

**СОДЕРЖАНИЕ**

журнала "БИОМЕДИЦИНА", № 1, 2010 г.

**Обзоры**

3 *М.К.Мамедов*  
О молекулярно-биохимических механизмах иммунологической резистентности злокачественных опухолей

**Оригинальные статьи**

8 *К.И.Кязимов*  
Результаты химиолучевой терапии местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого в зависимости от гистологического типа опухоли

10 *С.А.Курбанова, М.К.Мамедов*  
Уровни цитокинов в крови у больных ревматоидным артритом, имевших и не имевших серологические маркеры репродуктивных герпетических инфекций

12 *Н.А.Гамидова, М.К.Мамедов*  
Сопряженные изменения структурно-метаболического гомеостаза при хронической патологии печени и их коррекция

16 *А.Э.Дадашева, М.И.Михайлов, М.К.Мамедов*  
Аспекты клинического значения иммунокомпроментации лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С

19 *М.С.Бабаев*  
Наследственная сфероцитарная гемолитическая анемия: в поиске выбора удачной терапии

21 *Х.П.Зейналова*  
Результаты исследования количественных изменений показателей гуморального и клеточного иммунитета при вирусных гепатитах В и С

**Краткие сообщения**

25 *Н.С.Коркмазова, Э.Р.Мамедов, М.О.Бунятов*  
Выявление наличия крови и спермы в пятнах на вещественных доказательствах с использованием специальных тестов

**История биомедицины**

27 *С.М.Рубинчик*  
К 40-летию открытия обратной транскриптазы

**CONTENTS**

"BIOMEDICINE" journal, No 1, 2010

**Reviews**

3 *M.Mamedov*  
About molecular and biochemical mechanisms of immunologic resistance of malignant tumor

**Original articles**

8 *K.Kazimov*  
The results of chemo-radiotherapy of locally advanced non-small cell lung cancer depending on histologic type

10 *S.Kourbanova, M.Mamedov*  
Cytokins level in the blood of rheumatoid arthritis patients with and without serologic markers of reproductive herpes virus infections

12 *N.Hamidova, M.Mamedov*  
Connection changes of structural metabolic homeostasis at chronic pathology of the liver and its correction

16 *A.Dadasheva, M.Mikhailov, M.Mamedov*  
Aspects of clinical significance of immunocompro- mentation of persons belonged to high risk groups parenteral contaminated with hepatitis B and C viruses

19 *M.Babayev*  
The hereditary spherocytos hemolytic anemia: in search of successful therapy

21 *Kh.Zeynalova*  
The results of observation of quantity changes of humoral and cell immunity rates in viral hepatitis B and C

**Brief communications**

25 *N.Korkmazova, E.Mamedov, M.Bunyatov*  
Revealing of presence of blood and sperm in stains on material evidences with use of special tests

**History of biomedicine**

27 *S.Rubinchik*  
To the 40-th anniversary of revert transcriptase discovery

## ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

### О молекулярно-биохимических механизмах иммунологической резистентности злокачественных опухолей

М.К.Мамедов

Национальный центр онкологии, г.Баку

Злокачественная опухоль (ЗО) обладает способностью модулировать иммунологический ответ в форме, с одной стороны, активации естественных киллерных клеток (ЕКК) - эффекторных иммуноцитов естественной противоопухолевой резистентности (ЕПР), а с другой стороны, формирования клонов цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), прекомитированных к антигенам ЗО и отражающих функционирование приобретенного (адаптивного) противоопухолевого иммунитета (ППИ).

В то же время, обусловленная ЗО модуляция иммунной системы, хотя в определенной степени и на протяжении лишь некоторого промежутка времени, препятствует росту ЗО и ее распространению по организму, но в итоге не обеспечивает эффективную деструкцию всех опухолевых клеток (ОК) и их элиминацию из организма [3, 10, 12, 19].

Эта закономерность, проявляющаяся у абсолютного большинства онкологических больных обусловлена рядом объективных причин и, в том числе, способностью ЗО активно преодолевать или ослаблять защитные барьеры, формируемые иммунной системой, а также "уклоняться" ("ускользнуть") от воздействия ее эффекторных факторов [16].

Указанную способность ЗО можно было бы назвать термином "иммунологическое уклонение", однако, для ее обозначения в литературе намного чаще используются термины "иммунологическая резистентность ЗО" или "иммунологическая толерантность ЗО" (использование последнего позволяет избежать возможной путаницы с понятием "иммунологическая резистентность организма") [1, 15].

Считается, что именно это свойство ЗО предопределяет тот факт, что функционирование иммунной системы, как таковой, обеспечивает элиминацию ОК и, соответственно, "самоизлечение" ЗО лишь казуистически редко.

Чтобы понять, что иммунологическая толерантность ЗО обусловлена не столько слабостью иммунной системы, сколько наличием у ОК набора определенных биологических свойств, достаточно принять во внимание лишь одно обстоятельство. Эффекторы как ЕПР, так и ППИ способны достаточно эффективно распознавать ОК. Очевидно, что в этих условиях

формирование и развитие ЗО, представленной лишь одним клоном клеток, возможно лишь при селекции чрезвычайно редких вариантов ОК, обладающих специальными механизмами преодоления иммунного контроля [4].

В настоящем сообщении мы попытались рассмотреть природу этого феномена и кратко охарактеризовать лежащие в его основе молекулярно-биохимические механизмы.

Прежде всего, следует подчеркнуть, что ограниченность способности иммунной системы обеспечивать высокую эффективность противоопухолевой защиты обусловлена двумя, неравноценными по значению, группами механизмов.

Первая группа этих механизмов связана со способностью ЗО индуцировать развитие в организме системной или общей иммунодепрессии, в условиях которой формируемый факторами как ЕПР, так и ППИ, итоговый эффекторный ответ на ОК заметно ослабляется. Такое ослабление иммунного ответа значительно облегчает реализацию механизмов второй группы [11, 14].

В основе второй группы механизмов лежат проявления тех биологических свойств ОК, которые позволяют им: а) активно противостоять направленному на них воздействию эффекторов иммунной системы, точнее "выдерживать" губительное для них действие эффекторных факторов ЕПР и ППИ; б) "ускользнуть" из под контроля иммунологического "надзора" и/или в) значительно ослаблять действие на себя иммунных факторов противоопухолевой защиты. Комплекс именно этих свойств и составляет содержание категории "иммунологическая толерантность ЗО" (ИТ) [2, 8, 22].

Если системная иммунодепрессия проявляется только на внеклеточном уровне, то ИТ малигнизированных клеток реализуется на двух уровнях их защиты от эффекторов иммунной системы: внеклеточном (региональном) и мембранно-клеточном уровнях. Поэтому принято различать две группы механизмов, обеспечивающих ИТ - внеклеточные и клеточные (или мембранные). Важнейшие из этих механизмов представлены в таблице.

Учитывая, что каждый из упомянутых в таблице

Таблица. Механизмы обеспечения иммунологической толерантности (резистентности) злокачественных опухолей

Уровень реализации	Основные механизмы формирования
Мембранно-клеточный	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ослабленная экспрессия мембранных антигенов ГКГС и извращение антигенов ОК</li> <li>2. Десенситизация собственных мембранных рецепторных структур по отношению к действию цитокинов системы контроля над процессами пролиферации и/или апоптоза;</li> <li>3. Экранирование антигенных детерминант собственной цитомембраны</li> <li>4. Подавление цитотоксической активности ЦТЛ и ЕКК и/или нейтрализация продуцируемых ими цитотоксических агентов</li> <li>5. Индукция апоптоза иммуноцитов при контакте с ними</li> </ol>
Внеклеточный	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Продукция ингибиторов хемокинов</li> <li>2. Продукция инактиваторов функции иммуноцитов</li> <li>3. Утилизация продуктов свертывания крови и компонентов слизи для защиты от действия эффекторных факторов иммунной системы</li> </ol>

механизмов ИТ достаточно важен и заслуживает отдельного рассмотрения, ниже мы кратко охарактеризуем эти механизмы, действующие на указанных выше двух уровнях.

**МЕМБРАННО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИТ.**

Формирование и развитие ЗО невозможно без участия механизмов ИТ на уровне цитоплазматических мембран ОК. Сегодня идентифицировано 5 таких механизмов, причем первые три из них обусловлены "защитными" изменениями поверхностных структур самих ОК, а два последних - способностью ОК воздействовать на иммуноциты.

**1. Ограниченность репертуара антигенов ОК.**

Она обеспечивает антигенную "невывразительность" ОК, препятствующую их полноценному распознаванию иммуноцитами. Существенно, что "плохая" распознаваемость ОК не является разновидностью дисфункции иммунной системы, а представляет собой лишь особое свойство самих ОК.

Оно обусловлено нарушением экспрессии на поверхности ОК антигенов главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) I и II классов, а также костимулирующих молекул на дендритных клетках и несостоятельностью антигенраспознающего рецептора Т-хелперных лимфоцитов. Иными словами, благодаря этому свойству ЗО (точнее ОК) лишаются антигенов, которые могли бы играть протективную роль.

Дефицит экспрессии этих антигенов сохраняет существенное значение лишь на начальных этапах опухолевого роста, когда в организме только появляются единичные ОК и формируется их относительно малочисленный клон. На более поздних этапах неопластического процесса несостоятельность реакций ЕПР и ППИ против ЗО становится следствием других процессов и свойств ОК, которые ниже мы также отметим.

**2. Десенситизация мембранных рецепторов ОК.**

Это свойство реализуется за счет способности ОК "освобождаться" от тех мембранных рецепторов, которые обеспечивают их чувствительность к регуляторным молекулам (цитокинам), осуществляющим

внешний контроль пролиферации и/или апоптоза. В ОК активно функционируют механизмы, так называемого, шеддинга - "сбрасывания" компонентов рецепторов во внеклеточное пространство, приводящего к утрате чувствительности к внешним регуляторно-контролирующим сигналам [20].

Рецепторы ингибиторов пролиферации и индукторов апоптоза - гликопротеиновые комплексы - ганглиозиды, связанные с белками дисульфидными связями. В силу особенностей метаболизма в ОК и, в частности, более высокого содержания в них глутатиона, дисульфидные связи в этих рецепторах восстанавливаются, что ведет к разобщению субъединиц рецепторов и их структурной дезорганизации и изменению функциональных характеристик.

Удаляемые при этом ганглиозиды с поверхности ОК в их микроокружении активно связываются активированными иммуноцитами и оказывают угнетающее влияние на их функциональную активность, т.е. шеддинг обеспечивает ИТ, которая дополняется иммунодепрессивным действием "сбрасываемых" с цитомембраны ганглиозидов.

**3. Экранирование антигенных детерминант цитомембраны.**

Оно осуществляется путем связывания мембранных антигенов (распознаваемых антителами и ЦТЛ) и молекулярных структур (распознаваемых ЕКК) с другими молекулами. Это препятствует иммунологическому распознаванию этих антигенов и структур соответствующими иммунными и блокированию как ЕПР, так и ППИ.

В роли экранирующих молекул могут выступать специфические антитела, а также белки теплового шока (БТШ), антитела к которым обычно не вырабатываются.

БТШ способны защитить ЗО от действия эффекторов ЕПР и ППИ, действуя не только внеклеточно, но и при внутриклеточной локализации: БТШ подавляет цитолитическое действие фактора некроза опухоли альфа (ФНО) на ОК и ослабляет обусловленное его проапоптотическое действие на ОК [17, 23].

**4. Контактная инактивация иммуноцитов.**

Известно, что ОК могут подавлять цитотоксическую

активность ЕКК и ЦТЛ, а также нейтрализовывать цитотоксические вещества, продуцируемые ими в микроокружении ОК и, тем самым, защищаться от их воздействия.

Типичными проявлениями реализации данного механизма ИТ могут считаться способность ОК, благодаря высокой активности в них каталазы, противостоять разрушительному действию перекиси водорода, а также немедленно секретировать простогландин E2 (PGE2S) при контакте с активированными иммунными [6, 24].

Цитотоксическое действие на ОК со стороны макрофагов, нейтрофилов и дендритных клеток реализуется посредством именно перекиси водорода - разрушая ее, ОК защищаются от действия этих клеток. Быстрая продукция же этими клетками PGE2S обеспечивает их инактивирующее действие в отношении ЕКК.

Способность ОК разрушать перекись водорода и быстро вырабатывать PGE2, обычно коррелирующая со степенью злокачественности ОК, обусловлена формированием их особого метаболического фенотипа, который возникает в результате отбора в процессе опухолевой прогрессии. Появление ОК с таким фенотипом резко снижает эффективность воздействия на них упомянутых выше иммунных клеток, что в итоге суммируется с прочими негативными воздействиями на иммунную систему, приводящими к общей иммунодепрессии.

**5. Контактная индукция апоптоза иммунных клеток.** ОК способны не только противостоять действию цитотоксических Т-лимфоцитов и ЕКК, но и целенаправленно индуцировать механизмы апоптоза. Подобное действие ОК на иммунные клетки осуществляется с помощью белков, один из которых является рецептором активированных клеток иммунной системы - Fas (Apo-1/CD95), а другой представляет его лиганд FasL (CD95L) и экспрессируется на цитоплазматической мембране ОК. При контакте активированного иммунного ОК происходит высокоспецифичное взаимодействие между Fas-лигандом и Fas-рецептором.

Результатом связывания рецептора с лигандом является генерация управляющего сигнала и его последующее движение по внутриклеточной сигнальной коммуникации системы FasL - Fas, ведущее к активации сериновых протеиназ (каспазы 3). Активированная протеолитической модификацией каспаза 3 инициирует протеолитическую модификацию неактивной нуклеазы DFF45/ICAD до активной формы DFF40/CAD, которая завершает действие сигнала системы FasL - Fas актом межнуклеосомной фрагментации хроматина и гибелью иммунного ОК в результате апоптоза.

Воздействие ОК на иммунные клетки включает и секрецию растворимой формы Fas-лиганда (sFasL), которая способна ингибировать функциональную активность мембрано-связанного Fas-рецептора CTL- и NK-клеток, вследствие чего снижается эффективность их цитотоксического действия на ОК, экспрес-

сирующие Fas-антиген. Процессы, индуцируемые клетками ЗО с участием различных форм Fas-лиганда и растворимой формой Fas-рецептора, эффективно способствуют ее сохранению в иммунологически неблагоприятной среде [13].

**ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ.** При формировании опухолевой ткани дополнительно к возможностям отдельных ОК добавляются защитные механизмы микроокружения ЗО, отличного по составу внеклеточного матрикса от микроокружения нормальных клеток.

ОК в структуре матрикса нормальной ткани не проявляют злокачественных потенций. Метастазируя в ткань, ОК сохраняют потенции и качества клонообразующих клеток и в новом месте начинают формировать характерный внеклеточный матрикс. В метастазе фактически воспроизводится ситуация материнской ЗО. Внеклеточное микроокружение ОК также выступает как защитный барьер от эффекторов иммунной системы.

Ткань ЗО содержит те же макромолекулярные компоненты, которые присущи внеклеточному матриксу нормальной ткани, однако количественные и качественные изменения затрагивают практически все группы коллагеновых и неколлагеновых белков. Изменение в процессе малигнизации клеточного состава опухолевой ткани и компонентов ее межклеточного матрикса называют реструктуризацией стромы.

В контексте вопроса о внеклеточных механизмах ИТ наибольшее значение имеют те изменения структуры внеклеточного матрикса, которые негативно влияют на функции иммунного надзора в ткани ЗО, способствуя при этом опухолевой прогрессии.

В частности, инфильтрацию опухолевой ткани клетками иммунной системы и активность эффекторных молекул ограничивают фибриновый и слизистый барьеры опухолевой ткани. Названные барьеры в сочетании с присущим опухолевой ткани составом белков внеклеточного матрикса и свойствами интерстициальной жидкости крайне негативно сказываются и на функциональной активности инфильтрирующих ЗО иммунокомпетентных клеток.

**1. Факторы свертывающей системы крови.** На поздних стадиях опухолевой прогрессии маскировка ОК от эффекторов иммунной системы в числе прочего обеспечивается наличием барьера из фибрина [5].

Фибриновые волокна всегда присутствуют в любой опухолевой ткани, что особенно характерно для зоны активной пролиферации ОК. В зоне ЗО мощный фибриновый барьер образуется за счет извращения процессов перманентной стимуляции фибриногенеза и сопутствующего фибринолиза.

Со стороны опухолевых клеток инициирующее воздействие на компоненты свертывающей системы и процесс образования фибрина опосредуется присутствующими в зоне опухоли макрофагами, реакция которых на малигнизированные клетки выражается усилением продукции провоспалительных цитокинов ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и других иммуноактивных

молекул [18].

На поверхности клеток эндотелия и активированных макрофагов провоспалительные цитокины индуцируют экспрессию тканевого фактора свертывания крови. В очаге опухолевого роста защитная роль фибрина искажается, и ОК используют фибриновую сетку как механический барьер от клеток иммунной системы.

Фибрин также повышает устойчивость ОК к химиотерапии. Этому способствуют и продукты гибели нормальных клеток, которые активируют в ОК несколько механизмов ИТ, среди которых: 1) мембранные, обусловленные экспрессией белков суперсемейства АВС-транспортёров и другие комплексы макромолекул; 2) цитоплазматические, связанные с активацией системы глутатиона, экспрессией металлотионеинов и ряда БТШ и 3) онкогенные, вызванные стимуляцией в этих условиях генетической нестабильности, образованием дефектных антионкогенов и их неактивных РНК-продуктов. К ним относится белок p53 - один из индукторов гибели клеток в условиях гипоксии и ген Bcl-2, продукт которого обладает цитопротекторной активностью.

Фибрин необходим для обеспечения возможностей роста ОК. Его нити формируют тракт перемещения ОК в структуре ткани и одновременно выступают в качестве защитного барьера от цитотоксических клеток иммунной системы. Для ОК фибрин является и основным трофическим материалом - они потребляют фибрин в 10 раз более активно, чем другие клетки.

В структуре ткани ЗО фибрин выполняет, кроме того, функцию внеклеточного матрикса, а его нити оказывают стимулирующее действие на фибробласты, присутствие которых в ЗО необходимо для поддержания концентрации потребляемых ОК ростовых факторов и секреции компонентов, входящих в строю опухолевой ткани.

ОК используют фибрин в своих целях благодаря их способности определенным образом контролировать активность фибринолитического компонента гемостаза - системы плазмин - тканевые ингибиторы - активаторы пламиногена.

Активаторы пламиногена tPA, uPA и плазмин являются внеклеточными протеолитическими ферментами. Из известных тканевых активаторов пламиногена в системе контроля процессов фибринолиза малигнизированных клеток наиболее активно участвует урокиназа. ОК экспрессируют на своей поверхности рецептор для урокиназы.

Ассоциированная с рецептором урокиназа устойчива к инактивирующим воздействиям физиологических биорегуляторов, выполняет функцию цитопротективного фактора для ОК и инициирует реакции фосфорилирования сигнальных белков фокальной адгезии, которые, в свою очередь, контролируют реакции выживаемости ОК и облегчают прохождение митогенного сигнала. Эта форма урокиназы не теряет протеолитической активности, участвует в образовании плазмина из пламиногена и совместно с ним осущес-

твляет расщепление фибрина в микроокружении ОК.

Фибринолиз в структуре опухолевой ткани сочетается с депрессией этого процесса вне опухолевой ткани. Депрессию процесса фибринолиза вне опухолевой ткани обеспечивают активированные клетками ЗО макрофаги, которые секретируют ингибитор активаторов пламиногена второго типа PAI-2 [20].

Параллельно ОК секретируют ингибитор активатора пламиногена первого типа PAI-1. Синтез этого ингибитора в ОК стимулирует трансформирующий фактор роста TGF-бета, образование латентной формы которого в зоне малигнизации инициируется провоспалительными медиаторами.

В отличие от урокиназы вне зоны ЗО, ассоциированная с рецептором урокиназа нечувствительна к действию ингибиторов PAI-1 и PAI-2. Влияние последних реализуется по отношению к урокиназе, находящейся вне зоны ЗО, и образование плазмина из плазминов нормальной ткани и сосудов подавляется.

Итогом подобного дифференцированного воздействия ОК на систему фибринолиза является стабилизация фибриногенеза в ближайшем окружении ЗО и образование защитной сетки фибрина на границе нормальной и опухолевой ткани.

**2. Значение компонентов слизи.** В тканевой структуре ЗО пищеварительного, бронхиального и урогенитального трактов, желчного пузыря и поджелудочной железы функцию защиты ОК от воздействия эффекторов иммунной системы может выполнять слизь и ее основной гликопротеиновый компонент - муцин. Взаимодействуя между собой, молекулы муцина слизи формируют непрерывный сетчатый слой, который является механическим барьером для клеток иммунной системы [6].

Для гистологической картины характерно распределение макрофагов и лимфоцитов вне структуры опухолевой ткани, на границе барьера из слизи. Его преодолевает лишь молекулы, способные взаимодействовать с олигосахаридными группами муцина, которые в ЗО бедны сиаловыми кислотами и обогащены сульфатами. Подобная особенность структуры секретируемого ОК муцина обеспечивает снижение проницаемости слизистого слоя опухолевой ткани для гуморальных регуляторных молекул.

Из изложенного выше становится ясным, что возможность сохранения ЗО и постоянной опухолевой прогрессии в условиях иммунологически агрессивного окружения организма обеспечивается за счет многоуровневой интеграции ОК в основные гомеостатические процессы организма, которая реализуется за счет эксплуатации ими региональных и системных регуляторных функций цитокинов и гормонов, принимающих участие в контроле пролиферации и апоптоза.

В частности, механизмы ИТ ОК, реализуемые на уровне их цитоплазматической мембраны, направлены на ограничение в ближайшем микроокружении этих клеток регуляторных влияний молекул дистантных взаимодействий и воздействий клеток эффекторов иммунной системы, но не на отмену их действия [7].

ОК сохраняют способность направленно и относительно селективно взаимодействовать с цитокинами, включая и семейство белков ФНО и др. В спектре биологической активности цитокинов при их взаимодействиях с ОК превалирует та составляющая их эффектов, которая способствует реализации потенций развития ОК [21].

Такая способность ОК является следствием приобретаемого ими нового качества, которое проявляется в контроле и использовании иммунной системы и, главное, ЕПР для увеличения потенциала роста ЗО, в том числе посредством факторов и механизмов общей иммунодепрессии.

Неограниченный пролиферативный потенциал клонированных ОК превышает возможности эквивалентного ответа на ЗО факторов ЕПР, а механизмы инициации ППИ активно нейтрализуются самой ЗО. Иммунодепрессивные возможности опухолевого клонирования реализуются и за счет проявлений функциональной активности "успешных" ОК, которые секретируют тканеспецифические и тканенеспецифические факторы, аналогичные по структуре молекулам, секретируемым пролиферирующими и дифференцирующимися нормальными клетками.

Секреция подобных дифференцировочных антигенов малигнизированными клетками изменяет характер "провоспалительного ответа" со стороны макрофагов и ЕКК в их микроокружении, а также модулирует их функциональную активность по пути, тождественному инициации процессов регенерации тканей, что предопределяет секрецию соответствующих цитокинов и ростовых факторов.

С другой стороны, постоянная "нагрузка" канцерогенами и онкогенными (а возможно, и неонкогенными) вирусами, а также условия хронического воспалительного процесса иницируют генетическую нестабильность нормальных клеток и обеспечивают повышение вероятности появления трансформированных клеток, нейтрализующих механизмы их рецепторопосредованного распознавания макрофагами и ЕКК, что также способствует опухолевой прогрессии [9].

Существенную негативную роль играют локальные тканевые факторы воспалительного очага (клеточные элементы воспаления, фибрин, слизь). Клетки, трансформированные, но не отвечающие характеристикам нового биологического качества, обречены на гибель.

В свою очередь, это дополнительно провоцирует развитие в зоне ЗО воспалительной реакции извращенного типа. При этом важнейший вклад с обеспечение относительной "безопасности" ОК в организме вносит и реализуемая на нескольких уровнях ИТ этих клеток.

Очевидно, что "комфортное" положение ОК в исходно иммунологически агрессивной среде достигается за счет использования ими комплекса механизмов ИТ и по мере опухолевой прогрессии иммунологическая среда теряет агрессивность по отношению к ЗО.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К. Современные аспекты изучения патогенеза онкологических заболеваний - на пути раскрытия молекулярных механизмов. - Азерб. Ж. онкологии, 2009, **N.1**, с. ....; 2. Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности. - Цитокины и воспаление, 2004, **N.1**, с.8-19; 3. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. Киев: Наукова думка, 2005, 790 с.; 4. Дейчман Г.И. Естественный отбор и ранние изменения фенотипа опухолевых клеток in vivo: приобретение новых механизмов защиты. - Биохимия, 2000, **N.1**, с.92-111; 5. Добровольский А.Б., Титаева Е.В. Система фибринолиза: регуляция активности и физиологические функции ее основных компонентов. - Биохимия, 2002, **N.1**, с.116-126; 6. Железная Л.А. Структура и функции гликопротеинов слизи (муцинов). - Российск. Ж. гастроэнтерологии, 1998, **N.3**, с.30-37; 7. Зубова С.Г., Окулов В.Б. Роль молекул адгезии в процессе распознавания чужеродных и трансформированных клеток макрофагами млекопитающих. - Усп. совр. биологии, 2001, **N.1**, с.59-66; 8. Лихтенштейн А.В., Потапова Г.И. Генетические дефекты как маркеры опухолевого роста. - Мол. биология, 2003, **N.2**, с.181-193; 9. Лукина Е.А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов. - Российск. Ж. гастроэнтерологии, 1998, **N.5**, с.7-13; 10. Мамедов М.К. Современные представления о сущности опухолей и особенностях опухолевого роста. - Азерб. Ж. онкологии, 2002, **N.1**, с.134-144; 11. Мамедов М.К. О механизмах развития иммунодепрессии у онкологических больных. - Азерб. Ж. онкологии, 2004, **N.2**, с.188-190; 12. Мамедов М.К. Современные представления о патогенезе онкологических заболеваний. - Азерб. Ж. онкологии, 2005, **N.2**, с.163-173; 13. Мамедов М.К. Апоптоз: роль в обеспечении гомеостаза и значение в патологии. - Азерб. Ж. онкологии, 2007, **N.2**, с.135-145; 14. Мамедов М.К. О молекулярно-биохимических механизмах формирования системной иммунодепрессии у онкологических больных. - Биомедицина, 2009, **N.2**, с.3-8; 15. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Современные представления о противоопухолевой защите организма. - Азерб. Ж. онкологии, 2001, **N.2**, с.9-15; 16. Михайлов В. В. Опухолевая болезнь. - В кн.: Основы патологической физиологии. М.: Медицина, 2001, с.264-281; 17. Beere H., Wolf B., Cain K. et al. Heat shock protein 70 inhibits apoptosis by preventing recruitment of procaspase-9 to the Apaf apoptosome. - Natl. Cell Biology, 2000, **v.2**, p.469-475; 18. Balkwill F. Mantovani Inflammation and cancer: back to Virchow? - Lancet, 2001, **v.357**, p.539-545; 19. Berkow R., Beers M. Cancer and the immune system. - In: The Merck Manual of Med. Information. NY; Merck Res. Lab., 1997, p.792-794; 20. Chang F., Li R. Shedding of gangliosides by human medulloblastoma cells. - Exp. Cell Res., 1997, **v.234**, p. 341-346; 21. Costelli P., Carbo N., Tessitore L. Tumor necrosis factor-alpha mediated changes in tissue protein turnover in rat cancer cachexia model. - J. Clin. Invest., 1993, **v.92**, p.2783-2789; 22. Dang C., Semenza G. Oncogenic alterations of metabolism. - Trends in biochemical studies, 1999, **v.24**, p.68-72; 23. Srivastava P.K. Roles of heat-shock proteins in innate and adaptive immunity. - Nature Rev., 2002, **v.2**, p.185-194; 24. Weinberg R. Taking cell-matrix adhesion to the third dimension. - Cancer Res., 1989, **v.49**, p.3713-3721.

## SUMMARY

**About molecular and biochemical mechanisms of immunologic resistance of malignant tumor M.Mamedov**

*The author briefly summarises modern views to nature of immune resistance (tolerance) of tumor and characterized its main mechanisms realized on cytomembrane level and outside of tumor cells and connected with microenvironment of tumor.*

Поступила 21.01.2010

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### Результаты химиолучевой терапии местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого в зависимости от гистологического типа опухоли

К.И.Кязимов

Национальный центр онкологии, г.Баку

В настоящее время рак легкого (РЛ) является наиболее распространенной формой опухоли у мужчин и остается одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем. Во многих странах мира за последние 50 лет отмечается резкий рост заболеваемости данной формой злокачественной опухоли. В течение последних трех лет в мире ежегодно выявляется около 1 млн. 500 тыс. вновь зарегистрированных больных РЛ (14% всех онкологических заболеваний), из них до 60% - приходится на развитые страны [3].

В Азербайджане, также как и в других странах, данная патология в последние годы занимает ведущее место среди онкологических заболеваний. В 2007 году в нашей стране было выявлено 884 больных с впервые установленным диагнозом РЛ. При динамике стандартизованных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Азербайджана в 2007 году РЛ занимал первое место у мужчин, составив 21,9%. При этом с 2002 года отмечается неуклонный рост заболеваемости - прирост за данный период в процентном соотношении составил 28,1%. Данный показатель является шестым по величине прироста среди всех злокачественных опухолей в Азербайджане [4].

В целом эпидемиологические и статистические данные свидетельствуют о том, что РЛ и в XXI веке будет острой медицинской и социальной проблемой [1, 5].

Более 75% всех случаев РЛ приходится на немелкоклеточный рак (НМРЛ). В большинстве стран мира 5-летняя выживаемость при этом варианте РЛ не превышает 20-30% [5].

Распространенность опухоли и возможность её хирургического удаления являются определяющими условиями успешного лечения больных НМРЛ. Учитывая биологическую особенность опухолевого роста и отсутствие программ раннего выявления во многих странах, наиболее часто встречаемые пациенты - это больные НМРЛ III стадии, которым, безусловно, пытаются выполнить расширенные и комбинированные операции. Обобщённые данные многочисленных ис-

следований, показали, что даже после радикальных хирургических вмешательств, 5-летняя выживаемость этих пациентов составляет только 11,4% [1, 2, 5]. Таким образом, эти данные обосновывают необходимость использования с неoadъювантной целью других методов противоопухолевого лечения - лучевого и химиотерапевтического [6, 7].

В последние годы международные исследователи показали превосходство одномоментной химиолучевой терапии (ХЛТ) над последовательным применением химио- и лучевого лечения при НМРЛ III стадии [6, 7]. Однако в этих исследованиях применялись уже устаревшие режимы химиотерапии. В данное время во всем мире ведутся исследования для разработки новейших высокоэффективных режимов одновременной химиолучевой (ХЛТ) терапии с использованием конформальной лучевой терапии (3D-CRT) и современных режимов цитостатической терапии.

К сожалению, в имеющейся в настоящий момент научной литературе практически нет данных об эффективности ХЛТ НМРЛ III стадии в зависимости от гистологического типа опухоли (аденокарцинома, плоскоклеточный рак).

Все изложенное обусловило актуальность поставленной цели и явилось основанием для выполнения проведенного нами исследования. Целью исследования являлось изучение эффективности ХЛТ в зависимости от гистологического типа у больных НМРЛ IIIA стадии.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОД.** *Основой для выполнения исследования послужили клинические материалы о 34 больных с центральным НМРЛ IIIA стадии, находившихся на лечении в клинике Национального центра онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики за период с февраля 2008 по март 2009 гг.*

*В клиническое исследование включались только больные с морфологически верифицированным диагнозом, не подлежащее оперативному лечению. Возраст больных колебался от 30 до 75 лет. Все больные до начала лечения имели нормальные показатели периферической крови, функции печени, почек и сердеч-*

но-сосудистой системы. Женщины репродуктивного возраста в обязательном порядке проверялись на отсутствие беременности до начала лечения.

В исследование не включались больные, не соответствующие вышеперечисленным критериям. Кроме того, не включались больные с наличием ателектаза всего правого или левого лёгкого, с тяжёлыми формами паренхиматозного гепатита, с нарушением функции почек (креатинин > 120 мкмоль/л), с низкими показателями общего анализа крови (нейтрофилы не менее  $1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты не менее  $100 \times 10^9$ /л, гемоглобин не менее 100 г/л), с тяжёлыми формами сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, перенесенный менее 1 года назад, III-IV степень гипертонической болезни), некомпенсированным сахарным диабетом, с наличием центральной или периферической нейропатии II или выше степени, любого генеза, пациенты с деменцией, больные с отдаленными метастазами, больные с активным туберкулезным процессом легких. Также в протокол не включались больные с наличием в анамнезе любого вида злокачественного процесса, за исключением основного заболевания (НМРЛ), имевшиеся ранее или в момент начала исследования и пациенты ранее получавшие специфическое противоопухолевое лечение (операция, химиотерапия или лучевая терапия).

Обязательным условием для включения больных в протокол исследования являлась возможность идентификации первичной опухоли и/или метастазов с помощью различных диагностических методов (рентгенологический, эндоскопический, УЗИ, КТ и др.) и последующий их динамический контроль.

В зависимости от гистологической формы НМРЛ, включенные в исследование больные, были разделены на две группы: с плоскоклеточным РЛ - 22 пациента, с аденокарциномой легкого - 12 пациентов.

Все пациентам, включенным в исследование, проводилась конформальная лучевая терапия (3D-CRT). Больные проходили предлучевую подготовку с помощью КТ симулятора в режиме трехмерного объемного (3D) планирования облучения. В объем облучения включалась первичная опухоль и средостение до бифуркации противоположного корня с двух встречных фигурных полей разовой дозой 2 Гр - 20 фракций, до суммарной дозы 40 Гр. Далее, на втором этапе облучение проводилось локально, только на первичную опухоль с 3-4 полями до суммарной 60-70 Гр. Весь этап лечения проводился в непрерывном режиме.

Облучение осуществлялось на линейном ускорителе CLINAC - VARIAN, оборудованный многолепестковым коллиматором (MLC), фотонами энергией 6-15 МэВ. Дистанционная лучевая терапия проводилась в режиме стандартного фракционирования, 1 раз в день, 5 раз в неделю, без перерыва, за 6 - 7 недель.

Химиотерапии в исследуемой группе проводилась по схеме Гемцитабин 300 мг/м<sup>2</sup> (курсовая доза 1200 мг/м<sup>2</sup>) и Цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> (курсовая доза 200 мг/м<sup>2</sup>). Межцикловой интервал в данной схеме составил 1 неделю. В целом, за весь этап лечения было проведено 4

введения по данной схеме химиотерапии в 1, 8, 15, 22 дни лучевой терапии.

В случае прогрессирования заболевания больные переводились на другие режимы химиотерапии.

Оценка эффективности исследуемого метода лечения проводилась по классификации ВОЗ: объективный эффект, токсические проявления.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** При анализе полученных результатов объективный эффект в группе больных с плоскоклеточным раком легкого был отмечен у 18 (81,8±8,2), а с аденокарциномой - у 6 (50,0±14,4%) пациентов. При этом полная регрессия опухоли в группе с плоскоклеточным раком легкого была выявлена в 3 (13,6±7,3%) случаях, а с аденокарциномой - в 2 (16,7±10,7%). Частичная регрессия отмечалась у больных с плоскоклеточным раком легкого у 15 (68,2±9,9%) пациентов, а с аденокарциномой легкого - у 4 (33,3±13,6%) пациентов, соответственно.

Стабилизация болезни в группе с плоскоклеточным раком легкого отмечалась у 3 (13,6±7,3%) больных, а прогрессирование - у 1 (4,5±4,4%) пациентов. В группе с аденокарциномой легкого стабилизация процесса наблюдалась в 5 (41,7±14,2%) случаях, а прогрессирование - в 1 (8,3±7,9%) случае, соответственно.

Наиболее частыми токсическими проявлениями во время исследуемого режима лечения являлись эзофагит, тошнота/рвота, гематологическая токсичность, периферические нейропатии. Так, при проведении программы лечения гематологические осложнения III-IV степени были отмечены в следующих случаях: анемия - в 8,8%, нейтропения - в 23,5%, тромбоцитопения - в 17,6% случаев. Тошнота и рвота III-IV степени отмечались в 5,9% случаев, периферические нейропатии - в 2,9% случаев, а эзофагит, как основное проявление лучевого компонента - в 23,5% случаев. Корреляции вида, степени и частоты токсических осложнений в зависимости от гистологического типа РЛ в исследовании не определялась.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности и приемлемом токсическом профиле ХЛТ у больных НМРЛ IIIA стадии. При анализе эффективности предлагаемого метода лечения в зависимости от гистологического типа опухоли при плоскоклеточном РЛ эффективность ХЛТ оказалась значительно выше по сравнению с аденокарциномой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барчук А.С. Стандарты лечения немелкоклеточного рака легкого. - Вестник РОНЦ, 2003, N.1, с.3-7; 2. Давыдов М.И., Волков С.М., Полоцкий Б.Е. Совершенствование хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого. - Рос. онкол. журн., 2001, N.5, с.14-17; 3. Лактионов К.К. Рак легкого. Эпидемиология и этиология заболевания. 16.03.2008. - [http://raklegkogo.ru/cms/index.php?option=com\\_content&task=view&id=12&Itemid=2](http://raklegkogo.ru/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=12&Itemid=2); 4. Солтанов А.А. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения рака легкого. - Баку: Элм, 2008, с.6-20; 5. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Колбанов К.И. и др. Комбинированные операции при немелкоклеточном раке легкого III стадии. - Вестник РОНЦ, 2003, N.1, с.50-54; 6. Edward C.H., Carlos A.P., Luther W.B. Principles and Practice of Radiation Oncology, fifth edition, Philadelphia, 2008, pp.1089-1091; 7. Jeremic B. Advances in Radiation Oncology in Lung Cancer, Springer, 2005, pp.211-217.



**SUMMARY**

**The results of chemo-radiotherapy of locally advanced non-small cell lung cancer depending on histologic type**

**K.Kazimov**

Research objective was studying of efficiency of chemo-radiotherapy IIIA stage non-small cell lung cancer (NSCLC) patients depending on histologic type of tumour. There were 34 patients with NSCLC, that included to this research as a basis for clinical materials. The 22 of them were with squamous cell carcinoma, the 12 with adenocarcinoma. All of the patients that included to this study, got conformal radiotherapy (3D-CRT) in combination with weekly chemotherapy by the scheme

gemcitabine 300 mg/m<sup>2</sup> + cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup>. Objective response in the group with squamous cell carcinoma was noted at 18 (81,8±8,2%), with adenocarcinoma 6 (50,0±14,4%) of patients. Stabilization of disease was observed at 3 (13,6±7,3%) of patients with squamous cell carcinoma and at 5 (41,7±14,2%) with adenocarcinoma. The most frequent toxic displays in this treatment research were esophagitis, nausea/vomiting, hematologic toxicity, peripheral neuropathy. Our results testify the high efficiency chemo-radiotherapy on group with squamous cell carcinoma in comparison with adenocarcinoma of IIIA NSCLC.

Поступила 15.01.2010

## Уровни цитокинов в крови у больных ревматоидным артритом, имевших и не имевших серологические маркеры репродуктивных герпетических инфекций

**С.А.Курбанова, М.К.Мамедов**

Азербайджанский медицинский университет,  
Национальный центр онкологии, г.Баку

Осуществив исследование сыворотки крови группы больных ревматоидным артритом (РА), мы обнаружили, что частота выявления у них серологических маркеров репродуктивных инфекций, вызванных вирусом простого герпеса (HSV) и вирусом Эпштейна-Барра (EBV) оказалась выше, чем в контрольной группе здоровых взрослых лиц [5].

Учитывая, что у абсолютного большинства больных РА отмечаются многочисленные и, как правило, тесно сопряженные и соподчиненные между собой, сдвиги в структурном гомеостазе, обусловленные развитием у них РА, мы полагали, что в условиях наличия у этих же больных репродуктивных герпетических инфекций, отмечаемые у них иммунологические нарушения могут быть более глубокими и более выраженными. При этом мы исходили из предположения о том, что такие иммунологические сдвиги могли бы способствовать формированию в организме иммунопатологического состояния, на фоне которого вероятность развития РА может возрасти.

Располагая результатами указанного серологического исследования, мы поставили перед собой вопрос о том, могут ли протекающие в репродуктивной форме HSV- и EBV-инфекции у больных РА влиять на иммунный статус и задались целью сравнить характер изменения ряда иммунологических показателей у больных РА, у которых были выявлены и не

были выявлены серологические маркеры репродуктивных инфекций, вызванных только HSV, только EBV или выявлены серологические маркеры этих инфекций одновременно.

Ранее мы сообщали о том, что у больных РА, имеющих одновременно серологические маркеры репродукции как HSV, так и EBV частота изменения показателей иммунологических реактивности (в форме снижения количества в крови Т-хелперных лимфоцитов и повышения в ней количества Т-супрессорных лимфоцитов) и повышения интенсивности аутоиммунных процессов (в форме увеличения содержания в крови различных аутоантител) превосходила аналогичные показатели у больных РА, у которых были выявлены маркеры репродукции одного из вирусов [4].

В настоящем сообщении мы приводим результаты проведенного нами исследования, посвященного определению уровней цитокинов в крови больных РА, инфицированных и не инфицированных HSV и EBV.

У указанной группы больных мы определяли те цитокины, характер изменения которых в крови у больных РА хорошо изучен и представлен в периодической научной литературе по проблеме РА [2].

В частности, в сыворотке крови определяли концентрацию альфа-интерферона (α-ИФН), интерлейкинов 1 и 6 (ИЛ-1 и ИЛ-6) и фактора некроза опухоли

**Таблица. Частота обнаружения изменений концентраций цитокинов у больных РА, имевших маркеры репродуктивных герпетических инфекций**

Маркеры инфицирования вирусами	Число больных РА	Снижение уровня а-ИФН	Повышение:		
			ИЛ-1	ИЛ-6	ФНО
Только HSV	19	47,4%	52,6%	68,4%	52,6%
Только EBV	14	50,0%	50,0%	78,6%	57,1%
HSV и EBV	20	60,0%	70,0%	95,0%	75,0%
Инфицированные	53	52,8±7,3%	58,5±6,8%	81,1±5,4%	62,3±6,7%
Не выявлены	30	36,7±8,8%	26,7±8,0%	50,0±9,1%	43,3±9,0%
t		t=1,41	t=3,0	t=2,9	t=1,7

альфа (ФНО). Все эти исследования проводили, используя твердофазный иммуноферментный метод [6]. В каждом случае иммуноферментный метод воспроизводился на основе соответствующих диагностических наборов реагентов различных производителей.

Полученные результаты математически обрабатывали традиционным методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической величины и ее стандартной ошибки.

В процессе анализа полученных результатов мы принимали во внимание не абсолютные средние цифровые показатели определенных нами иммунологических показателей, а выраженную в процентах частоту обнаружения их отклонения в ту или иную сторону от общепринятых нормальных величин, т.е. число больных РА, у которых были выявлены соответствующие отклонения указанных параметров.

При этом мы учитывали наиболее типичные для РА изменения иммунологических показателей - число больных РА, у которых выявлено повышение или понижение соответствующих показателей. В частности, во внимание были приняты: частота снижения а-ИФН более, чем на 30% и повышение концентраций остальных цитокинов более, чем на 30%. Последний подход позволял легко и более наглядно осуществить сравнение между соответствующими показателями в группах больных РА, имевших и не имевших герпетических инфекций. Результаты проведенного нами сравнения сведены в таблицу.

Сравнивая величину определенных нами уровней цитокинов в общей группе инфицированных HSV и EBV больных РА и в группе больных РА, у которых все эти инфекции отсутствовали, можно увидеть, что статистически устойчивое различие имелось только в отношении уровней ИЛ-1 и ИЛ-6 ( $p < 0,05$ ). Средние уровни а-ИФН и ФНО в крови у больных РА, имевших и не имевших в крови серологических маркеров репродуктивных герпесивирусных инфекций достоверного различия между собой не имели.

Таким образом, опираясь на приведенные выше результаты наших исследований можно было сделать вывод о том, что наличие в крови у больных РА серологических маркеров репродуктивных герпетических инфекций влияло, по крайней мере, на уровни интерлейкинов 1 и 6.

Необходимо отметить, что у значительной части больных РА, не имевших маркеров вирусных инфек-

ций по сравнению со здоровыми взрослыми лицами выявилось снижение уровня а-ИФН и повышение ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО, что хорошо согласовывалось с картиной изменений этих показателей, ранее определенной другими исследователями и отражала весьма существенную особенность патогенеза РА.

Действительно, сегодня известно, что в патогенезе РА сосуществуют две тесно взаимосвязанные составляющие: изменения в цитокиновом "каскаде" и нарушение гуморального иммунитета. Первая из них представляет собой цепочку иммуновоспалительных реакций, провоцирующих очередное обострение патологического процесса который поддерживается путем присоединения разветвленной системы клеточных и гуморальных факторов иммунитета со взаимостимулирующими эффектами [9].

В реализации цитокинового каскада ведущая роль принадлежит макрофагам, Т-лимфоцитам, эндотелию микрососудов и активированным клеткам соединительной ткани, которые становятся источником целого ряда провоспалительных цитокинов: ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 с постепенным смещением в их пользу баланса с противовоспалительными факторами как регионального, так и системного происхождения.

Это стимулирует ангио- и десмогенез с новообразованием грануляционной ткани, экспрессию металлопротеаз и простагландинов, в том числе циклооксигеназ, повышает адгезивность сосудистой стенки, и в то же время способствует хемотаксису мононуклеаров, активирует нейтрофильные гранулоциты [1].

Усиление же оксидативных процессов и внеклеточного катаболизма, накопление гликозаминогликанов и металлопротеаз приводит к явлениям мукоидного отека и фибриноидного набухания, усилению генотоксического влияния на синовиоциты, а в крови - к освобождению факторов комплемента. Объединение цитокинового каскада с нарушениями гуморального иммунитета усугубляет патологические изменения в соединительной ткани суставов и способствует их хронизации [2].

Наличие же в организме больных РА репродуктивных инфекций, вызванных герпетическими вирусами, обладающими выраженной "проиммунопатологической" активностью [7, 8], наверняка, так или иначе, может, по крайней мере, создавать общий иммунопатологический фон, на котором предрасположен

организма в отношении РА усилится.

Вместе с тем, очевидно, что полученные нами результаты должны рассматриваться только как предварительные и нуждаются в подтверждениях, полученных при более детальном иммунологическом обследовании более репрезентативных по численности и составу групп больных РА.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гавриш А.С., Киндзерская О.Л., Клубова Г.Ф. Тканевые и клеточные признаки клинически рецидивирующего ревматоидного артрита // Украинский ревматологический Ж., 2004, N.3, с.12-16; 2. Коваленко В.Н., Гавриш А.С., Гавриленко Т.И. и др. Клеточные и гуморальные факторы рецидивирующего течения ревматоидного артрита.// Украинский ревматологический Ж., 2007, N.1, с.47-54; 3. Кондратьева И.А., Ярилин А.А., Егорова С.Г. и др. Практикум по иммунологии. М.: Academia, 2004, 272 с.; 4. Курбанова С.М., Мамедов М.К. Субпопуляции лимфоцитов и аутоантитела у больных ревматоидным артритом и репродуктивными герпесвирусными инфекциями.// Биомедицина, 2009, N.4, с.18-20; 5. Курбанова С.А., Аббасов Э.Ш., Мамедов М.К. Серологические маркеры репликативных герпесвирусных инфекций у больных ревматоидным артритом. // Современ. достижения азерб. медицины, 2008, N.1, с.156-159; 6. Мамедов М.К., Кребс Р. Методы твердофазного иммуоферментного анализа. Теория и практика. М.: Кристалл, 1999, 100 с.; 7. Мамедов М.К., Курбанова С.А. Механизмы развития иммунологических нарушений при вирусных инфекциях. - Биомедицина, 2006, N.4, с.3-10; 8. Мамедов М.К., Курбанова С.А. О роли вирусных инфек-

ций в этиопатогенезе ревматоидного артрита. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, N.2, с.174-181; 9. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. - Тер.архив, 2004, N.5, с.5-7.

#### SUMMARY

**Cytokins level in the blood of rheumatoid arthritis patients with and without serologic markers of reproductive herpes virus infections**  
S.Kourbanova, M.Mamedov

*The authors have compared results of quantitation of levels of interferon alpha (IFN), interleukins 1 (IL-1), alpha, interleukins 6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF) in the blood serums of rheumatoid arthritis (RA) patients who had IgM antibodies against antigens of Herpes simplex and Epstein-Barr viruses.*

*It was demonstrated that in RA patients with markers of viral infections in comparing RA patients without these markers level of IFN was decreased and levels of IL-1, IL-6 and TNF were increased. It was suggested that such changes in cytokins level may be connected with reproductive herpetic viral infections at RA patients.*

Поступила 19.01.2010

## Сопряженные изменения структурно-метаболического гомеостаза при хронической патологии печени и их коррекция

**Н.А.Гамидова, М.К.Мамедов**

Азербайджанский медицинский университет,  
Национальный центр онкологии, г.Баку

Печень, будучи центральным органом поддержания метаболического гомеостаза (МГ), активно участвует практически во всех видах обмена веществ. И именно это предопределяет ее важную роль в жизнедеятельности организма, а ее патология закономерно отражается на многих показателях, отражающих состояние МГ [1].

Поскольку, поддержание структурного (или иммунологического) гомеостаза (СГ) осуществляется на биохимической основе, нарушение МГ закономерно влечет за собой развитие нарушений и СГ. Поэтому, патология печени сопровождается развитием не только биохимических, но и ряда иммунологических сдвигов в организме [3].

Ярким подтверждением взаимосвязи функций печени и иммунитета могут послужить данные о том, что наличие даже субклинической патологии печени способно оказывать неблагоприятное влияние на тече-

ние некоторых онкологических заболеваний, а длительно текущие диффузные заболевания печени могут значительно повышать риск появления некоторых злокачественных опухолей (ЗО) [1]. В то же время, до сих пор не ясно, с какими из обусловленных дисфункцией печени сдвигами в МГ непосредственно связано развитие нарушений СГ [24].

Эти факты побудили нас попытаться изучить часть этих вопросов на клиническом материале и в ходе экспериментальных исследований на лабораторных животных. При этом основной целью предпринятого нами исследования являлось определение характера и особенностей изменений основных показателей СГ у больных заболеваниями печени и животных с экспериментальной гепатопатией, выявление тех типовых изменений этих показателей, которые, так или иначе, сопряжены с теми или иными показателями МГ, а также оценка существующих воз-

возможностей медикаментозной коррекции этих изменений [5, 9].

Ставя перед собой эту цель, мы исходили из того, что в основе обеспечения СГ на уровне целостного организма лежит адекватное функционирование иммунной системы, осуществляющей надзор за фенотипической гомогенностью клеточных популяций организма. При этом "надзорная" функция иммунной системы реализуется за счет двух последовательно и преемственно "включающихся" и тесно взаимосвязанных механизмов: антиген-независимого и антиген-зависимого. Первый из них именуется неспецифической иммунологически обусловленной резистентностью (НИОР) или, в последние годы, врожденным иммунитетом, а второй - приобретенным иммунитетом.

Лежащая в основе НИОР способность формировать защитные реакции является врожденным биологическим свойством организма животных и человека, передающимся по наследству. В отличие от антигензависимых иммунных реакций, которые формируются только после первичного непосредственного контакта организма с антигенами конкретного биопатогена, развитие защитных реакций НИОР не связано с наличием каких-либо антигенов. Именно поэтому НИОР можно считать основой СГ [15].

С учетом последнего, в первую очередь нам предстояло выбрать и рационально использовать ряд доступных иммунологических методов для решения последующих задач, связанных с определением показателей, позволяющих охарактеризовать изменения НИОР на фоне патологии печени.

В качестве таковых мы использовали: 1) НСТ-тест, позволяющий оценивать не только поглотительную, но косвенно - и метаболическую активность нейтрофилов; 2) метод подсчета в крови естественных киллерных клеток (ЕКК), основанный на их визуальной идентификации в мазках крови, окрашенных по Папенгейму; 3) цитотоксический тест, позволявший оценивать функциональную активность ЕКК (у человека) и спленоцитов (у мышей) в отношении аллогенных клеток - куриных эритроцитов и 4) иммуноферментный метод определения в сыворотке крови уровня альфа- и гамма-интерферонов (а-ИФН и г-ИФН). Кроме того, в экспериментах на мышах мы использовали метод определения активности аденозиндеамины (АДА) в лизате суспензии иммуноцитов - ее снижение принималось за признак депрессии НИОР [13, 16, 17, 18].

Первоначально в серии модельных исследований мы использовали эти, частично симплифицированные нами, методы для оценки характера изменения НИОР у интактных мышей и мышей, которым вводились различные дозы циклофосфида. Убедившись в достаточной объективности результатов этих методов и их способности выявлять признаки угнетения НИОР, мы приступили к выполнению основной части нашего исследования.

В первую очередь, с помощью этих методов мы исследовали образцы крови и сывороток группы здоровых лиц, жителей г.Баку (безвозмездных доноров крови) и определили у них средние величины показателей НИОР - эти показатели и диапазон их колебаний в дальнейшем использовали как образцы физиологической нормы [20].

Надеясь выявить характерные изменения НИОР у больных острыми и хроническими заболеваниями печени и у лиц с субклиническими гепатопатиями мы осуществили исследование образцов крови, полученных у больных острыми гепатитом В (ГВ) и гепатитом С (ГС), у больных хроническими ГВ и ГС, а также у группы внешне здоровых лиц с субклиническими инфекциями, вызванными вирусами ГВ (ВГВ) и ГС (ВГС), отобранных из числа безвозмездных доноров крови.

Проведя такое исследование, мы подсчитали количество пациентов, у которых определенные нами показатели НИОР выходили за пределы диапазона физиологических колебаний. Это позволило легко и наглядно сравнить между собой разные группы обследованных лиц.

Оказалось, что снижение показателей НИОР чаще отмечалось у больных острыми ГВ и ГС, причем частота их снижения среди больных ГВ статистически не отличалась от таковой у больных ГС. В то же время, выраженность изменений этих показателей зависела от тяжести этих заболеваний и, в частности, от степени повышения у этих пациентов уровня билирубина в крови. Снижение показателей НИОР у больных хроническими ГВ и ГС отмечалось заметно реже, чем у больных острыми гепатитами. При этом устойчивое различие между частотой выявления снижения их величин между группами больных хроническим ГВ и ГС не выявилось. Среди лиц с субклиническими инфекциями, вызванными ВГВ и ВГС, частота "выхода" показателей НИОР за границы диапазона их физиологических колебаний оказалась минимальной, причем и в этой группе лиц частота выявления сниженных показателей НИОР мало зависела от этиологии инфекции [2, 4].

Оценивая эти данные в едином комплексе, мы пришли к заключению о том, что минимальные по выраженности сдвиги НИОР, выявленные у лиц с субклиническими инфекциями, по всей вероятности, были обусловлены аутоиммунными процессами, поскольку у этих лиц отсутствовали какие-либо существенные метаболические расстройства.

Напротив, у больных манифестными формами инфекций более значительные иммунологические нарушения были, скорее всего, прямо связаны с метаболическими расстройствами и, будучи прямо обусловлены гепатоцеллюлярной дисфункцией, развивались, в основном, по известному механизму формирования метаболической иммунодепрессии.

В то же время, однозначно связать отмеченные сдвиги НИОР с наличием у этих больных дисфункции печени не представлялось возможным, так как выяв-

ленные изменения показателей НИОР могли быть обусловлены не патологией печени, а названными выше гепатотропными инфекциями, тем более, что известна способность ВГВ и ВГС индуцировать развитие в организме аутоиммунные процессы [11].

Это побудило нас осуществить исследование крови группы больных с компенсированным циррозом печени (ЦП), у части из которых не были выявлены маркеры инфицирования ВГВ и ВГС. При этом данное исследование включало определение концентрации восстановленного глутатиона в крови и активности глутатион-пероксидазы и глутатионредуктазы в эритроцитах, а также уровня в крови среднемолекулярных пептидов (СМП), который принимался за объективный показатель интенсивности эндогенной интоксикации [1].

Сопоставление результатов биохимического и иммунологического исследования крови одних и тех же больных ЦП показало, что отклонения показателей НИОР были наиболее выраженными у тех больных, у которых отмечались более высокий уровень билирубина и СМП и более низкое содержание в крови восстановленного глутатиона. Это позволило полагать, что у больных ЦП изменения показателей НИОР было сопряжено с изменением биохимических показателей, отражающих степень выраженности дисфункции печени [6, 10].

Аналогичная, хотя и менее демонстративная, картина сложилась и при сопоставлении результатов биохимического и иммунологического исследования крови одних и тех же больных лимфомами, имевших биохимические признаки субклинической дисфункции печени [19].

Обобщая результаты описанного наблюдения за больными с различной патологией печени, мы пришли к заключению о том, что эти результаты не только продемонстрировали существование взаимосвязи иммунологических и биохимических показателей, но и указывали на тесную сопряженность механизмов, обеспечивающих СГ и МГ.

Далее мы приступили к определению особенностей изменений показателей НИОР у мышей с экспериментально воспроизведенной у них хронической патологией печени. На белых мышах поликлональной линии SHK был воспроизведен ряд экспериментов, целью которых было выявление характера изменения НИОР у мышей, у которых имелась дисфункция печени [14].

В качестве экспериментальной модели хронически текущей патологии печени было использовано хроническое повреждение печени мышей, вызванное N,N-диэтилнитрозамином (ДЭНА), обладающим низкой токсичностью в небольших дозах. Развивающуюся при этом патологию печени мы условно назвали "токсической гепатопатией" (ТГП).

На основании результатов, полученных в этом исследовании, мы пришли к заключению о том, что на фоне ТГП происходило прогрессирующее угнетение НИОР, которое к концу периода наблюдения за мыша-

ми привело к снижению у этих животных, по сравнению с интактными мышами, большинства определенных нами показателей НИОР.

Сопоставляя результаты биохимических и иммунологических исследований крови мышей, мы установили, что по мере увеличения периода воздействия ДЭНА на организм животных отмечалось постепенное нарастание выраженности биохимических признаков дисфункции печени. При этом, с увеличением выраженности отклонений от нормы определенных нами показателей НИОР происходило параллельно со снижением концентрации глутатиона в крови и с повышением уровня в ней СМП.

Вновь подтвердив факт формирования депрессии НИОР на фоне индукции ТГП, мы попытались оценить характер влияния ТГП на противоионционную и противоопухолевую резистентность у живых мышей.

Для оценки характера изменения противоионционной резистентности мы использовали преформированный инфекционно-инокуляционный тест, позволяющий рассчитать то количество бактерий (в нашем опыте - число клеток золотистого стафилококка), введение которого вызывает гибель половины инфицированных животных ( $LD_{50\%}$ ). В качестве основного показателя, количественно отражающего состояние противоионционной резистентности использовали десятичный логарифм упомянутого количества бактерий -  $\lg LD_{50\%}$ . Вторым показателем служил процент гибели инфицированных мышей.

Математически обработав полученные при этом результаты, мы убедились, что у животных с ТГП величина  $LD_{50\%}$  оказалась более, чем в 10 раз ниже таковой у интактных животных. Более того, если общий процент гибели мышей с ТГП составлял 76,6%, то у интактных мышей эта величина была равна 63,3%. Это позволило нам прийти к выводу о том, что наличие ТГП сопровождалось депрессией противоионционной резистентности, что проявлялось в форме повышения чувствительности мышей к инфицированию бактериальным возбудителем [7].

Для оценки характера изменения противоопухолевой резистентности на живых мышах с ТГП мы использовали трансплантационный тест (ТТ), основанный на введении в организм мышей десятикратно возрастающих количеств опухолевых клеток (ОК) и последующего расчета такого их числа ("дозы"), введение которого обеспечило бы прорыв "барьера" противоопухолевой резистентности. Такая "доза" -  $TtD_{50\%}$  служила интегративным показателем эффективности противоопухолевой резистентности [23].

Не располагая возможностью воспользоваться для этой цели линейными мышами, мы предположили, что для решения указанной задачи может стать приемлемым ТТ, воспроизведенный с использованием несингенной системы "мышь - опухоль", принадлежащей к единому биологическому виду [12, 23]. В качестве такой системы мы использовали асцитный вариант мышинной карциномы Эрлиха, который

внутрибрюшинно перевивали белым мышам.

Воспроизведя ТТ и вычислив величины Ig TrD<sub>50%</sub> у интактных мышей и у мышей с ТГП, мы установили, что у первых данный показатель составлял 5,50, в то время как у мышей с ТГП его величина составила 3,85, т.е. для преодоления барьера противоопухолевой резистентности у мышей с ТГП потребовалось почти в 100 раз меньшая доза, нежели у интактных мышей.

Кроме того, на депрессию противоопухолевой резистентности у мышей с ТГП указывало и то, что средняя продолжительность жизни таких мышей, у которых развилась опухоль, оказалась более чем на сутки короче, чем аналогичный показатель у интактных мышей с той же злокачественной опухолью [8].

Эти данные продемонстрировали, что токсическое поражение печени у мышей приводило к ощущению снижению противоопухолевой резистентности и стимуляции опухолевого роста.

Здесь же отметим, что еще в 2001-2002 гг. мы приняли участие в экспериментах, посвященных изучению влияния ТГП на эффективность индукции химического канцерогенеза и быстроту развития опухолевого процесса. Результаты этих экспериментов с однозначностью указывали на то, что наличие ТГП повышает эффективность химической индукции у мышей злокачественных опухолей молочных желез и ускоряет развитие опухолевого процесса. Эти факты косвенно указывали на то, что ТГП сопровождается подавлением противоопухолевой резистентности [22].

И, наконец, свою последнюю задачу мы видели в оценке принципиальной возможности медикаментозной коррекции угнетения НИОР на фоне патологии печени. Решению этой задачи был посвящен отдельный эксперимент, также проведенный на животных.

Рассматривая подходы к такой коррекции, следует отметить, что в литературе имеются сообщения о возможности стимуляции НИОР с помощью иммуномодулирующих препаратов с различными механизмами действия [21].

Более того, в описанных выше и, в том числе, проведенных с нашим участием, опытах по оценке воздействия ТГП на иммунологические показатели крови, отражающие состояние НИОР, а также на определяемые на живых мышцах показатели противинфекционной и противоопухолевой резистентности, параллельно с основными группами животных, были, в качестве контрольных групп, исследованы животные, которым до начала опыта вводили такие иммуностимулирующие препараты как циклоферон, полидан и задаксин. При этом было установлено, что премедикация животных этими препаратами и, особенно, задаксином, заметно снижала выраженность обусловленного ТГП изменения показателей НИОР, а также оцениваемую *in vivo* степень депрессии как противинфекционной резистентности, так и противоопухолевой резистентности [25].

Этот факт привел нас к мысли о том, что если депрессия НИОР поддается частичной коррекции под действием только иммуностропного препарата, то в

случае использования для этой же цели комбинации иммуностропного препарата с гепатотропным препаратом, коррекция такой депрессии может оказаться еще более эффективной.

Проверка этой гипотезы в небольшом эксперименте подтвердила ее обоснованность и комбинированное введение животным с ТГП задаксина и витаминного препарата аевит оказало более выраженное корректирующее влияние на НИОР.

Таким образом, обобщая результаты проведенного нами клинико-лабораторного обследования больных с различными типами патологии печени, а также результаты наших экспериментов на мышцах, мы пришли к заключению о том, что эти результаты не только продемонстрировали существование взаимосвязи иммунологических и биохимических показателей, но и указывали на тесную сопряженность механизмов, обеспечивающих иммунологический гомеостаз и МГ организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К. Субклиническая патология печени у онкологических больных. Баку: Элм, 2008, 321 с.;
2. Алиева Н.А., Ахундова Д.М., Гамидова Н.А. и др. Изменение показателей иммунологической реактивности при клинически манифестных и субклинических инфекциях, вызванных вирусами гепатитов В и С.- Здоровье, 2004, N.9, с.80-82;
3. Гамидова Н.А., Мамедов М.К. Роль печени в обеспечении структурного гомеостаза. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2007, N.3, с.56-60;
4. Гамидова Н.А., Шахсуварова С.Г. Число и цитотоксическая активность естественных киллерных клеток при манифестных и субклинических инфекциях, вызванных вирусами гепатитов В и С. - В кн.: Мат-лы научно-практической конференции, посвященной 80-ти летию НИИ педиатрии им.К.Я.Фараджевой. Баку, 2007, с.169-169;
5. Гамидова Н.А., Рзакулиева Д.М., Мамедов М.К. Сопряженность изменений показателей иммунологического и метаболического гомеостаза при заболеваниях печени. - Биомедицина, 2007, N.3, с.31-32;
6. Гамидова Н.А., Кадырова А.А., Гудратов Н.О., Мамедов М.К. Среднемолекулярные пептиды в крови и показатели иммунологически обусловленной резистентности у животных с токсической гепатопатией Азерб. Ж. онкологии, 2007, N.1, с.61-63;
7. Гамидова Н.А., Кадырова А.А., Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Депрессия противинфекционной резистентности у животных с токсической гепатопатией и ее медикаментозная коррекция. - Современ. достижения азербайджанской медицины, 2007, N.2, с.93-95;
8. Гамидова Н.А., Мамедова Л.П., Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Депрессия естественной противоопухолевой резистентности и ее медикаментозная коррекция у мышей с токсической гепатопатией. - Азерб. Ж. онкологии, 2005, N.2, с.90-92;
9. Гамидова Н.А., Рзакулиева Д.М., Мамедов М.К., Гудратов Н.О. "Точки" сопряжения иммунологического и метаболического гомеостаза при экспериментальной патологии печени. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2007, N.4, с.149-152;
10. Гамидова Н.А., Кадырова А.А., Гулиева А.А. и др. Сопряженность изменений показателей иммунобиохимического гомеостаза у больных с субклинически протекающим циррозом печени. - Биомедицина, 2007, N.1, с.34-36;
11. Гамидова Н.А., Кадырова А.А., Курбанова С.А. и др. Изменения показателей неспецифической иммунологической резистентности при инфекциях, вызванных вирусами гепатитов В и С и их значение. - Мир вирусных гепатитов (Москва), 2008, N.6, с.13-15;
12. Гудратов Н.О., Ахмедова И.Н., Кадырова А.А., Гамидова Н.А. Возможность использования несингенной системы для определения естественной противоопухолевой резистентности *in vivo*. - Азерб. Ж. онкологии, 2004, N.1, с.73-76;
13. Кадырова А.А., Гамидова Н.А., Мамедов М.К. и др. Нерадиометрическая модификация метода оценки цитотоксической активности иммуноцитов. - В кн.: Актуальн. проблемы гематологии и трансфузиологии. Баку, 2002, с.175-178;
14. Мамедов Г.М., Гамидова Н.А. Изменение показателей иммунологически обусловленной резистентности при длительном иммунодепрессивном воздействии

низкой интенсивности.- Медицинские новости Грузии, 2009, N.1, с.98-101; 15. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Современные представления о гомеостазе.- Азерб.Ж.онкологии, 2003, N.2, с.129-138; 16. Мамедов М.К., Гудратов Н.О., Кадырова А.А., Гамидова Н.А. Семенов Т.А. Биохимический метод количественной оценки цитотоксической активности эффекторных иммуноцитов естественной резистентности в клинических и экспериментальных исследованиях. - Азерб. Ж. метаболизма, 2004, N.1, с.51-54; 17. Мамедов М.К., Гудратов Н.О., Кадырова А.А. и др. Активность аденозиндезаминазы в иммуноцитах как биохимический показатель состояния иммунологически обусловленной резистентности. - Азерб. Ж. метаболизма, 2004, N.2, с.51-53; 18. Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р., А.А.Кадырова А.А. и др. Комплекс лабораторных методов оценки состояния неспецифической иммунологической резистентности для использования в профилактических и клинико-экспериментальных исследованиях. Методические рекомендации. Баку, 2005, 18 с.; 19. Мамедов М.К., Фараджев О.Ф., Алиев А.Ю. и др. Функциональное состояние печени у больных лимфомами. - Азерб. Ж. онкологии, 2004, N.2, с.210-212; 20. Рзаева Н.Р., Гулиева А.А., Рагимов А.А., Гамидова Н.А. Лабораторные показатели периферической крови, отражающие функциональное состояние печени у группы здоровых жителей г.Баку. - Биомедицина, 2006, N.3, с.34-35; 21. Семенов Т.А., Гиясбейли С.Р., Гудратов Н.О. и др. Экспериментальная медикаментозная коррекция стимулирующего влияния токсической гепатопатии на развитие перививной опухоли. - В кн.: Мат-лы научно-практ. конференции, посвященной 75-летию со дня рождения профессора А.Т. Аббасова. Баку, 2003, с.33-34; 22. Трещалина Е.М., Гудратов Н.О., Ахмедова И.Н. и др. Повышение эффективности канцерогенеза у животных с химически индуцированной токсичес-

кой гепатопатией. - Там же, с.37-38; 23. Dadasheva A., Giyasbeyli S., Hamidova N., Garayev G. Approach to quantitation of tumor cells transplantation dose on non-syngenic system. - Azerb. J. Oncology, 2002, v.9, p.131; 24. Hamidova N. About linked changes of structural-metabolic homeostasis at chronic pathology of the liver.- Azerb.J.oncolohy, 2001, v.8, p.89; 25. Hamidova N. Application of zadaxin in combination of tokopherol and retinol for correction of chemically-induced hepatopathy action to non-specific immunologic resistance in mice. - Azerb. J. oncology, 2007, N.2, p.187.

**SUMMARY**  
**Connection changes of structural metabolic homeostasis at chronic pathology of the liver and its correction**  
**N.Hamidova, M.Mamedov**

*The authors have analyzed results of immunologic examination of patients with acute and chronic viral hepatitis and liver cirrhosis and demonstrated that spectrum and expressivity of the immunologic parameters changes directly depended of clinical forms of above mentioned liver diseases and metabolic disorders caused by liver dysfunction.*

Поступила 21.01.2010

## **Аспекты клинического значения иммунокомпроментации лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С**

**А.Э.Дадашева, М.И.Михайлов, М.К.Мамедов**

ГУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им.М.П.Чумакова РАМН, г.Москва;  
 Национальный центр онкологии, г.Баку

Весьма существенной эпидемиологической особенностью инфекций, вызываемых вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС), является то, что эти вирусы чаще всего инфицируют особые социально-профессиональные группы населения, условно именуемые "группами высокого риска" [3].

Ранее мы предложили, в зависимости от преимущественной реализации механизма инфицирования, различать два типа таких групп: 1) группы, представители которых инфицируются в естественных условиях посредством контактного механизма, обеспечивающего проникновение вирусов в организм половым или перинатальными путями и 2) группы, представители которых инфицируются посредством парентерального механизма, реализация которого, так или иначе, обусловлена активной деятельностью человека [2].

Надо отметить, что в современном обществе с развитой системой здравоохранения и широким ис-

пользованием инвазивных лечебно-диагностических методов, несмотря на сохранение контактным механизмом своего прежнего значения, ведущим механизмом инфицирования ВГВ и ВГС, обеспечивающим непрерывность вызванных ими эпидемических процессов, является именно парентеральный механизм. Поэтому группы именно 2-го типа стали важнейшими коллективными резервуарами вирусов, из которых последние регулярно "выносятся" в общую популяцию населения.

К числу таких групп относят ряд категорий населения, однако особое значение имеют лишь те из них, которые отличаются высокой численностью. Среди них, в первую очередь, следует назвать: 1) больных туберкулезом (ТБК) - сегодня в мире проживает более 100 млн таких больных; 2) ВИЧ-инфицированных лиц (их число достигает 40 млн); 3) потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), число которых лишь по

официальным данным составляет около 15 млн; 4) больные злокачественными опухолями (ЗО) и хронически протекающими гемобластомами (их число в мире превышает 10 млн) и 5) больные почечной недостаточностью, находящиеся на программном гемодиализе (число таких пациентов в мире также исчисляется миллионами) [6].

Очевидно, что важнейшей особенностью этих групп, исключая лишь ПИН, является то, что высокая вероятность инфицирования их представителей ВГВ и/или ВГС предопределяется наличием у них хронических заболеваний, из-за которых они длительное время находятся на стационарном лечении (или периодически госпитализируются) и, потому, подвергаются повышенному риску нозокомиального (внутригоспитального) инфицирования ВГВ и ВГС. Именно по этой причине ранее мы называли такие группы "медицинскими" [5].

Не затрагивая здесь эпидемиологического значения таких групп высокого риска, мы лишь отметим, что широкое распространение указанных инфекций в этих контингентах лиц и частое развитие у них соответствующих инфекций и обусловленных ВГВ или ВГС заболеваний (острых и хронических гепатитов) ставит ряд серьезных вопросов и перед клиницистами.

Действительно, эти группы лиц представляют собой особые, в клиническом отношении, контингенты в силу ряда объективных обстоятельств, на которых мы кратко остановимся ниже.

В первую очередь, следует отметить, что в основе особого клинического значения ВГВ- и/или ВГС-инфекций у представителей упомянутых групп лежит то, что сам факт "пребывания" в составе этих групп предопределяет появление ряда фоновых факторов, способных влиять на течение как самих вирусных инфекций, так и обусловленных ими заболеваний.

Роль важнейшего из таких факторов играет то обстоятельство, что абсолютное большинство представителей этих групп отличается общей и весьма существенной особенностью - у них регулярно отмечаются вторичные нарушения в функционировании иммунной системы, в итоге, приводящие к иммунологической недостаточности.

В частности, у больных ТБК и ЗО такие нарушения обусловлены как основными заболеваниями, так и длительным введением антибактериальных и противоопухолевых лекарственных препаратов (ятрогенная иммунодепрессия). У больных гемобластомами и другими заболеваниями крови в основе иммунологической недостаточности лежит анемия, обуславливающая персистентную гипоксию. У ПИН дисфункции иммунной системы являются следствием продолжительной наркотической интоксикации. У пациентов, находящихся на гемодиализе иммунологическая недостаточность развивается по метаболическому типу и обусловлена как почечной недостаточностью, так и модифицирующим действием на метаболизм самого гемодиализа [1, 7, 9].

Эти факты позволяют прийти к выводу о том, что большинство представителей таких групп высокого риска инфицирования отличаются наличием у них иммунологической недостаточности и могут быть признаны иммунокомпрометированными лицами.

Важное значение факта иммунокомпрометации большинства представителей этих групп предопределяется тем, что в патогенезе заболеваний, вызванных ВГВ и ВГС и, в том числе, хронических гепатита В (ХГВ) и гепатита С (ХГС) определяющую роль играет развитие комплекса иммунопатологических процессов - в силу этого ХГВ и ХГС признаются иммунозависимыми заболеваниями вирусной этиологии [8].

Исходя из этого можно было бы ожидать, что у пациентов со сниженной реактивностью, будут преобладать вялотекущие формы гепатитов В и С и высокая частота их субклинического течения, поскольку степень поражения гепатоцитов, определяется интенсивностью вирусиндуцированных аутоиммунных реакций, которая в свою очередь, зависит от функционального состояния иммунной системы.

Однако, следует учитывать и то, что у значительной части представителей этих групп печень подвергается воздействию дополнительных травмирующих факторов, из-за гепатотоксичности цитостатических препаратов (у лиц с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями), противобактериальных препаратов (у больных ТБК) и наркотических средств (у ПИН, используемых, как правило, в некондиционной для парентерального введения форме) и др.

Иначе говоря, инфекционный процесс, вызванный у них ВГВ и/или ВГС будет развиваться в условиях дополнительных токсических воздействий на печень, что позволяет полагать, что течение как гепатита В, так и гепатита С у них может быть более тяжелым, нежели у пациентов, относящихся к другим контингентам.

Таким образом, наличие у данной группы пациентов иммунодепрессии выступает, как фактор, ослабляющий иммунозависимое цитопатическое действие вирусов на печень, в то время как их высокая подверженность воздействию гепатотоксических агентов, напротив, выступает в качестве фактора, усугубляющего повреждение печени. Очевидно, что при такой амбивалентности действия на печень этих двух групп разнонаправленных факторов характер клинических проявлений и течения будут прямо зависеть от соотношения этих факторов у каждого конкретного пациента.

Опираясь на изложенные выше рассуждения, не трудно заключить, что инфицированные ВГВ и/или ВГС представители указанных групп высокого риска должны быть признаны особым контингентом в том отношении, что вызванные ими инфекции отличаются разнообразием форм течения и своеобразием клинико-лабораторных проявлений.

Поэтому не удивительно, что диагностика и лечение ВГВ и ВГС, а в некоторых случаях и внепеченочных проявлений соответствующих инфекций отличаются



определенными особенностями, а широкое распространение указанных инфекций в этих контингентах лиц и высокая частота регистрации среди них этих заболеваний ставит перед клиницистами ряд серьезных вопросов.

Так, диагностика клинически манифестных форм ВГВ- и ВГС-инфекций у таких пациентов затрудняется тем, что многие из отмечаемых у них клинико-лабораторных проявлений (увеличение печени, желтуха, различные признаки интоксикации, гиперферментемия и др.) в равной степени могут быть связаны как с вирусным поражением печени, так и с побочными гепатотоксическими воздействиями на нее [9].

При этом, в силу иммунокомпрометации и ослабления процесса продукции специфических антител у таких пациентов может иметь место изменение обычной динамики серологических показателей, также затрудняющее распознавание этих инфекций. Так, известно, то у таких лиц, особенно при гепатите С, появление специфических антител может "запаздывать" на недели или даже месяцы.

С другой стороны, логично предположить, что развитие вирусных инфекций, само по себе, равно как и обусловленной ими патологией и, соответственно, дисфункции печени может, так или иначе, отразиться на течении основных заболеваний и патологических состояний, послуживших основанием для включения соответствующих лиц в состав одной из групп 2-го типа.

Это обстоятельство указывает на необходимость специального исследования ряда вопросов, касающихся характера влияния, с одной стороны, фоновой патологии на течение и клинические проявления ВГВ- и ВГС-инфекций у иммунокомпрометированных лиц, а с другой стороны, процесса развития инфекций на иммунологическую реактивность.

К последнему непосредственно примыкает важный в клиническом отношении вопрос о характере взаимного влияния ВГВ- и ВГС-инфекций и фоновых патологических процессов, связанных с нахождением пациентов в соответствующих группах высокого риска инфицирования.

Однако до сих пор эти предположения до конца не проверены и ряд аспектов, связанных с характером возможного взаимного влияния основной патологии, имеющейся у упомянутых контингентов больных и инфекций, вызванных у них ВГВ и ВГС все еще нуждаются в специальном изучении.

И, наконец, развитие ВГВ- и ВГС-инфекций у лиц из названных групп риска ставит и ряд терапевтических вопросов, так как многие из них, сами по себе, нуждаются в терапии по поводу соответствующих основных заболеваний: больные ТБК - в терапии противотуберкулезными средствами, ВИЧ-инфицированные лица - в антиретровирусной терапии и т.д.

Однако теоретически следует допустить, что наличие же у этих больных дисфункции печени, обусловленной ВГВ и/или ВГС может ограничивать возможности этого лечения, а фактические данные, реально отражающие значение ВГВ- и ВГС-инфекций

у иммунокомпрометированных пациентов в качестве факторов, лимитирующих терапию основных заболеваний и патологических состояний (у ПИН и др.) все еще остаются ограниченными.

С другой стороны, наличие "фоновых" заболеваний, в свою очередь, может создать ограничения для этиотропной терапии ХГВ и ХГС, поскольку препараты интерферонов, составляющих основу такой терапии оказывают на иммунную систему выраженное и не всегда однозначное воздействие. Однако и эта группа вопросов все еще нуждается в специальном исследовании.

Итак, изложенное выше демонстрирует, что имеющиеся сегодня данные о ВГВ- и ВГС-инфекциях у иммунокомпрометированных лиц, относящихся к группам высокого риска инфицирования ВГВ и ВГС посредством парентерального механизма представляются не полными и требуют дальнейшего изучения. Очевидно, что ответы на перечисленные выше и некоторые другие терапевтические вопросы смогут расширить теоретическую основу для дальнейшего совершенствования подходов к лечению ХГВ и ХГС у упомянутых контингентов лиц [4].

Основываясь на изложенных выше фактах и рассуждениях нетрудно прийти к заключению о том, что выяснение патогенетических и, главное, клинических особенностей течения ХГВ и ХГС у иммунокомпрометированных пациентов и, в частности, у лиц из упомянутых выше групп с высоким эпидемическим риском инфицирования, а также объективная оценка эффективности этиотропной терапии этих заболеваний у таких пациентов должны быть признаны одной из актуальных и весьма важных научных проблем инфекционной патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные гепатиты у онкологических больных. - Биомедицина (Баку), 2004, N.1, с.10-17; 2. Дадашева А.А. Трансфузионные вирусные инфекции: проблемы классификации и номенклатуры. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, N.2, с.55-60; 3. Дадашева А.А. Трансфузионные вирусные инфекции: общность и различия патогенеза, клинических проявлений и подходов к лечению. - Там же, 2008, N.3, с.11-17; 4. Дадашева А.Э. О значении комплексного изучения хронических вирусных гепатитов у иммунокомпрометированных лиц. - В кн.: Мат-лы 3-го Национального конгресса Азербайджана по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации. Баку, 2008, с.63-65; 5. Дадашева А.Э., Мамедов М.К. О значении "медицинских" групп с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С в поддержании циркуляции этих вирусов в общей популяции. - В кн.: Мат-лы конфер., посвященной 85-ти летию профессора А.С.Самедова. Баку, 2006, с.27-29; 6. Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Значение трансфузионных вирусных гепатитов в контингентах неинфекционных больных, отличающихся высоким риском инфицирования. - В кн.: Гепатит В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики. Тезисы 5-й Российской научной конференции. М., 2003, с.74-75; 7. Исмаилов Х.И., Гасанова З.В., Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные гепатиты и гемодиализ. - Биомедицина, 2005, N.4, с.4-10; 8. Майер К. Гепатит и последствия гепатита. - М.: Геотар-Мед, 2004, 719 с.; 9. Михайлов М.И., Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные гепатиты у больных туберкулезом: клинико-эпидемиологическое значение и особенности распространения. - Там же, 2005, N.1, с.3-8; 10. Серов В.В., Секамова С.М., Танащук Е.Л. Хронический вирусный гепатит на фоне алкогольной печени. - В кн.: Хронический вирусный гепатит. Под ред. В.В.Серова и З.Г.Апросиной. М.: Медицина 2002, с.315-321.

**SUMMARY**

*Aspects of clinical significance of immunocompromentation of persons belonged to high risk groups par-  
enteral contaminated with hepatitis B and C viruses  
A.Dadasheva, M.Mikhailov, M.Mamedov*

*The authors presents basic data demonstrated important clinical significance of wide spreading of*

*viral infections caused with hepatitis B and C viruses among representatives of high risk group infected with parenteral mechanism and describes main aspects of these infections from points of view of clinicians.*

Поступила 25.01.2010

## Наследственная сфероцитарная гемолитическая анемия: в поиске выбора удачной терапии

**М.С.Бабаев**

НИИ гематологии и трансфузиологии, Баку

Наследственная сфероцитарная гемолитическая анемия (НСГА) относится к мембранопатиям, и характеризуется шаровидностью эритроцитов с рождения. Шаровидная форма усложняет гибкость эритроцитов и по этой причине они пройдя через лабиринты селезенки теряют часть мембраны и уменьшаются в размерах. Микроциты менее стойки к воздействиям различных внешних и внутренних факторов и быстро разрушаются. Разрешение проблемы с селезенкой, то есть удаление ее, приводит к выздоровлению больного. Однако, спленэктомия у детей младшего возраста приводит к снижению иммунитета и развитию инфекционных осложнений [2, 4, 5, 9, 10]. Как правильно поступить в лечение НСГА у детей? Ведь консервативная терапия (переливание эритроцитов при гемолитических кризах, эритропоез, усиливающая терапия при хронических гемолизах и т.д.) носит временный характер и не предупреждает дальнейшее развитие болезни [1, 3, 7, 8]. Учитывая вышеизложенное, мы решили применить метод эндоваскулярной окклюзии селезенки (ЭОС) с той целью, что устраняя гемолитическую функцию селезенки, сохранить ее иммуноподдерживающую роль в организме.

Техника операции: Эмболизация проводится под общим наркозом. Введенный через бедренную артерию катетер доходит до устья селезеночной артерии и вводятся эмболы - гидрогель с размером 0,5мм. 50 таких эмболов позволяет окклюзировать 10% селезеночной паренхимы. Окклюзия приводит к инфаркту, замещению селезеночной паренхимы фиброзной. В результате сокращается объем селезенки, уменьшается приток крови через селезенку. Это позволяет шаровидным эритроцитам уцелеть и жить долго.

Работа выполнена в г. Москва на базе НИИ детской гематологии с участием сотрудников НИИ гематологии и трансфузиологии Азербайджанской Республики.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В группу исследования включены 28 детей в возрасте от 1 года до 16 лет. Из них мальчиков -15, девочек - 13. Диагноз НСГА установлен на основании следующих клинико-лабораторных показателей: анемия, иктеричность кожных покровов и склеры, спленомегалия, микросфероцитоз в периферической крови, ретикулоцитоз, повышение билирубина за счет свободной фракции, расширение эритропоеза в миелограмме.

По тяжести состояния больные были разделены в 3 группы: 1-я группа - легкая форма (6 больных), 2-я группа - среднетяжелая форма (15 больных), 3-я группа - тяжелая форма (7 больных). Степень тяжести представлена в Таблице.

У 21 больного эмболизация проводилась на 1 этапе, у 7 больных - в 2-3 этапа. При этом процент окклюзии составлял от 20 до 85%.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** В 1-ой группе окклюзия селезенки была в пределах 20-85%. До операции билирубин был в пределах 50,3-194,2 мкм/л. Спустя 10 дней после операции он составлял 7,48-38,6 мкм/л. Самый низкий уровень (7,48 мкм/л.) отмечен у больного у которого изначальный уровень был 194,2мкм/л и окклюзия проводилась с "отключением" паренхимы на 85%. У 3 больных с окклюзией 70% отмечен высокий тромбоцитоз до  $649 \times 10^9/\text{л}$ . У 1 больного с высоким процентом окклюзии (85%), через 2 недели после эмболизации развился абсцесс и в связи с этим проводилась спленэктомия.

Наблюдение в динамике через 1,5 - 2 года после ЭОС дало следующие результаты; острый гемолиз не отмечен ни у одного больного. Но хронический гемолиз периодически встречался у детей на фоне респираторных инфекций. Билирубин отмечен в пределах 29,2-38,4 мкм/л. Количество тромбоцитов (PLT) у всех больных нормализовалась. У2 больных отмечен постепенный подъем билирубина и он достиг своего пика - 76,9 и 160,2 мкм/л. Учитывая это проведена спленэктомия, после чего уровень билирубина снижен до нор-

Таблица. Степень тяжести больных НСГА

Степень тяжести	Клинико-лабораторные показатели	Количество больных
Легкая	анемии нет, максимальное количество ретикулоцитов 20%	6
Среднетяжелая	компенсированная анемия, Нв более 100 г/л, ретикулоцитов более 20%, значительная спленомегалия	15
Тяжелая	выраженная анемия, Нв ниже 100 г/л, ретикулоцитоз более 20%, значительная спленомегалия, часто повторяющиеся кризы	7

мы и это показатель в дальнейшем оставался не измененным (12,4 мкм/л).

Во 2-ой группе высокий гемолиз был компенсирован за счет расширения эритропоеза (45-65%). Процент эмболизации составлял 40-80%. Спустя 2 недели после операции отмечено снижение количество ретикулоцитов, а у 10 больных была полная нормализация их - 20%. У 11 больных отмечен высокий тромбоцитоз -  $750 \times 10^9/\text{л}$  ( $\pm 35$ ). Снижение свободного билирубина отмечено у всех больных, однако полная нормализация была у тех детей, которым проводилась ЭОС 80%. Отмечен четкий параллелизм между процентом окклюзии и снижением уровня свободного билирубина ( $r=0,44$ ;  $P=0,05$ ). У всех больных было значительное сужение эритропоеза и оно составляло 2-33%.

Контрольное наблюдение проводилось у 14 больных в течение 1,5-2 года. Острый гемолиз и анемия не отмечено ни у одного больного. У 13 больных ретикулоциты были в пределах 20%.

В одном случае спустя 8 месяцев после эмболизации отмечено резкое повышение билирубина. Этому больному была проведена эмболизация с окклюзией на 40%. На втором этапе ЭОС проводилась 70% окклюзией и после этого билирубин стойко нормализовался (9,9 мкм/л).

У другого больного с первичной 60% окклюзией селезенки, через 1,2 года тоже отмечен подъем билирубина с 7,9 мкм/л до 70,9 мкм/л. В связи с этим проводилась спленэктомия, которая привела к полному выздоровлению.

В 3-ю группу вошли 7 детей. 5 из них было в возрасте 1-3 года. У всех больных отмечалась анемия среднетяжелой и тяжелой формы и частые гемолитические кризы на фоне повторяющихся вирусных инфекций. Ретикулоцитоз был в пределах 24-157% (в среднем  $44,8 \pm 10,6\%$ ), билирубин - 28,6-65,0 мкм/л. У 5 больных эмболизация проводилась в 2 этапа, у 1 больного в 3 этапа. Интервал между этапами составлял на первом - 2 недели, на втором - 8 недель. Процент окклюзии было на первом 10-40% и 50-80% - на втором.

У 1 больного (1 г 9мес) после одномоментной окклюзии на 60% произошел абсцесс селезенки, который купирован консервативным путем. Показатели крови постепенно нормализовались и остались стабильными (ретикулоциты - 17%, билирубин - 8,7 мкм/л).

У 3 детей старшего возраста отмечено снижение

ретикулоцитов (8-11%) и свободного билирубина до нормы (8,6-15,2 мкм/л) спустя 2 недели после второго этапа эмболизации.

У 5 детей раннего возраста (1-4 лет) отмечено снижение ретикулоцитов и свободного билирубина, однако полная нормализация показателей произошло в течение последующих 1,5-2 года (Нв -  $118 \text{ г/л} \pm 8,2$ , ретикулоциты -  $14\% \pm 6$ , билирубин - 16,2-36,0 мкм/л). За этот период у 3 детей старшего возраста отмечено вялотекущее течение хронического гемолиза о чем свидетельствовало клинико - лабораторные показатели: Нв - 96-102 г/л, ретикулоциты - 26-51%, свободный билирубин - 22,4-46,2 мкм/л.

Таким образом, резюмируя полученные данные можно сказать, что ЭОС может применяться в лечение наследственной сфероцитарной гемолитической анемии как альтернативный метод к спленэктомии. Этот метод предупреждает возникновения острых гемолизозов и развития выраженного анемического синдрома. Сохраняет иммунитет растущего организма. ЭОС должна проводиться поэтапно (2-3 этапа) с постепенной окклюзией до 80-85%. Это предупреждает возникновения постоперационных осложнений.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Банникова Р. А. Влияние спленэктомии на иммунологическую реактивность организма. - Тез. докл. Всесоюзн. научн. конф. Киев, 1987, с.34-35; 2. Бакшеев В. И. Случаи болезни Минковского-Шоффара. Тезисы доклада. Куйбышев, 1981, с.87-88; 3. Бабаев Э.С. О механизме разрушения эритроцитов при наследственном сфероцитозе и подходах к устранению патологического процесса у детей. Журн. "Гематология и трансфузиология", г.Москва, 2001, №4 Стр.34-38; 4. Бойтлер Э. Нарушение метаболизма эритроцитов и гемолитическая анемия. - М., медицина, 1981; 5. Воробьев А.А. Руководство по Гематологии. Кн.Москва 2005, стр.214-221; 6. Никаноров А.Ю., Ю.А.Поляев и др. Эндоваскулярная окклюзия селезенки в педиатрической практике. Журн. Вестник Российской Академии Медицинских Наук, Москва 1994, с.45-47; 7. Erdmann H. Hamolytische anamien. - Z. Allgemeinmed. 1977, 53. 11. 624-632; 8. Evans E. A., Waugh R. Et al. Elastic area compressibility modulus of red cell membranes. - Biophys. J. 16:585, 1976; 9. Beckev P. S., Lux S. E. Hereditary spherocytosis and related disorders. - Clin. Hematol. 1985. 14, 1, 15-43; 10. Jandl J. H., Cooper R. A. Hereditary spherocytosis. In metabolic basis of inherited disease. - New York, McGraw-Hill, 1978, p.1396.

**SUMMARY**

**The hereditary spherocytosis hemolytic anemia: in search of successful therapy**  
**M. Babayev**

*Endovascular occlusion of spleen was performed in 28 children with spherocytic anemia aged from 1 to 16 years. The result of 3-year*

treatment and observation are presented. Inflammatory complications occurred in 2 cases. In 5 patients embolization was performed in 2-3 steps, in 20 patients in 1 step. Spleen occlusion varied from 20 to 85%.

Analysis of the effectiveness of treatment has been evaluated in 3 groups depending on the severity of the disease: 1. Light degree (6 cases); 2. Intermediate severity (15 cases); 3. Severe form (7 cases).

It was found out that trustworthy decrease of hemolysis and the degree of hyperplasia of the red marrow pulp comes on the first day after occlusion and in the majority of cases remains stable up to 2 years, regardless of the severity of the disease.

Meanwhile even in cases of stable positive result there was no observation of normalization of non-conjugated bilirubin. High level of non-conjugated bilirubin is a bad prognostic criterion in terms of duration of relief after spleen occlusion. In these cases recurring embolization of splenectomy should be planned in 8 - 12 months. Therefore endovascular occlusion of spleen may be a method of choice in treatment of spherocytic anemia in small children. Stable effect could be expected after occlusion of more than 75% of spleen, that should be done sequentially 2-3 times.

Поступила 27.01.2010

## Результаты исследования количественных изменений показателей гуморального и клеточного иммунитета при вирусных гепатитах В и С

Х.П.Зейналова

Национальный НИИ медицинской профилактики им. В.Ахундова, Баку

В настоящее время с помощью современных серологических методов имеется возможность идентифицировать гепатиты А, В, С, Д, Е. Вместе с тем в 10-20% случаев природа острых и хронических гепатитов остается неизвестной [14, 17].

Парентеральные гепатиты В и С среди взрослых регистрируются в 3-4 раза чаще, чем у детей. Тем не менее, для педиатров эта проблема остается весьма актуальной, поскольку имеет место высокая инфицированность вирусными гепатитами женщин детородного возраста, а значит, и возможность передачи инфекции от матери к ребенку [4]. Частота перинатального инфицирования детей от матери, больных ВГ, по данным литературы, колеблется при ВГВ от 40,0 до 90,0%, а при ВГС от 1,0 до 29,0%. Частота инфицирования детей при ВГВ составляет 53,6%, а при ВГС - 7,2%, что в 1,5-2 раза чаще, чем на это указывает большинство исследователей [5, 10, 11].

В последние годы все чаще появляются работы, посвященные изучению инфицированности вирусами гепатитов В и С больных, с оппортунистическими инфекциями [1, 5, 6]. Из всех оппортунистических заболеваний 19 по решению ВОЗ отнесены к СПИД-ассоциированным (ЦМВИ, токсоплазмоз, кандидоз и др.) [5].

Как показали исследования ряда авторов, больные с ЦМВИ являются группой риска заражения парентеральными вирусными ГА и ГС. Специфические маркеры ГВ+ГС выявляются в 2,3 и 3 раза чаще среди пациентов с ЦМВИ, чем в группе сравнения. Установ-

лено, что у таких больных обнаруживаются высокие титры анти-ЦМВ класса IgM и IgG [5, 12].

В патогенезе хронического гепатита С большое значение имеет состояние иммунной системы, в частности, ее Т-клеточного звена [3, 7], Т-лимфоциты (CD3+клетки). Т-хелперы (CD4+клетки) и цитотоксические лимфоциты (CD8+ клетки) играют существенную роль в регуляции иммунного ответа. Большое значение имеет не только количественное содержание CD4+ и CD8+ клеток, но и их соотношение (CD4+/CD8+), так называемый иммуно-регуляторный индекс [6, 8, 9].

В иммуногенезе вирусных гепатитов основное внимание уделяется малоизученному разделу этой проблемы - системе мононуклеарных фагоцитов (СМФ), состояние которой, по современным воззрениям, может иметь решающее значение для исхода инфицирования и течения вирусных гепатитов. Раскрыта связь активности органных макрофагов с фазой инфекционного процесса, его тяжестью и течением, а также с характером преморбидного фона и интеркуррентных инфекций.

Как и при других инфекциях заражение HBV вызывает закономерную реакцию со стороны Т-лимфоцитов. Основными эффекторами иммунного ответа, осуществляющими цитотоксическую гибель инфицированных гепатоцитов, являются Т-цитотоксические клетки. Мишенью для последних выступают клетки, содержащие HBsAg [10]. Данные, полученные С.Н.Жаровым и соавт. in vitro показали сильные им-

**Таблица 1. Количественные изменения Т- и В-лимфоцитов у беременных вирусным гепатитом В**

Показатели	Т-лимфоциты (%) (n=12)	В-лимфоциты (%) (n=12)
M±m	38,4±0,15	27,6±0,2%
min	36,0	25,0
max	40,0	29,0

**Таблица 2. Количественные изменения СРБ и ОФИ у беременных вирусным гепатитом В**

Показатели	СРБ (мг/л) (n=14)	ОФИ (%) (n=14)
M±m	33,0±0,11	85,6±0,18
min	31,0	83,0
max	35,0	87,0

муногенные свойства HBsAg у неиммунных лиц. Реакция лимфоцитов на стимуляцию антигенами HBV у больных острым гепатитом В выше в остром периоде и снижается в 2-2,5 раза к наступлению реконвалесценции [2, 13].

На основе накопленных в последнее время фактов установлено, что ведущую роль в течении и исходе HCV-инфекции играет Т-клеточный иммунитет [15, 16, 18, 19].

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Работа выполнялась в 2006-2008 гг. в рамках плана научно-исследовательских работ Национального НИИ медицинской профилактики им. В.Ахундова. Методом двойного слепого отбора были сформированы 2 группы больных с подозрением на вирусные гепатиты В и С, поступившие в клинику инфекционных болезней Национального НИИ медицинской профилактики им. В.Ахундова в 2006-2008 гг. Больные в этих группах количественно равные соответственно 24 и 25 формировались с учетом максимального приближения друг другу по полу, возрасту, форме и степени тяжести этих инфекций.

Всем больным из контрольной и исследуемой групп, наряду с общепринятыми клиническими обследованиями исследовалась периферическая кровь для определения иммуноглобулинов класса М и G, Т- и В-лимфоцитов. Иммунологические исследования проводились во всех группах вирусными гепатитами В и С на следующий день после поступления в стационар.

Для достижения цели были обследованы 140 женщин репродуктивного возраста (от 18 до 49 лет), которые обследовались на вирусные инфекции (гепатиты В и С) по обращаемости в женконсультации. Проведено 389 исследований серологическим методом и методом генодиагностики. Все обследуемые были разбиты на три группы по годам: I - 18-29 лет; II - 30-39 лет; III - 40-49 лет.

Иммуноглобулины класса М и G определялись методом Манчини, Т- и В-лимфоциты - методом розеткообразования.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Роль значимый иммунологических показателей, в частности специфических и неспецифических факторов клеточного иммунитета при диагностике вирусных гепатитов В и С исследована недостаточно. Поэтому для достижения поставленной цели, а именно определения возможности использования количественных колебаний некоторых иммунологических показателей в диагностике вирусного гепатита В, больные, разделенные на опытную и контрольную группы, обследовались общепринятым методом и с применением иммунологических методов. У всех больных с подозрением на вирусные гепатиты В и С в день поступления в стационар определялись количественные значения специфических (Т- и В-лимфоциты) и неспецифических (С-ре-

активный белок, опсоно-фагоцитарный индекс) показателей клеточного иммунитета и на основании полученных цифровых значений делались выводы.

Результаты исследования количественных сдвигов специфических показателей клеточного иммунитета, в частности Т- и В-лимфоцитов, С-реактивного белка и опсоно-фагоцитарного индекса показали, что в день поступления в стационар больных с вирусным гепатитом В эти показатели с достоверностью  $p < 0,01$  в среднем были равны: Т-лимфоциты - 38,4±0,15%, В-лимфоциты - 27,6±0,2%, СРБ - 33,0±0,2 мг/л и ОФИ - 85,6±0,1% (таблица 1, 2).

Сравнение цифровых значений количественных изменений специфических и неспецифических показателей клеточного иммунитета с результатами серологической верификации ВГВ, дала возможность различить "здоровое" вирусоносительство вируса ГВ и острую форму инфекции. Так как, в группе больных со "здоровым" вирусоносительством, количественные изменения специфических и неспецифических показателей клеточного иммунитета были не так выражены, как в группе больных с острым ВГВ.

Анализ результатов исследований показал, что суммарно маркеры ГВ и ГС (ГВ+ГС) выявляются значительно чаще среди пациентов с ЦМВИ, чем в группе сравнения (2-2,2 раза). Частота обнаружения маркеров вирусов ГВ и ГС составила 28,6 и 6,1% у лиц с ЦМВИ. Аналогичные показатели в группе сравнения установлены в 12,5 и 2,5% случаев соответственно (таблица 3).

Обследование пациентов с ЦМВИ показало, что частота инфицированности маркерами вирусов ГВ и ГС практически одинаковы как среди лиц с наличием антител к ЦМВ класса IgM, так и среди пациентов с антителами к ЦМВ класса IgG (38,6 и 31,5% соответственно).

Следует отметить, что в группе лиц с наличием анти-ЦМВ класса IgG выявлен роцент лиц с наличием HBsAg (3,7), в то время как среди лиц с анти-ЦМВ класса IgM данный антиген обнаружить не удалось.

В то же время установлено, что антитела к вирусу ГВ достаточно часто определяются среди пациентов с ЦМВИ с наличием как анти-ЦМВ класса IgM, так и анти-ЦМВ класса IgG.

Антитела к вирусу ГС обнаружены у значительного количества пациентов с ЦМВИ у 6,8% лиц с анти-ЦМВ класса IgM и 5,6% лиц с анти-ЦМВ класса IgG. Следует отметить, что у всех лиц с анти-ЦМВ класса IgG выявляются также антитела к вирусу ГС

**Таблица 3. Частота выявления маркеров ГВ и ГС среди больных с ЦМВИ**

Группа обследованных	Наличие маркеров ГВ и ГС, %				
	Маркеры ГВ			Всего ГВ	Анти ГС
	HBsAg	анти HBc	анти HBs		
Больные с ЦМВИ	2,0±1,4	12,2±3,0	22,4±4,0	28,6±4,2	6,1±2,3
Больные с ВПГ-2	3,6±2,4	3,6±2,4	33,9±6,0	41,1±6,5	3,6±2,4

**Таблица 4. Некоторые маркеры Т-лимфоцитов у беременных с гепатитом С**

Группа пациентов	Количество лимфоцитов (%)				
	CD3+	CD 4+	CD 8+	CD 4+ / CD 8+	CD 22+
Пациенты с ГС (n=152)	65,0±1,0	39,0±0,8	25,6±0,7	1,55±0,03	12,6±0,5
РНК в сыворотке (n=137)	67,0±2,0	41,1±0,9	26,1±0,7	1,58±0,04	12,7±0,7
	66,0±1,1	40,3±1,1	26,0±0,6	1,57±0,07	12,1±0,9
Контроль (n=20)	67,1±1,5	44,5±0,3	25,3±0,5	1,73±0,03	13,5±0,5

класса IgM, что свидетельствует о наличии у них острого ГС.

Интересные данные получены при сравнении частоты обнаружения маркеров ГВ и ГС в группе больных с ГИ вызванной ВПГ-2. У пациентов с ГИ суммарно маркеры ГВ и ГС выявляются в большом проценте случаев (53,8%), что свидетельствует о том, что каждая вторая больная встречалась с этими возбудителями или были инфицированы ими.

Среди больных с ГИ установлено значительное преобладание лиц с антителами к вирусу ГВ. Антитела к вирусу ГС среди больных с ГИ обнаружены в 3,6±2,4% случаев.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют, что больные с ЦМВИ и ГИ являются группой риска заражения парентеральными вирусными гепатитами, в частности ГВ и ГС.

Высокий риск инфицирования пациентов с ЦМВИ и ГИ вирусами ГВ и ГС можно объяснить наличием у этой группы больных общих путей передачи возбудителя инфекции (парентеральный и половой). Полученные данные указывают на то, что больным с ЦМВИ и ГИ следует проводить исследования на наличие маркеров ГВ и ГС.

РНК ВГС в сыворотке крови была исследована у 137 из 152 пациентов и обнаружена у 124 (65%) из них. Количественное определение у 113 пациентов показало небольшие колебания в уровне вирусами от 1,2·10<sup>5</sup> до 2,1·10<sup>6</sup> МЕ/мл. Сравнение частоты выявления обоих маркеров ВГС у 137 пациентов показало, что у 116 пациентов обнаружены РНК в сыворотке, у 21 не выявлен ни один маркер.

Поверхностные маркеры Т-лимфоцитов периферической крови были исследованы у 152 пациентов с ГС. В среднем у больных были значительно снижены по сравнению с контролем такие показатели, как уровень CD4+ (Т-хелперы, Th), соотношение Т-клеток CD4+/CD8+. Средние значения остальных популяций лимфоцитов периферической крови достоверно не отличались от нормы (таблица 4).

Обнаружение РНК ВГС в сыворотке коррелировало CD22+ клеток.

Анализ фенотипа ЛПК у обследованных выявил снижение количества Th при относительно нормальном уровне цитотоксических лимфоцитов и как следствие уменьшение соотношения CD4+/CD8+. Это свидетельствует о слабом пролифераторном ответе Т-клеток CD4+ на антигены ВГС у пациентов с ГС.

Таким образом, данные настоящей работы впервые показали, что более выраженное снижение соотношения клеток CD4+/CD8+ происходит у пациенток с положительным результатом на РНК ВГС.

Роль герпесвирусной инфекции в поражении печени в настоящее время недостаточно ясна. По некоторым публикациям сочетание вирусного гепатита С с герпес вирусной инфекцией встречается в 10,5% - 35,5%.

Исходя из вышесказанного нами были изучены особенности клинико-параклинических показателей при хроническом вирусном гепатите С в ассоциации с герпесвирусной инфекцией. В исследование включено 35 женщин с ХГС в возрасте от 20 до 48 лет. Диагноз ХГС был установлен на основании клинических и лабораторных данных с определением РНК ВГС (ПЦР) в сыворотке крови. У всех больных с ХГС для выявления герпесвирусной инфекции, были определены вирусспецифические антитела класса IgM, IgG (ИФА). По этому принципу всех больных разделили на 2 группы: I группа - больные с ХГС без герпесвирусной инфекцией - 26 (74,2%), II - женщины с ХГС в сочетании с герпесной инфекцией - 9 (25,8%).

В результате обследования больных выявлено наличие астеноневротического синдрома в 78% в I-ой группе и в 93% во II-ой группе, гепатомегалия в 67% - в I-ой группе и в 72% во II-ой группе, спленомегалия в 53,7% в I группе и в 66,5% во II группе. В I-ой и II-ой группе были обнаружены различия между выраженностью цитолиза: активность АЛТ в I-ой группе было в пределах 1,8±0,6, во II-ой группе - 2,46±0,43 мкмол/л. По данным УЗИ выявлено: в I-ой группе -

портальная вена =  $1,0 \pm 0,05$ , во II-ой группе  $1,2 \pm 0,14$ , в I-ой группе лиенальная вена =  $0,6 \pm 0,01$ ; во II-ой группе =  $0,9 \pm 0,06$ .

Таким образом, установлено, что у больных с ХГС в ассоциации с герпесвирусной инфекции наблюдается более яркая клиническая картина, большая выраженность цитолиза и начальные признаки портальной гипертензии.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Юрин О.Г., Покровский В.В. - Журн. Микробиол., 1999, N.1, с.80-82; 2. Жаров С.Н., Шахмарданов М.З., Лучшев В.И. Функциональное состояние лимфоцитов у больных острым гепатитом В. - Эпидемиология и инфекционные болезни, 2002, N.3, с.33-35; 3. Изменения показателей гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с хроническим гепатитом С / О.В.Масалова и др. - Вопр. вирусол., 2003, N.3, с.14-19; 4. Иноятова Ф.И. Хронические вирусные гепатиты у детей. - Дисс. докт. мед. наук., Ташкент, 1999, 341 с.; 5. Каражаева Н.В., Рыбалкина Т.Н., Евсеева Л.Ф. Инфицированность вирусами гепатитов В и С больных с оппортунистическими инфекциями. - Эпидемиология и инфекционные болезни, 2003, N.3, с.28-30; 6. Клинико-иммунологические аспекты хронической HCV-инфекции /А.Л.Бондаренко и др./ Эпидемиология и инфекционные болезни, 2002, N.2, с.37-39; 7. Круглов И.В., Знойко О.О., Огиенко О.А. и др. Спектр антител к различным антигенам HCV при разных вариантах течения хронической HCV-инфекции. - Вопр. вирусол., 2002, N.2, с.11-15; 8. Масалова О.В., Абдулмеджидова А.Г., Моргунов К.В. и др. Изменение показателей гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с хроническим гепатитом С различной тяжести. - Вопр. вирусологии, 2003, N.3, с.15-19; 9. Мищура В.М., Воропаев Е.В., Кондрачук А.Н., Баранов О.Ю. Взаимосвязь параметров клеточного гуморального иммунитета с генотипом вируса гепатита С и вирусной нагрузкой у больных хроническим гепатитом С. - Сборник научных трудов, Минск, 2008, выпуск 1, с.323-326; 10. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. СПб.: ТЕЗА, 1998, 325 с.; 11. Соринсон С.Н. Особенности патогенеза и течения гепатита С Оптимальные сроки лечения ин-

терфероном. - Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы, 1998, N.1, с.3-8; 12. Спектр антител к различным антигенам HCV при разных вариантах течения хронической HCV-инфекции /И.В.Круглов и др./ Вопросы вирусологии, 2002, N.2, с.11-16; 13. Таджиев Б.М., Закирходжаев А.Х. Особенности клинико-лабораторных показателей у больных хроническим вирусным гепатитом В и С-генотипом возбудителя. - Журнал инфекционной патологии, 2007, т.14, N.1-4, с.45-46; 14. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Степанов А.Н., Яновский А.С. TTV-вирусная инфекция у детей. - Эпидемиология и инфекционные болезни, 2002, N.2, с.34-37; 15. Chang K., Rehermann B., Chisari F. Springer Semin. immunopathol., 1997, v.19, p.57-68; 16. Cooper S., Erickson A., Amams E. et al. Immunity, 1999, v.10, p.439-449; 17. Judith M., Jules M., Cecile A. et al. Exceptional genetic variability of non-E genotypes of hepatitis B virus indicate that Rwanda is east of an African genotype divide. - Сб.науч.трудов, Минск, 2008, вып.1, с.51; 18. Koziel M. J. Viral Hepat., 1997, v.4, suppl.2, p.31-41; 19. Koziel M., Walker B. Springer Semin. Immunopathol, 1997, v.19, p.69-83.

**SUMMARY**

***The results of observation of quantity changes of humoral and cell immunity rates in viral hepatitis B and C***  
***Kh.Zeynalova***

*The results of investigation of quantity changes of humoral and cell immunity rates in viral hepatitis B and C were showed. It was determined that the quantity changes of cell immunity, in particular the T- and B-lymphocytes may be use in the early diagnosis of viral hepatitis B and C at pregnancy women. Also this rates may be use for prognosing of issue of pregnancy in viral hepatitis B and C.*

Поступила 29.01.2010

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

### Выявление наличия крови и спермы в пятнах на вещественных доказательствах с использованием специальных тестов

Н.С.Коркмазова, Э.Р.Мамедов, М.О.Бунятов

Объединение судебно-медицинской экспертизы и патологической анатомии, г.Баку

В настоящее время существуют достаточно большие возможности при работе со следами, на вещественных доказательствах с целью выявления в них присутствия крови. Это такие традиционные методики, как, микроспектроскопия, тонкослойная хроматография, и приспособленные для судебной биологии некоторые тесты из клинической лаборатории (работа на разнообразных тест - полосках обладающих высокой чувствительностью). Такой большой и разнообразный набор методов позволяет экспертам исследовать практически любые следы, содержащие кровь, в частности, замытые и старые пятна. В то же время при работе с замытым, старым материалом, малым его количеством на орудиях преступления, тонкослойная хроматография не всегда в состоянии решить этот вопрос [2, 4]. В тех случаях, когда необходимо быстрое определение наличия и видовой принадлежности крови в замытых пятнах, при малом количестве исследуемого материала в биологическом отделении Объединения Судебно-медицинской экспертизы и Патологической анатомии мы пользуемся SERATEK-HEMIDIREKT тест на гемоглобин (производства Германия). Данный тест представляет большой интерес, так как с его помощью одновременно устанавливается не только присутствие крови, но и его принадлежность человеку, если кровь действительно произошла от человека. Проведение исследования осуществляется в строгом соответствии с инструкцией, приложенной к тесту. Метод обнаружения основан на подтверждении наличия гемоглобина человека (hHb) в исследуемой пробе путем иммунохимической реакции [3]. О положительном результате тестирования позволяет говорить появление особой полосы результата, легко определяемой визуальным способом. Тест может быть проведен непосредственно на месте преступления. Тест реагирует положительно на кровь приматов. Не реагирует на гемоглобин собаки, кролика, кошки, коровы, курицы, овцы, козы и т.п.

В 2008 году с помощью указанного теста было проведено 67 экспертиз, что составило 27% от всех экспертиз крови. В 2009 году тест использовался в 92 экспертизах, что составило 41% от всех экспертиз

крови.

Использование теста для определения наличия крови повышает информативность экспертиз, а также укорачивает время проведения экспертизы.

В практике судебно - медицинской биологии одними из самых трудоемких, являются экспертизы, в которых возникает необходимость обнаружения спермы на вещественных доказательствах. Основным доказательным методом обнаружения спермы до сих пор является морфологическое исследование, которое основано на микроскопическом обнаружении сперматозоидов непосредственно в исследуемом материале [1, 2]. Однако, учитывая трудоемкость экспертизы, отсутствие или малое количество сперматозоидов, аномалии спермы (аспермия, олигоспермия, азооспермия), а также воздействие разрушающих факторов внешней среды на структуру сперматозоидов возникает необходимость в поисках новых методов обнаружения спермы.

Нашей лабораторией сравнительно недавно был внедрен новый метод установления наличия спермы - тест - SERATEK PSA - SEMIQUANT (производство Германия). Это иммунохроматографический тест, определяющий простато-специфический антиген (ПСА) в исследуемом материале. Простато - специфический антиген (ПСА) является сериновой протеазой из семейства калликреинов, секретлируемый в канальцевую систему предстательной железы [3]. Семенная жидкость содержит ПСА в больших количествах. Данный тест предназначен для достоверного и

быстрого определения спермы в следах на вещественных доказательствах. Проведение исследования осуществляется в строгом соответствии с инструкцией, приложенной к тесту. Результат легко учитывается невооруженным глазом - три поперечные полосы свидетельствуют о положительной реакции, а две - об отрицательной. Первые исследования проводили экспериментально на заведомом материале, содержащем или не содержащем сперму. Все результаты соответствовали тем сведениям, которые мы имели, выбирая объекты. Это позволило перейти на использование кассет в экспертизах в тех случаях, когда пятна были малы, когда, возможно, в силу заболеваний не обна-



руживались сперматозоиды, когда предполагалось разрушение сперматозоидов под воздействием внешней среды. Было исследовано 16 тампонов с содержимым влагалища, 8 тампонов с содержимым прямой кишки. В результате в 11 тампонах с содержимым влагалища, в 3 - с содержимым прямой кишки при применении теста были получены положительные результаты на присутствие спермы. Остальные тампоны дали отрицательный результат. Проведено 8 экспертиз исследования следов на вещественных доказательствах, в трех случаях морфология дала отрицательную картину, а тесты - положительную. После установления наличия спермы тестом SERATEK PSA, решался вопрос об идентификации спермы конкретным лицам серологическими методами и молекулярно-генетической экспертизой.

Пример - в отделение поступил тампон с содержимым влагалища трупа женщины. Из постановления известно, что был совершен насильственный половой акт с этой женщиной. Традиционными методами сперма обнаружена не была. С помощью теста сперма обнаружена, что было подтверждено генетически и установлено происхождение спермы от одного человека.

Использование теста SERATEK PSA резко повы-

шает экспертные возможности при проведении экспертиз по половым преступлениям. Наш опыт позволяет говорить о доступности, надежности данного метода, что в свою очередь положительно влияет на эффективность экспертных выводов.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Геньбом О.Г., Корнеева-Осадчих Н.П. Судебно-медицинское исследование вещественных доказательств, М, 1972; 2. Гуртовая С.В., Курджиева О.Б. Сборник научных статей по судебной биологии. Москва, 1999, с.34-37; 3. Клиническая биохимия. Издание 2-е переработанное и дополненное. Вильям Дж. Маршалл Перевод с английского под ред. д.м.н. Н.Н.Новиковой, Санкт-Петербург: Невский диалект, 2002, с.323; 4. Сборник работ врачей судебно-медицинских экспертов-биологов. Москва, 2006, с.14-16.

#### **SUMMARY**

#### ***Revealing of presence of blood and sperm in stains on material evidences with use of special tests***

***N.Korkmazova, E.Mamedov, M.Bunyatov***

*In the presented article the authors show benefits of usage of special tests in revealing of presence of blood and sperm in stains on material evidences.*

Поступила 11.02.2010

---

# ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

## К 40-ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ

### *Фермент, разрушивший "центральную догму" молекулярной биологии*

В этом году исполняется ровно 40 лет с тех пор когда впервые был обнаружен фермент, названный "обратной транскриптазой". С этого открытия, принесшего его авторам Нобелевские премии, началось переосмысление прежних представлений о механизмах наследственности и идеологическое перевооружение не только биохимии и молекулярной генетики, но и всей биологии, в целом.

Историю о том, как был открыт этот фермент можно было бы начать с открытия Дж.Рауса, который ровно 100 лет назад открыл вирус куриной саркомы (Биомедицина, 2003, N.2). Но, учитывая лимиты текста по объему, мы начнем свой очерк с 1944 г, когда группа американских бактериологов Освальд Эйвери, Колин Мак-Леод и Маклин Мак-Карти сумели доказать, что роль материального носителя наследственности у бактерий играет ДНК (Биомедицина, 2003, N.1).

В 1952 г бактериологи из ныне всемирно известной лаборатории Колд-Спринг-Харбор, расположенной близ Нью-Йорка, Альфред Херши и Марта Чейз используя меченые изотопами серы и фосфора белок и ДНК показали, что заражение бактерии фагом происходит исключительно за счет проникновения в нее фаговой ДНК. В том же году американцы Дж.Ледерберг и Н.Циндер установили, что фаг способен переносить часть хромосомы одной бактерии в другую и, изменяя, при этом, наследственные свойства последней.

А поскольку именно ДНК составляла химическую основу хроматина - главного структурного компонента клеточных хромосом, было не трудно предположить, что аналогичную роль ДНК может играть у многоклеточных растений и животных.

В начале 50-х гг Б.В.Кедровский, Жан Браше, а также Торбьерн Касперсон предположили, что информация заключенная в ДНК реализуется в процессе синтеза белка, причем роль "посредника" между ДНК и белком играет РНК. Иначе говоря, согласно мнению этих ученых, вошедшему в историю науки как "гипотеза Кедровского-Браше-Касперсона", наследственная информация реализуется по цепочке "ДНК -- РНК -- белок".

Вскоре были получены доказательства обоснованности этой гипотезы и она надолго обрела статус

"центральной (или основной) догмы" молекулярной биологии. При этом, РНК отводилась роль лишь "мессенджера" (переносчика) генетической информации.

После раскрытия механизмов биосинтеза белка выяснилось, что этот процесс протекает в две последовательные стадии.

Первая из этих стадий, на которой информация о структуре синтезируемого белка "переписывалась" с молекулы ДНК на молекулу РНК, получила название "транскрипции", а уже открытый фермент, катализирующий этот процесс и по существу являвшийся ДНК-зависимой-РНК-полимеразой, был назван "транскриптазой".

Вторую стадию реализации генетической информации назвали "трансляцией", понимая под ней происходящий на рибосомах синтез белка на матрице молекулы РНК, являющейся "зеркальной" копией ДНК и именуемой информационной); после установления роли низко молекулярной и названной "транспортной" РНК, как переносчика аминокислот к рибосом, ее назвали вторичным мессенджером, в отличие от информационной РНК, получившей название "первичного мессенджера".

Однако уже в 1956-1957 гг Альфред Гирер и Герхард Шрамм из института Макса Планка в Тюбингене и независимо от них Хейнц Френкель-Конрат из университета Беркли (Калифорния) доказали, что у вируса табачной мозаики носителем генетической информации является РНК, что не укладывалось в рамки центральной догмы молекулярной биологии и стало первым противоречащим ей фактом.

Вскоре были открыты и другие вирусы, не содержащие ДНК, что вынуждало признать возможность выполнения молекулой РНК функции основного носителя генетической информации, по крайней мере, у вирусов. Это означало, что в процессе репродукции РНК-содержащих вирусов перенос генетической информации происходит по цепочке "РНК -- РНК -- белок" - очевидно, что допустив такую возможность, придется расширить границы "центральной догмы".

Тем временем было доказано, что некоторые вирусы способны индуцировать не только появление опухолей *in vivo*, но и трансформацию клеток *in vitro*. Однако идентифицировать эти вирусы в опухолевых

клетках с помощью вирусологических методов, как правило, не удавалось, что указывало на способность вирусов каким-то образом "маскироваться" в этих клетках.

Для объяснения этого феномена в 1960 г американец Ренато Дульбекко и в 1961 г Л.А.Зильбер предположили, что в основе такой "маскировки" вируса в клетке лежит интеграция ДНК вируса с клеточной ДНК, в аналогии с тем, как это происходит в лизогенной фаговой инфекции бактерий (Биомедицина, 2007, N.4).

В 1961 г американец Говард Темин разработал теорию "провируса", полагая, что ДНК вируса, попав в клетку, остается в ней либо в виде интеграта, став частью генома клетки, либо в виде автономной плазмиды и длительно существует в клетке в форме так называемого ДНК-провируса. Последний может ничем не проявлять свое присутствие в геноме до момента ее активации, приводящей, в итоге, к трансформации клетки.

В том же году были получены первые доказательства обоснованности этих гипотез. Так, Джордж Уэстфаль, совместно с Р.Дульбекко, используя метод гибридизации ДНК, показали, что в составе генома трансформированной под воздействием вируса SV-40 клетки действительно имеются участки вирусного генома. Этот факт объяснил как ДНК-содержащие онкогенные вирусы, оставаясь "замаскированными" в клетки, реализуют свой опухолеродный потенциал.

Однако большинство, известных в то время онкогенных вирусов и, в том числе, вирус Рауса, относилось к РНК-содержащим и объединялись в группу "онкорнавирусов"(от onco - опухоль; RNA - РНК) и, придерживаясь "центральной догмы", объяснить механизм их трансформирующего действия с позиций концепции интеграции было невозможно. И не удивительно, что складывающаяся тогда ситуация позволяла усомниться в абсолютности постулируемой "центральной догмой" однонаправленности потока генетической информации.

В связи с этим, в 1964 г Г.Темин, развивая теорию "провируса", высказал предположение, что у РНК-содержащих вирусов, вопреки "центральной догме", первоначально на матрице геномной (вирусной) РНК в клетке синтезируется ее ДНК-копия, которая и ин-

тегрируется с ДНК клетки. Эта гипотеза тогда была встречена достаточно скептически и, прежде всего, из-за того, что она противоречила "центральной догме молекулярной биологии".

Однако всего через 5 лет реальность возможности переноса генетической информации от РНК к ДНК была доказана - уже в 1970 г Г.Темин и независимо от него Дэвид Балтимор, микробиолог из Кембриджа, обнаружили особый фермент, катализирующий синтез ДНК на матрице РНК - РНК-зависимую-ДНК-полимеразу. Темин назвал этот фермент "обратной транскриптазой".

В том же году американцы Сол Спигелман и Роберт Галло обнаружили такой фермент у целого ряда РНК-содержащих онкогенных вирусов. Вскоре было показано, что практически все РНК-содержащие онкорнавирусы обладали собственной обратной транскриптазой, а эксперты Международного комитета по таксономии вирусов предложили эти вирусы назвать "ретровирусами" (от лат. retro - назад).

Открытие обратной транскриптазы имело исключительно важное значение для всей биологии. В частности, оно позволило объяснить механизм не только интеграции РНК-содержащих онкогенных вирусов, но и развития персистентных и латентных инфекций, вызванных РНК-содержащими вирусами.

Кроме того, поколебав основы "центральной догмы молекулярной биологии", существование обратной транскриптазы, называемой также "ревертазой", показало, что предусмотренные природой механизмы эволюции и участия в них вирусов, гораздо сложнее и многообразнее, чем это предполагалось прежде. Так, выяснилось, что обратная транскриптаза имеется и у некоторых ДНК-содержащих вирусов, как например у вируса гепатита В и других гепаднавирусов - позднее такие вирусы даже назвали "ретроидными".

Именно поэтому, авторы этого открытия, Г.Темин и Д.Балтимор, вместе с Р.Дульбекко, уже в 1975 г были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине, а процессы обратной транскрипции сегодня рассматриваются как один из обычных феноменов жизни.

*С.М.Рубинчик  
Университет Кингстоун, г.Лондон*

---