержат остатки ядер или сморщенные ядра, пузырьки воздуха, электронноплотные включения кератина. Гистохимически в мозговом веществе волос почти нет катионных белков, не обнаруживаются включения углеводов, дисульфидных групп белка, почти не обнаруживается триптофан, не выявляется лизин, тирозин, аргинин и гистидин, отсутствует ферментативная активность. Электронно-микроскопически мозговое вещество характеризуется сравнительно широкими интерцеллюлярными промежутками, ороговеванием клеток по типу мягкой кератинизации, не обнаруживаются десмосомы и межклеточные мостики [8, 9, 10].

Химический состав волос в области корневой части и луковицы несколько отличается от химического состава их стержневой части. В 1 г сухого вещества волоса содержится 150 мг азота, 50 мг серы, 0,15 мг фосфора, 0,37 мг натрия, 0,13 мг кальция, 0,12 мг магния, 0,08 мг железа, 0,005 мг марганца, 0,01 мг меди. По некоторым данным содержание серы в мужских волосах значительно выше, чем в женских, а половые различия распространяются на содержание в волосах липидов, холестерина. Относительная плотность волос 1,31 состав сырой массы волос следующий: воды - 4-13%, белка - 85-91%, золы - 0,23-0,9%, жира - 2,3%. Рост волос зависит от типа, места локализации, индивидуальных особенностей человека и т.д. Но даже с учетом этих показателей различают три стадии роста



и развития: стадию роста, переходную стадию и стадию покоя. В каждой из этих стадий обнаруживается различный уровень обмена аминокислот (тирозина, триптофана), фосфолипидов, углеводов. Средняя скорость роста волос 0,1-0,5 мм в сутки. Наибольшей скоростью роста обладают волосы головы, бороды, подмышечной впадины и лобка - от 0,21 до 0,43 мм в сутки. Значительно медленнее растут волосы конечностей (0,20-0,23 мм в сутки) и очень медленно - волосы бровей (0,16 мм в сутки). Есть и половые различия в росте волос - у женщин на голове они растут быстрее (0,34-0,36 мм в сутки), у мужчин они растут быстрее в подмышечных впадинах (0,31-0,33 мм в сутки). Скорость роста волос находится в прямой зависимости от возраста человека - наибольшей скоростью они обладают в период 15-30 лет. Они растут одинаково медленно в любом возрасте. Существует разница в росте волос в зависимости от времени года (в летнее время быстрее) и даже суток - ночью скорость роста волос существенно замедляется. В настоящее время накопилось достаточно сведений, показывающих, что рост волос регулируется многочисленными факторами - обменом гормонов, нервной регуляцией, витаминным обменом, зависит от содержания в пище серы, кремния, железа, марганца и т. д [4, 7].

В судебно-медицинской практике очень часто приходится сталкиваться с вопросом - выпавшим или вырванным волосом имеет дело эксперт? Решить этот вопрос можно путем использования достижений морфологии - электронной микроскопии и гистохимии. Волосы, в герминативных клетках которых содержатся биологически активные вещества, полностью или частично сохраняющие элементы наружной корневой оболочки, скорее всего являются вырванными. В различных компонентах корневой части волос падение ферментативной активности и содержания биополимеров происходит с определенной скоростью, которая зависит от температуры окружающей среды и условий хранения материала. При этом может быть учтена и хронологическая последовательность затухания тех или иных ферментативных реакций в клеточных элементах волос. В связи с этим может возникнуть еще одно направление, а вернее, новый аспект в судебно-экспертизе волос. Путем гистохимического определения хронометража падения ферментативной активности и уровня содержания аминокислот, углеводов и липидов в эпителии волосяных фолликулов можно

установить когда был "вырван" этот волос, что само по себе приобретает решающее значение в судебно-следственной практике.

Подытоживая вышеизложенный фактический материал, следует подчеркнуть, что структурные компоненты корневой части волоса и его луковицы чрезвычайно многообразны, состоят из клеток различной степени дифференцированности, электронно-микроскопического строения и гистохимической организации. Именно эти особенности корня и луковицы волос могут лечь в основу исследований, преследующих цель разработать новое направление в судебно-медицинской экспертизе волос.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1 Верещака М.Ф. Морфология волос человека и судебно-медицинская экспертиза - М: Медицина, 1982;
2. Томилин В.В., Гладких А.С. Судебно-медицинское исследование вещественных доказательств - М: Медицина 1989;
3. Туманов А.К. Судебно-медицинское исследование вещественных доказательств М., 1961;
4. Волосы. В кн.: Человек, медико-биологические данные. Доклад рабочей группы комиссии ВОЗ;
5. Калантаевская К.А. - Морфология и физиология кожи человека, 1972;
6. Павлова А.З. Посмертные изменения микроstructures волос человека Судебно-медицинская экспертиза 1986;
7. Сафонова З.И. Возрастные морфологические особенности кожи человека в судебно-медицинском отношении. Автореф. канд. дис. Омск, 1952;
8. Хем А., Кормак Д. Кожа в кн.: Гистология, М., 1983, т.4, с.49-91;
9. Цветкова Г.М. Гистохимическое исследование нормальной кожи лиц пожилого возраста. - Вестник дерматологии и венерологии 1976, N.4, с.16-24;
10. Karasek K/Morfology of human skin. Brno, 1980;
11. Юсуфов Р.М. Болезни волос в судебно-медицинском отношении. - Автореферат Докт. диссертации. Москва, 1985.

#### SUMMARY

**Functional morphology of a root part of hair and perspectives of application of its morphological parameters in practice of forensic medicine**  
**M.Bunyatov, N.Korkmazova, A.Khanmamedova**

*In the presented article the authors discussed functional morphology of a root part of hair and perspectives of application of its morphological parameters in practice of forensic medicine.*

*Structural components of a root part of hair and its bulb are extremely diverse, consist of various differentiation, electro-microscopic structure and the histochemical organization cells. These features of a root and bulb of hair can lay down in a basis of the researches pursuing the aim to develop a new direction in a forensic medical examination of hair.*

Поступила 25.08.2010



# ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

## К 25-ТИ ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ ТЕЛОМЕРАЗЫ

### РЕПЛИКАТИВНОЕ СТАРЕНИЕ КЛЕТОК: ИТОГИ ПОЛУВЕКОВОГО ИЗУЧЕНИЯ

В 1960 г американские вирусологи Леонард Хейфлик и Пол Мурхид, работавшие над совершенствованием клеточной системы для культивирования вакцинных штаммов вируса полиомиелита, обнаружили, что трипсинизированные фибробласты, выделенные из эмбриона человека и регулярно переносимые в свежую жидкую культуральную среду после примерно 50 пассажей (т.е. по существу, после 50 клеточных делений) перестают делиться и конце концов погибают. Вскоре этот феномен был воспроизведен на различных клеточных системах в десятках лабораторий в разных странах мира.

Сам Хейфлик, исследуя открытый им феномен, обратил внимание еще на одну закономерность: если фибробласты, полученные из тканей человеческого эмбриона делились около 50 раз, то эти же клетки, полученные у взрослого человека могли делиться меньше 50 раз, причем чем старше был "донор" этих клеток, тем меньшее число раз они могли делиться. Позднее аналогичную закономерность размножения наблюдали и многие другие исследователи, культивировавшие *in vitro* клетки различного гистогенеза, даже после их замораживания и размораживания.

Данный факт позволял предположить, что в клетках функционирует некий биологический счетчик, фиксирующий общее число делений и ограничивающий продолжительность пролиферации во времени, а клетки способны "запоминать" число митозов, которые они претерпели и всегда останавливаются после примерно 50 делений. Это число стали называть "барьером" или "лимитом" Хейфлика.

Дальнейшие исследования показали, что если барьер Хейфлика для клеток человека составляет 50, то для клеток других животных он может иметь другие, но постоянные значения. Например, для клеток мышей он составляет около 15 делений, а для клеток черепахи - примерно 110. Эти факты указывали на то, что величина лимита Хейфлика может рассматриваться как устойчивая видовая характеристика клеток. Более того, выяснилось, что чем больше продолжительность жизни животных, тем большее число делений *in vitro* они могут проходить до своей естественной гибели.

И, наконец, было установлено, что еще за несколько митозов до остановки деления рост клеточной популяции плавно замедляется (из-за увеличения промежутков времени между делениями), а морфология клеток изменяется: они укрупняются и уплощаются.

Параллельно с этим постепенно изменяются многие показатели метаболизма клеток - снижается активность ферментов и интенсивность макромолекулярных синтезов и т.д. - в итоге в клетках наступают глубокие изменения, приводящие к прекращению делений, а затем и гибели клеток. Такой ход событий позволял расценивать происходящие в клетке процессы как старение клеток, завершающееся их гибелью. Позднее, последняя была классифицирована как апоптоз или генетически запрограммированная, т.е. "естественная" смерть клетки.

Универсальность этого явления, документированная в многочисленных наблюдениях, позволяла говорить о том, что репликация клеток не может продолжаться бесконечно - она сопровождается естественным старением клеток, завершающимся их гибелью. Такое старение было названо "репликативным старением клеток" (РСК).

Надо особо подчеркнуть, что доказательство реальности существования РСК вошло в прямое противоречие с безоговорочно признаваемой в тот период концепцией американского хирурга Алексиса Карреля, который еще в начале XX в осуществил многолетние наблюдения за процессом размножения клеток животных и человека вне организма и разработал комплекс методов для культивирования клеток в питательных средах; в 1912 г он был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине [Биомедицина, 2007, N.4]

В частности, согласно данным Карреля фибробласты в культуральной среде *in vitro* способны делиться на протяжении периода времени, превышающего продолжительность жизни организма, из которого они были получены. Этот факт послужил основой для обобщающего вывода о том, что соматические клетки, сами по себе, не стареют и в соответствующих условиях могут существовать вне организма и делиться бесконечно долго.

Эта точка зрения доминировала на протяжении нескольких десятилетий, вплоть до сообщения Хейфлика. Поэтому в тот период многочисленные данные других исследователей о том, что поддерживаемые *in vitro* клетки в конце концов погибают, объясняли лишь недостаточно хорошими условиями их культивирования и не рассматривали в качестве аргумента, противоречащего концепции Карреля.

Соответственно, старение считалось свойством не клеток, а только многоклеточного организма и рас-

сматривалось в качестве своеобразной "платы за многоклеточность".

В то же время, оказалось, что доказательство существования РСК оказалось созвучным взглядам Августа Вейсмана, одного из видных цитологов XIX в, который еще в 1881 г сформулировал 2 тезиса.

Первый из них сводился к тому, что способность соматических клеток к росту путем деления ограничена во времени. Из него следовало, что клетки, утрачивая способность к самообновлению путем деления, неизбежно стареют - это и является причиной гибели многоклеточного организма. Очевидно, что открытие РСК стало экспериментальным подтверждением этого тезиса.

Второй тезис Вейсмана касался лишь зародышевых (т.е. половых) клеток, которые Вейсман считал принципиально отличными от соматических клеток и допускал, что эти клетки не стареют.

Итак, менее, чем за 10 лет после открытия Хейфликом и Мурхидом, существование РСК уже ни у кого не вызывало сомнений, а данные Карреля были признаны ошибочными. Сегодня считается, что многолетнее культивирование клеток, отмеченное Каррелем и его коллегами, скорее всего, было обусловлено техническими погрешностями методики, которыми пользовались эти ученые. В их наблюдении в культуру клеток ежедневно добавляли бесклеточный экстракт куриного эмбриона, получаемый центрифугированием - по всей вероятности, в нем могли содержаться единичные клетки. Иначе говоря, культура регулярно пополнялась свежими клетками, деление которых и создавало иллюзию "бессмертности" поддерживаемой культуры. Менее вероятным вариантом могла стать трансформация пассируемых клеток - в этом случае Каррель поддерживал *in vitro* линию не нормальных, а трансформированных клеток. К этому варианту мы вернемся в конце нашего очерка.

Таким образом, феномен РСК прямо свидетельствовал о том, что всякая ткань, как и формирующие ее клетки, характеризуется ограниченностью существования во времени - клеточные популяции не бессмертны. Их пролиферация ограничивается неким генетически детерминированным лимитом числа делений, при приближении к которому в клетках наступают глубокие изменения и прекращение деления, знаменующие их старение, а к моменту достижения этого лимита - клетки погибают. Иными словами, старение - это генетически запрограммированное свойство самих клеток.

Заметим, что к концу 60-х гг XX в молекулярными биологами в нескольких лабораториях было установлено, что в процессе каждого деления эукариотных клеток происходит укорочение концевых 5'-участков ДНК - эти участки называются "теломерами", а само явление получило название "недорепликации ДНК".

Оказалось, что последняя обусловлена неспособностью клеточной ДНК-полимеразы обеспечивать репликацию 5'-терминальных цепей ДНК - в результате синтезируемые 3'-концы остаются неспаренными и быстро разущаются ферментами. Это ведет к тому, что вновь синтезированные молекулы после каждого деления оказываются короче исходных матричных цепей

ДНК. Соответственно, это приводит и к укорочению хромосом.

Теломеры - это терминальные участки ДНК, которые не несут в себе какую-либо генетическую информацию. Поэтому потеря некоторой части теломер не отражается на функционировании генома. В этом-то и состоит основная роль теломер: своим существованием они предохраняют от недорепликации генетически более значимые области ДНК и, соответственно, обеспечивают структурную стабильность хромосом.

Кроме того, они выполняют и ряд других функций: 1) участвуют в фиксации хромосом к ядерному матриксу, обеспечивая правильную ориентацию хромосом в ядре и смыкание концов гомологичных хромосом в мейозе; 2) связывают друг с другом концы сестринских хроматид (возможно, за счет гибридизации теломер сестринских ДНК, допуская расхождение хроматид в анафазе); 3) влияют на активность экспрессии близлежащих генов и некоторые другие функции. Соответственно, укорачиваясь до критической величины, они теряют возможность выполнять перечисленные и другие функции, что нарушает клеточный цикл, и в итоге ведет к гибели клетки.

Общая протяженность теломеры на одном конце ДНК в клетках эмбриона человека достигает 10-15 тысяч нуклеотидных пар (н.п.). Учитывая, что в одной молекуле ядерной ДНК у человека в среднем имеется 120 млн н.п., очевидно, что обе теломерные области вместе составляют лишь около 0,02% от средней длины этой молекулы.

Было показано, что после каждого митоза молекула ядерной ДНК укорачивается примерно на 50-65 н.п., что составляет лишь около 2% длины теломер и всего 0,00005% от общей длины молекулы ДНК.

В 1971 г в журнале "Доклады Академии наук СССР" была опубликована статья российского молекулярного биолога Алексея Матвеевича Оловникова, в которой он выдвинул гипотезу, названную им "теорией маргинотомии" (т.е. концевое отсечение). Основу этой теории, объяснявшей феномен Хейфлика укорочением хромосом, а сам феномен трактовавший как основную причину не только РСК, но и старения организма, вообще, составили два предположения автора.

Первое из них сводилось к тому, что РСК обусловлено недорепликацией молекулы ДНК и укорочением теломер. Из этого вытекало, что длина теломер выполняет функцию своеобразных биологических "часов" - репликомера, строго ограничивающего число делений, которое может совершить клетка и, тем самым, продолжительность жизни клеток, а значит и многоклеточного организма в целом.

Второе предположение, по существу, полностью соответствовало приведенному выше второму тезису Вейсмана и касалось только половых клеток. Оно состояло в том, что РСК в половых клетках не происходит за счет наличия в этих клетках специального механизма, осуществляющего репликацию теломерных отделов ДНК и, тем самым, поддерживающего исходную длину теломер - именно функционирование этого механизма обеспечивает половым клеткам "вечную молодость".

А.М.Оловников с определенностью высказал мысль о том, что функцию такого механизма мог бы выполнять особый фермент, присутствующий в половых и, вероятно, в опухолевых клетках, но отсутствующий в соматических клетках и обеспечивающий восстановление теломеров, после их укорочения в процессе митотического деления клеток.

Первое подтверждение гипотеза Оловникова получила в 1985 г, когда американки Элизабет Блэкберн и Кэрол Грейдер идентифицировали такой фермент у *Tetrahymena thermophila* - одноклеточного эукариотного организма, популяция которого обладала способностью к неограниченной репродукции. Этот фермент оказался способным восстанавливать утрачиваемые теломерные последовательности и был назван этими учеными "теломеразой". Оказалось, что этот фермент функционирует по принципу обратной транскриптазы, осуществляя синтез ДНК на матрице РНК и обеспечивая удлинение цепи ДНК в направлении от ее 5'-конца к 3'-концу.

В 1989 г Дж.Моурин выявил теломеразную активность в клетках устойчивой линии HeLa, а в 1992 г К.Каунтер обнаружил ее - в эмбриональных клетках печени, отличавшихся стабильностью теломерных участков ДНК. Наконец, в 1994 г П.Ниллсон и его коллеги выявили ее в клетках рака яичника и В-клеточной лимфомы. При этом, обнаружить теломеразу в клетках нормальных тканей человека не удавалось ни в одном исследовании.

Поэтому в начале 90-х гг начало складываться представление о том, что теломераза действительно присутствует только в эмбриональных и опухолевых клетках - оно и легло в основу развитых в тот период гипотез о том, что индукция синтеза теломеразы в соматических клетках может предотвратить РСК, а инактивация этого фермента в опухолевых клетках способна остановить их безудержную пролиферацию. Многие ученые полагали, что воздействие на теломеразу может оказаться весьма плодотворным в изучении таких актуальных проблем биомедицины, как старение и канцерогенез.

Однако ситуация существенно изменилась после 1994 г, когда Н.Ким и соавторы разработали высокочувствительный метод выявления активности теломеразы путем определения изменения концентрации в клетках олигонуклеотидного "субстрата" теломеразы с помощью полимеразной цепной реакции. Этот метод, названный TRAP (Telomeric repeat amplification protocol) позволил в 10 тысяч раз повысить чувствительность определения активности теломеразы в ничтожно малых кусочках тканей и конгломератах клеток.

С помощью этого метода теломеразную активность стали обнаруживать в самых разных тканях и органах животных и человека. В то же время, оказалось, что присутствие теломеразы в этих клетках не предотвращает эти клетки от укорочения теломер - это означало, что в этих клетках теломераза либо обладает низкой активностью, либо блокируется какими-то ингибиторами. При исследовании же половых клеток обнаружилось, что в них теломеры были длиннее, чем в соматических клетках того же индивидуума, а с увели-

чением возраста человека в зрелых половых клетках протяженность теломер не уменьшалась.

Итак, первоначальное предположение об укорочении теломер в соматических клетках в целом подтвердилось, а в 1998 г была доказана способность такого укорочения теломер приводить к ограничению пролиферации и гибели популяции. Генно-инженерное введение в культивируемые *in vitro* соматические клетки гена, кодирующего каталитическую субъединицу теломеразы (незадолго до этого он был идентифицирован в 5-й хромосоме) привело к обретению этими клетками способности преодолевать лимит Хейфлика, хотя и не привело к их неограниченному делению. Этот результат позволял предположить, что путем активации теломеразы можно обеспечить клетки возможностью делиться более продолжительное время, нежели это происходит в обычных условиях в клеточной культуре.

Однако оставался вопрос о том, каким образом укорочение теломер может оказывать негативное влияние на клетку? И хотя в качестве ответа на этот вопрос предложено несколько гипотез (в том числе, об активации "генов старения" или инактивации генов, тормозящих клеточное деление, например, генов-супрессоров типа гена p53 и т.д.), пока этот вопрос однозначного ответа не получил.

Итак, к концу прошлого века предложенная А.М.Оловниковым теория маргинотомии, позднее названная "теломеразной теорией старения", получила ряд весомых экспериментальных подтверждений.

Однако некоторые из ее положений таких подтверждений не получили. Более того, к этому времени был накоплен целый ряд экспериментальных фактов, либо противоречащих этой теории, либо не находящих приемлемого объяснения в ее границах. Даже приравнение в этой теории категории "продолжительность жизни клетки" и её "репликативный потенциал" многие исследователи не считают достаточно обоснованным, поскольку если первая из них действительно связана с процессами старения, то вторая категория должна ассоциироваться с феноменами пролиферации, дифференцировки и апоптоза.

Эти факты, вместе с обнаружившимися идеологически слабыми сторонами этой теории, показали, что она едва ли способна стать универсальной концепцией, отражающей сущность старения, поскольку старение сегодня рассматривается как несравненно более сложный и мультикомпонентный процесс.

В частности, хорошо известно, что с возрастом происходит не только укорочение теломер (что показано далеко не для всех клеток), но и ряд других изменений и, в том числе: увеличение числа разрывов в цепях ДНК и накопление прочих дефектов ее структуры; повышение прочности связывания белков с ДНК; снижение активности ферментов, функционирующих на хромосомах, включая ферменты репарации повреждений ДНК и т.д. Эти и другие изменения едва ли являются прямым следствием концевой недорепликации ДНК, а скорее всего, представляют собой независимые процессы, знаменующие лишь ухудшение состояния и функционирования наследственного аппарата.

Иными словами, теломерная теория не может объяснить причины других возрастных изменений хромосом, не говоря о бесконечном числе прочих возрастных явлений.

Рассматривая же процесс старения на уровне многоклеточного организма, можно исходить из двух разных позиций. Первая из них считает старение результатом накопления в процессе онтогенеза постепенно прогрессирующих функциональных и структурных нарушений, обусловленных действием на организм неблагоприятных факторов окружающей среды. Вторая позиция исходит из того, что старение является заключительным этапом реализации генетической программы онтогенеза клеток. С этой позиции изменение активности теломеразы в соматических клетках может рассматриваться как один из элементов реализации такой программы на последнем этапе онтогенеза клеток.

Между тем, стремясь объединить эти позиции, можно полагать, что если старение действительно генетически запрограммировано, то программа, скорее всего, состоит в постепенном ослаблении под действием факторов окружающей среды деятельности важнейших защитных систем клеток: системы репарации повреждений ДНК; системы теломер и теломеразы; системы антиоксидантной защиты клеток от свободно-радикальных соединений; системы шаперонов (белков теплового шока), восстанавливающей третичную структуру белков при ее нарушении вследствие, например, локального всплеска температуры и некоторые другие. Очевидно, что в этом случае снижение активности теломеразы в делящихся клетках может рассматриваться лишь как один из элементов единого и гораздо более сложного процесса.

Завершая очень краткую характеристику теломерной теории старения, надо подчеркнуть, что несмотря на ее неспособность играть роль единой идеологической концепции, объясняющей все многообразие процессов старения, она, раскрыв даже лишь один из аспектов старения, сыграла свою неопределимую роль в качестве идеологического стимула к изучению одного из важных аспектов проблемы старения и внесла немалый вклад в развитие не только клеточной биологии, но и современной геронтологии.

Существует еще одна фундаментальная проблема, в границах которой исследование феномена РСК имеет важное теоретическое значение - это онкология.

Представление о том, что клетки злокачественных опухолей (ЗО) отличаются от нормальных клеток способностью к неограниченной пролиферации существовало со времен Р.Вирхова. Однако первые попытки культивировать полученные у животных опухолевые клетки *in vitro* были предприняты лишь в 20-е гг XX в - в ряде случаев оказались успешными, хотя полученные клеточные культуры сохранялись на протяжении лишь непродолжительного периода.

В 1924 г А.Каррель обнаружил, что среди культивируемых *in vitro* нормальных клеток животных, нередко спонтанно появлялись клетки, отличавшиеся более высокой пролиферативной способностью, сохранявшейся у их потомков - периодически меня питатель-

ную среду он поддерживал деление таких клеток в сотнях пассажей на протяжении многих месяцев.

Это явление Каррель назвал "трансформацией", а образующиеся в процессе трансформации клетки он назвал "иммортизированными" (т.е. "бессмертными"). Вскоре Каррель, а также и ряд других исследователей установили, что если появившиеся в клеточных культурах *in vitro* иммортизированные клетки парентерально ввести сингенным животным (генетически идентичным этим клеткам), то у последних могут возникнуть ЗО. Этот факт указывал на то, что принципиальное различие между иммортизированными и опухолевыми клетками не существует. Лишь намного позднее выяснилось, что иммортизация является лишь одним, хотя и важнейшим, условием превращения нормальных клеток к опухолевые.

Заметим, что к 1961 г, когда был описан феномен РСК, в вирусологии уже широко использовались несколько устойчивых клеточных линий, либо эксплантационных из ЗО животных и человека, либо полученных путем трансформации нормальных клеток *in vitro*.

Пролиферация всех этих клеток *in vitro* не приводила к их репликативному старению, что кардинально отличало их от нормальных клеток.

К этому времени было известно, что иммортизация культивируемых *in vitro* нормальных клеток (т.е. по сути, их трансформация) может быть не только спонтанной (именно такую иммортизацию впервые описал Каррель), но и индуцированной. Отметим, что иммортизацию клеток могут вызывать онкогенные вирусы (в 1956 г иммортизацию удалось вызвать путем инфицирования клеток вирусом саркомы Рауса, а в 1958 г - обезьяним вирусом SV40) и даже внесением в клеточную культуру некоторых канцерогенов.

При спонтанной иммортизации, крайне редко происходящей у клеток человека, на фоне основной массы клеток, прекративших пролиферацию, но остающихся еще некоторое время живыми могут возникать отдельные единичные очаги роста (фокусы вторичной пролиферации) - число клеток в этих очагах начинает возрастать в геометрической прогрессии и вскоре нарастающая масса спонтанно иммортизированных клеток полностью замещает в культуре неделящиеся клетки, которые на фоне этого процесса быстро погибают.

Вместе с тем, при этом формируются два типа клонов клеток, первый из которых имеет ограниченный пролиферативный потенциал (совершив еще 20-30 митозов, они подвергаются повторному старению), а второй обретает истинную иммортизацию и способность пролиферировать без каких-либо ограничений.

Индукцированная иммортизация устойчиво, но с очень низкой частотой, происходит под действием онкогенных вирусов. Наиболее изученным в этом отношении является вирус SV40.

В ходе этого процесса первоначально происходит, так называемое, "временное удлинение жизни" культуры: после заражения вирусом клетки меняют свою морфологию и совершают на 20-60 делений больше, чем нормальные клетки. Однако наступает "кризис" - прекращение роста популяции, при которой большая часть

клеток погибает. При этом, однако, единичные клетки (1 из 100 тыс или даже из 100 млн) преодолевая "кризис", становятся immortalizированными.

Возвращаясь к теломеразной теории, заметим, что с ее позиций причиной канцерогенеза может быть экспрессия теломеразы - это приводит к тому, что клетки обретают "бесметрие" (т.е. immortalизируются) и прекращаются в опухолевые клетки.

Экспериментальные факты в целом подтвердили исходные представления. В то же время выяснилось, что при вирусной трансформации клеток человека укорочение теломер по мере деления клеток до "кризиса" продолжается, а теломеразная активность в них не обнаруживается. В момент кризиса теломеры максимально укорочены, однако, во всех клетках, преодолевших кризис, отмечается увеличение длины теломер и высокая активность теломеразы.

Воздействие на immortalizированные клетки ингибиторами теломеразы, например, азидотимидином, являющимся ингибитором всех обратных транскриптаз (поэтому он применяется при ВИЧ-инфекции), приводит к утрате ими способности к безудержной пролиферации - в итоге, в этих клетках начинают проявляться признаки РСК. Этот факт еще раз демонстрирует, что поддержание длины теломер является обязательным условием immortalизации.

При определении активности теломеразы в гибридных клетках, полученных при слиянии immortalizированных клеток (с высокой активностью фермента) с нормальными клетками (лишенными теломеразной активности) выяснилось, что в упомянутых клетках активность фермента не обнаруживается. Это указывает на наличие в нормальных клетках неких репрессоров генов теломеразы, которые в гибридных клетках подавляют активность теломеразных генов из обеих исходных клеток.

И, наконец, примерно в 20% immortalizированных клеток теломеразная активность не обнаруживается, хотя длина теломер в них остается неизменной. Это указывает на то, что в таких клетках функционирует один из других механизмов удлинения теломер.

Исследование активности теломеразы в клетках первичных ЗО подтвердило закономерности, установленные при изучении immortalizированных клеток. Примерно в 85% всех ЗО была обнаружена теломеразная активность, в то время как в клетках доброкачественных опухолей человека частота обнаружения фермента, в среднем, не отличалась от таковой в нормальных клетках. Это позволяет считать, что наличие теломеразной активности может быть одним из универсальных биохимических маркеров ЗО человека.

Тем не менее, в настоящее время считается, что immortalизацию никак нельзя сводить только к восстановлению длины теломер - даже введение гена теломеразы в клетки, увеличивающее лимит Хейфлика, не "превращает" клетки в immortalizированные.

Для immortalизации клеток должны произойти снижение или полное исчезновение активности определенных белков, например, p53 и pRb (продуктов экспрессии генов-супрессоров), прохибитина (одного

из супрессоров роста), ферментов репарации ДНК и другие события. Причем в совокупности эти события не возвращают клетку к исходному ("молодому") состоянию, а делают ее иной по ряду свойств. Это не позволяет считать их следствием удлинения теломер.

Действительно, еще можно было бы допустить, что укорочение теломер меняет функционирование прилежащих генов и вызывает старение. Но трудно представить, как обратный процесс (простое восстановление теломер) может превращать "старую клетку" не в "молодую", а в опухолевую. Следовательно, удлинение теломер - лишь одно из ключевых событий immortalизации, причем, по-видимости, необходимое - без него immortalизация невозможна.

Иначе говоря, активация теломеразы не является индуктором канцерогенеза, а представляет собой лишь компенсаторный механизм, сдерживающий истощение репликативного потенциала у клеток с ускоренной пролиферацией. События же, инициирующие канцерогенез совсем иные - они придают клетке совсем другие качества, ранее отсутствовавшие у нее на протяжении предшествующего развития.

Тем не менее, теломераза и сегодня рассматривается как одна из перспективных биохимических мишеней противоопухолевой терапии - считается, что воздействие на этот фермент может стать одним из новых направлений в лечении онкологических заболеваний, поскольку использование селективных ингибиторов активности теломеразы вместо ингибиторов синтеза ДНК, вообще может заметно снизить токсические влияния на нормальные клетки.

Изложенные выше данные показывают, что несмотря на определенную научную привлекательность, теломеразная теория не смогла объяснить все многообразие форм канцерогенеза, хотя на определенном этапе выполнила свою идеологическую роль - проверка ее положений существенно обогатила молекулярную онкологию.

Итак, обширные экспериментальные исследования, целенаправленно проводимые с момента открытия Хейфлика и на протяжении почти 50 лет, оказались весьма плодотворными, поскольку их результаты раскрыли ряд важных фундаментальных закономерностей, прямо касающихся не только проблемы старения, но и биологии опухолевого роста. Высказано мнение о том, что результаты этих исследований могут в дальнейшем стать теоретической основой для разработки новых подходов и методов борьбы со старением и онкологическими заболеваниями.

На исключительную общенаучную значимость этих результатов указывает тот факт, что в 2009 г трое американских исследователей, более четверти века интенсивно занимавшихся проблемой "теломеразной биологии" Э.Блекберн, К.Грейдер и Дж.Шостак были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине именно "за открытие того, как теломеры и фермент теломеразы защищают хромосомы".

*М.К.Мамедов*

*Национальный центр онкологии, г.Баку*