

СОДЕРЖАНИЕ
журнала "БИОМЕДИЦИНА"
№ 4, 2007 год

Обзоры

М.К.Мамедов

3 Патогенез иммунологических расстройств, обусловленных ВИЧ-инфекцией

М.К.Мамедов, А.А.Кадырова, А.Э.Дадашева

9 О клинической патофизиологии ВИЧ-инфекции

Оригинальные статьи

Р.К.Таги-заде

17 Профилактика посттрансфузионных осложнений, обусловленных антигенами эритроцитов и вирусными инфекциями

Г.А.Акперова

21 Изучение наследственных заболеваний крови в популяции Западной зоны Азербайджана

Г.Ш.Гараев

24 Сравнительное исследование биохимических показателей крови и лимфы при острой ишемии миокарда

Р.Э.Джафарова

27 Исследование препаратов некоторых видов растений на выявление гипогликемического действия

А.А.Абдуллаев, А.А.Керимли, Ф.А.Марданлы, Н.Г.Кулиева

32 Современные аспекты эпидемиологии колоректального рака

Г.А.Кязимов, Д.С.Алиев, В.Г.Сафаров

34 Биофизические свойства препарата Нафталановое масло: смачиваемость и поверхностное натяжение

Краткие сообщения

С.А.Курбанова, Э.Ш.Аббасов, М.К.Мамедов

40 Инфекции, вызванные вирусами простого герпеса, цитомегалии и Эпштейна-Барр у больных ревматоидным артритом

Э.Н.Мамедбеков, Ф.А.Мамедьярова, Н.Р.Рзаева, М.К.Мамедов, Я.Ш.Шихалиев, А.Э.Дадашева

42 Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С у больных различными клиническими формами туберкулеза легких

Р.Ш.Везиров

44 Стоматологические аспекты вирусных гепатитов

История биомедицины

46 К 100-летию метода разработки культивирования клеток in vitro

50 К 90-летию открытия бактериофагов

CONTENTS

"BIOMEDICINE" journal
No 4, 2007

Reviews

M.Mamedov

3 Pathogenesis of immunologic disorders induce with HIV-infection

M.Mamedov, A.Kadyrova, A.Dadasheva

9 About clinical pathophysiology of HIV-infection

Original articles

R.Tagi-zadeh

17 Prevention of posttransfusional complications caused erythrocyte's antigens and viral infections

G.Akperova

21 Studying of hereditary diseases of blood in Western region's population of Azerbaijan

Q.Qarayev

24 The comparative study of blood and lymph biochemical values in acute myocardial infarction

R.Jafarova

27 Study of some sorts of plants for hypoglycemic effect

A.Abdullayev, A.Kerimli, F.Mardanli, N.Quliyeva

32 Modern aspects of colorectal cancer' epidemiology

H.Kazimov, J.Aliyev, V.Safarov

34 Biophysical properties of Naftalan oil preparation: wetting and surface tension

Brief communications

S.Kurbanova, E.Abasov, M.Mamedov

40 Infections caused with herpes simplex virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus among rheumatoid arthritis patients

E.Mamedbekov, F.Mamedyarova, M.Mamedov, N.Rzayeva, Y.Shikhaliyev, A.Dadasheva

42 Serologic markers of hepatitis B and C viral infections detected among patients with different clinical forms of lung tuberculosis

R.Vezirov

44 Stomatological aspects of viral hepatitis

History of biomedicine

46 To 100-th anniversary of in vitro cells cultivation method

50 To 90-th anniversary of bacteriophages discovery

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Патогенез иммунологических расстройств, обусловленных ВИЧ-инфекцией

М.К.Мамедов

Национальный центр онкологии, г.Баку

Поскольку ведущим субстратом патологии, формируемым в процессе развития инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), является комплекс прогрессирующих нарушений в функционировании иммунной системы (ИС), важнейшим компонентом патогенеза ВИЧ-инфекции может считаться патогенез обусловленных ею иммунологических нарушений.

В ранее опубликованном нами обзоре были охарактеризованы основные механизмы, посредством которых ВИЧ реализует свое иммунотропное действие, которое, в итоге, приводит к формированию комплекса патологических изменений, характерного для дисфункции ИС при ВИЧ-инфекции [9]. Вместе с тем, в нем не были приведены сведения об отдаленных последствиях такого действия ВИЧ как для ИС, так и для организма в целом. Между тем, именно эти сведения имеют неосценимое значение для понимания тех особенностей патогенеза ВИЧ-инфекции, которые отличают ее от многих других инфекций.

Приняв это во внимание, в настоящем сообщении мы попытались дать сводную характеристику лежащих в основе патогенеза ВИЧ-инфекции основных процессов, являющихся прямым или опосредованным результатом патогенного воздействия ВИЧ на ИС.

В первую очередь, необходимо подчеркнуть, что реальное начало инфекционного процесса знаменуется моментом проникновения частиц ВИЧ в иммунциты (ИЦ), высокопермиссивные для их репродукции - в моноциты/макрофаги (МФ) и Т-хелперные лимфоциты (Т-х), общим для которых является наличие на поверхности их мембран достаточного количества рецепторов CD4 и рецепторов хемокинов [1].

Несмотря на возможность проникновения ВИЧ и в другие ИЦ и клетки иного гистогенеза, степень чувствительность к инфицированию клеток, несущих CD4-рецептор прямо зависит от плотности расположения этих рецепторов на поверхности этих ИЦ - наибольшей она является на поверхности Т-х, что и определяет наибольшую чувствительность этих клеток к инфицированию. С меньшей плотностью они представлены на поверхности МФ. На остальных ИЦ плотность расположения этих рецепторов минимальна. Лишь Т-супрессорные лимфоциты (Т-с) с фенотипом CD8+ полностью лишены рецепторов CD4 и поэтому резистентны к инфицированию ВИЧ [11].

В то же время, большинство из упомянутых клеток малопермиссивны для репродукции ВИЧ и способны поддерживать лишь инфекцию, протекающую по персистентному или латентному типу. Поэтому многие из этих клеток могут становиться резервуаром ВИЧ, хотя их вовлечение в инфекционный процесс может иметь определенное значение в формировании клинических проявлений ВИЧ-инфекции.

Изложенное выше объясняет, почему проникший в организм ВИЧ (как парентеральным, так и половым путями) у абсолютного большинства людей, в первую очередь, инфицируют Т-х и МФ. Однако, процессы, протекающие в инфицированных ВИЧ Т-х и МФ, имеют существенные различия, поскольку МФ, в отличие от Т-х, относительно малопермиссивны в отношении репродуктивной ВИЧ-инфекции [6, 11].

В инфицированных Т-х происходит кратковременная активная репродукция ВИЧ (первично-репродуктивная инфекция), ведущая к гибели этих клеток посредством нескольких, ранее описанных нами, механизмов [9]. После длительного перерыва, продолжающегося от нескольких месяцев до нескольких лет (функциональная рестрикция интегрированного провируса), активная репродукция ВИЧ и разрушение Т-х возобновляются (вторично-репродуктивная инфекция). В итоге, число Т-х в периферической крови неуклонно снижается.

По другому делу обстоит с инфицированными МФ - будучи инфицированы ВИЧ, они, как правило, не погибают, а изначально становятся его резервуаром, производящим вирус в количествах, достаточных для инфицирования других клеток. Кроме того, МФ, выполняя функцию антигенпрезентирующих клеток, "включают" В-клеточное звено ИС и индукцию синтеза противовирусных антител [2, 10].

Вместе с тем, несмотря на низкий уровень репродукции ВИЧ в МФ и отсутствие выраженного цитопатического действия на эти клетки, развитие инфекционного процесса в МФ приводит к заметным ультраструктурным изменениям, выявляемым в них задолго до очевидного снижения количества Т-х в крови. Вместе с тем, большинство инфицированных МФ сохраняет жизнедеятельность, хотя их функциональная активность зачастую меняется [12].

Признавая то, что центральным звеном патогенеза ВИЧ-инфекции, инициирующим дальнейшее раз-

вите каскада характерных для нее иммунных нарушений, является гибель Т-х и инфицирование МФ, следует иметь в виду и то, что вся обусловленная этим событием череда нарушений начинается еще до активной репродукции ВИЧ - уже с момента связывания ВИЧ с мембраной клеток-мишеней: Т-х, МФ и дендритных клеток. Даже прикрепление ВИЧ посредством связывания вирусного белка gp120 (или gp105 - в случае ВИЧ-2) с рецептором CD4, ведет к блокированию CD4 и утрате им рецепторных функций. В итоге снижается способность этих ИЦ воспринимать регуляторные сигналы, исходящие от других ИЦ.

Отметим, что CD4 представляет собой супрамолекулярную структуру, отдельные домены которой имеют гомологию, с одной стороны, с определенными участками иммуноглобулинов, а с другой стороны - с вирусным белком gp120 (это и определяет тропность ВИЧ к Т-х). Основными функциями рецептора CD4 являются осуществляемое в комплексе с антигенами главного комплекса тканевой совместимости 2-го класса (HLA-II), распознавание антигенов, а также восприятие соответствующих сигналов от антигенпрезентирующих клеток [3].

После начала репродукции ВИЧ весь биосинтетический потенциал клетки мобилизуется на экспрессию вирусного генома и синтез вирусных белков - при этом закономерно подавляется синтез собственных белков клетки и, в том числе, белков, из которых строятся рецепторы цитокинов и белков, являющихся собственно цитокинами.

Это ведет, с одной стороны, к тому, что нарушения рецепторной функции ИЦ, изначально обусловленные блокированием клеточных рецепторов вирусными белками еще больше усугубляются и клетки утрачивают способность адекватно реагировать на регуляторные сигналы, "приносимые" извне цитокинами. С другой стороны, это приводит к подавлению в ИЦ синтеза собственных цитокинов и обеднению спектра продуцируемых ими цитокинов, соответственно, к утрате ими физиологической способности формировать адекватные эффекторные реакции в ответ на поступающие к ней внешние регуляторные сигналы.

В итоге, эти процессы приводят к нарушению способности инфицированных ИЦ вступать в кооперацию с другими ИЦ, лежащую в основе формирования полноценного иммунного ответа. Данный факт побуждает отметить, что комплекс процессов, связанных с изменением спектра цитокинов, продуцируемых ИЦ, режима их образования и чувствительности ИЦ к цитокинам играет весьма важную роль в патогенезе большинства иммунологических нарушений, регулярно отмечаемых при ВИЧ-инфекции.

Как известно, МФ, подвергаясь воздействию антигенов и иммунных комплексов, продуцируют, главным образом, цитокины, инициирующие развитие иммунного ответа, воспаления и регенерации и называемые "провоспалительными". Однако, главными продуцентами цитокинов являются активированные лимфоциты (покоящиеся клетки практически не сек-

ретируют цитокинов) и, в первую очередь, Т-лимфоциты. Поэтому не удивительно, что нарушения функционального состояния Т-х, проявляющиеся в существенном снижении их способности реагировать на различные антигены и митогены, выявляются уже в ранние периоды инфекционного процесса [5, 9].

В этой связи, надо заметить, что одной из характерных особенностей изменения иммунологической реактивности, происходящих уже на ранних стадиях развития ВИЧ-инфекции является то, что еще до появления выраженного снижения количества Т-х в крови отмечается функциональный дисбаланс между двумя субпопуляциями Т-х (Th1 и Th2), соотношение между которыми у здоровых лиц строго уравновешено. В частности, на фоне ВИЧ-инфекции происходит переключение иммунного ответа с Th1-типа на Th2-тип, хотя преимущественное инфицирование Th1-клеток не доказано. Это приводит к нарушению баланса между вырабатываемыми этими клетками цитокинами - продукция цитокинов Th1-типа, детерминирующая активацию, в основном, клеточных факторов иммунитета, резко снижается, а цитокинов Th2-типа, стимулирующих гуморальные факторы иммунной защиты, напротив, возрастает. В результате возникает дисгармония взаимодействия между этими цитокинами - при этом эффективность функционирования клеточного звена иммунитета снижается, а активность гуморального звена повышается.

Однако, ключевую роль в развитии иммунологических нарушений, характерных для ВИЧ-инфекции, играет массовая гибель Т-х и их костномозговых предшественников. Надо подчеркнуть, что гибнут не столько инфицированные, сколько не инфицированные клетки, поскольку для ВИЧ-инфекции характерна значительная гибель Т-х, в то время как инфицированными являются порядка лишь 5% погибающих Т-х.

Именно гибель становится фактором, включающим каскад прогрессирующих и взаимообусловленных нарушений в других звеньях ИС. Она наступает в результате реализации пяти основных механизмов, 2 из которых - прямые, а 3 - посредованные.

Прямые механизмы обусловлены репродукцией ВИЧ в инфицированных ИЦ. Это рассмотренные выше: а) цитодеструктивное воздействие ВИЧ и б) образование быстро погибающих синцитиев.

Опосредованные механизмы повреждения и гибели ИЦ и, в первую очередь, Т-х, связаны с репродукцией ВИЧ лишь косвенно и реализуются в отношении как инфицированных, так и неинфицированных ИЦ. Они включают: а) индукцию в ИЦ апоптоза (генетической программы самоуничтожения); 2) повреждение ИЦ защитными факторами ИС и 3) повреждение ИЦ в процессе развития аутоиммунных реакций.

"Включение" апоптоза не только в зрелых Т-х, но и в их гемопоэтических клетках-предшественниках (CD34+клетках) происходит уже на самых ранних этапах развития инфекции и является прямым результатом взаимодействия вирусного белка gp120 и мембранного рецептора CD4. Реализация апоптоза

происходит и при развитии в инфицированных клетках персистентной инфекции, не сопровождающейся их выраженным повреждением. Посредством именно этого механизма, вероятно, погибает и часть инфицированных моноцитов/МФ [8].

Переходя к вопросу о роли защитных факторов иммунной системы в альтерации инфицированных клеток, в первую очередь следует назвать и кратко охарактеризовать важнейшие из этих факторов.

1. В ответ на появление в крови белков ВИЧ в организме продуцируются циркулирующие в крови противовирусные (нейтрализующие) антитела (anti-HIV) всех трех классов (IgM, IgG и IgA), а также секреторные anti-HIV класса sIgA, образующиеся на слизистых оболочках гениталий, опсонизирующие вирус на линии барьерного иммунитета. Однако по рассмотренным ниже причинам anti-HIV способны лишь частично ингибировать инфекционные свойства ВИЧ и сдерживать его репродукцию, но не оказывают протективного эффекта и не предохраняют от дальнейшего распространения его в организме.

2. Антитело-опосредованные и комплемент-зависимые цитотоксические реакции, обеспечивающие лизис инфицированных ИЦ, на поверхности которых присутствуют вирусные белки gp160 и gp120, хотя и замедляют инфекционный процесс, но существенной протективной роли также не играют.

3. Цитотоксические клеточные реакции, направленные против инфицированных клеток, наиболее значимый при ВИЧ-инфекции защитный механизм. "Запускаясь" появлением на мембране этих клеток вирусных белков gp120 и/или gp 160, они блокируют репродукцию ВИЧ и сдерживают развитие инфекции, уничтожая инфицированные клетки.

Как и при других вирусных инфекциях, они могут быть двух типов: 1) антиген-зависимые (и опосредованные антителами) реакции, развиваемые Т-с (точнее, клетками с иммунофенотипом CD8) и 2) антиген-независимые реакции, формируемые естественными киллерными клетками (ЕКК) при участии интерферонов (ИФН) [5].

Напомним, что Т-с активно участвуют в распознавании антигенов, но в отличие Т-х осуществляют его в комплексе с молекулами HLA-I. Распознав антигены, Т-с "превращаются" в эффекторные клетки - цитотоксические Т-лимфоциты-киллеры (Т-к). Однако это происходит лишь при наличии цитокинов Th1-типа (IL-2 и гамма-ИФН), необходимых для активации Т-с и их дифференцировки в Т-к.

ЕКК - важный тип эффекторных ИЦ, обеспечивающих противовирусную и противоопухолевую защиту организма. Активизируясь под влиянием альфа-ИФН и IL-2, ЕКК оказывают на инфицированные ИЦ интенсивное цитотоксическое действие. Их участие в противодействии развитию и генерализации ВИЧ-инфекции считается очень важным [4].

4. Цитотоксическое воздействие фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), важнейшим элементом которого является активация программы апоптоза. Счи-

тается, что это действие ФНО- α играет определенную роль в процессах элиминации инфицированных Т-х.

И, наконец, надо упомянуть способность хемокинов снижать эффективность инфицирования интактных клеток путем блокирования рецепторов хемокинов - корецепторов проникновения ВИЧ в иммунocyты, а также тормозящее репродукцию вируса влияние ИФН, трансформирующего фактора роста и некоторых других цитокинов [2].

Повреждение ИЦ защитными факторами ИС реализуется в отношении как инфицированных ИЦ, не погибших под действием прямых механизмов, так и неинфицированных ИЦ. В последнем случае оно может быть результатом воздействия либо ЕКК, либо активированных Т-с или же в результате комплемент-зависимого лизиса ИЦ. Такую же альтерацию неинфицированных ИЦ могут осуществлять и продукты иммунных и аутоиммунных реакций, а также воздействие цитокинов.

Иммунные реакции, завершающиеся развитием цитотоксического эффекта в отношении указанных ИЦ инициируются появлением в межклеточном пространстве и крови свободно циркулирующих молекул вирусного белка gp120, выходящих из разрушенных клеток и синцитиев, а также отделяющихся от вирионов и от поверхности инфицированных клеток (около половины gp120, синтезируемого в клетке, выходит из них). При контакте со здоровыми CD4+клетками (не только с Т-х), они присоединяются к CD4 и оказываются фиксированными на поверхности этих клеток - последние, даже не будучи инфицированы, оказываются носителями gp120 и, распознаваясь факторами иммунитета как "чужое", подвергаются иммунной атаке.

Аутоиммунные реакции против неинфицированных ИЦ являются результатом появления в крови модифицированных вирусными белками фрагментов клеточной цитомембраны. Обладая свойствами аутоантигенов, они инициируют продукцию аутоантител, которые, взаимодействуя со здоровыми ИЦ, "превращают" их в мишени как для Т-к, так и комплемент-зависимого лизиса. В итоге, неинфицированные ИЦ и, в основном, Т-х, повреждаются иммунными факторами самого организма, т.е. развивается иммунологически обусловленная аутоагрессия [6].

В этой связи необходимо отметить, что из-за структурного и антигенного сходства gp120, с одной стороны, с CD4 рецепторами, а с другой стороны - с антигенами HLA-II некоторых эпителиальных клеток организма (в том числе, с рецепторами трофобластов, опосредующих трансплантационную передачу ВИЧ), происходит синтез антирецепторных антител с широким спектром действия. Это предопределяет возможность перекрестного реагирования образующихся anti-HIV с названными структурами и, в том числе, ведущих к блокированию и функциональному инактивированию различных рецепторов ИЦ (в том числе, обеспечивающих кооперацию CD4+лимфоцитов и тканевых антигенов) и, далее, к нарушению коммуникации между ИЦ.

Сегодня считается, что среди названных выше

механизмов цитопатического действия на Т-х, инфицируемого ВИЧ, ведущим является повреждение ИЦ в ходе развития аутоиммунных реакций. Значение аутоиммунных процессов в повреждении ИЦ, формировании иммунодефицитного состояния (ИДС) и, соответственно, в патогенезе ВИЧ-инфекции столь велико, что ряд исследователей рассматривают СПИД как "аутоиммунное заболевание вирусной этиологии".

И, наконец, неинфицированные ИЦ, вступившие в контакт с циркулирующими в крови молекулами gp120, могут погибать путем апоптоза, под воздействием проапоптотических цитокинов и, в первую очередь, ФНО и IL-1, в избытке вырабатываемых инфицированными МФ.

Все описанные выше процессы приводят к массовой гибели Т-х и прогрессирующему уменьшению их количества не только в крови, но и в лимфатических узлах, селезенке и других тканях. По мере прогрессирования инфекции снижение количества Т-х в крови и тканях продолжается, что стимулирует мобилизацию и вывод в кровь CD4+клеток. Однако, завершая дифференцировку и будучи потому функционально активированными, они становятся высокопермиссивными для быстротекущей репродуктивной инфекции и, инфицируясь, быстро погибают, что приводит к истощению их резерва. Иначе говоря, развитие ВИЧ-инфекции ведет не только к разрушению Т-х, но, в итоге - к подавлению процесса их воспроизводства.

Поскольку Т-х составляют порядка 60% циркулирующих Т-клеток, снижение их количества в крови приводит к развитию лимфопении, выраженность которой нарастает по мере прогрессирования инфекции. Процесс уменьшения числа Т-х и нарушения их функции снижает способность организма формировать реакцию гиперчувствительности замедленного типа, что проявляется в нарастающем угнетении кожно-аллергических реакций на стандартные антигены [1, 2].

Учитывая, что абсолютное количество в крови Т-с, не подверженных прямому воздействию ВИЧ, не уменьшается, в условиях снижения количества Т-х относительное количество Т-с в крови возрастает. Однако их цитотоксическая активность снижается в несколько раз из-за дефицита цитокинов Th1-типа. Кроме того, снижается и их способность тормозить развитие иммунопатологических процессов и, в том числе, аллергических реакций, инициированных вирусными белками. Дефицит указанных цитокинов и, главным образом, антиген-индуцированной продукции IL-2, приводит и к резкому (более, чем в 10 раз) снижению цитотоксической активности ЕКК.

Нарастающий цитокиновый дисбаланс ведет к относительному снижению продукции гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов (G-CSF и GM-CSF) - в результате снижается как количество в организме МФ и нейтрофилов, так и эффективность их функционирования в форме замедления фагоцитоза и продукции ими цитотоксических молекул и компонентов системы комплемента. Последнее приводит к подавлению

бактерицидной активности системы комплемента и естественных лизинов.

Итак, в патологический процесс, помимо Т-х, вовлекаются не только имеющие рецептор CD4 клетки лимфатических узлов, селезенки, костного мозга, кожи, альвеолярных и интерстициальных макрофагов легких, микроглия, но и большинство других клеток ИС.

Необходимо отметить, что на фоне прогрессирующей ВИЧ-инфекции во всех эффекторных ИЦ (исключая только В-лимфоциты) выявляются не только признаки снижения метаболической активности в целом, но и характерные для большинства ИДС изменения режима катаболизма нуклеиновых кислот и активности соответствующих ферментов (аденозиндезаминазы и др.), отражающие степень готовности этих ИЦ к формированию эффекторных реакций.

Помимо дезорганизации клеточного иммунитета у ВИЧ-инфицированных лиц и, особенно, у больных СПИД отмечаются существенные нарушения в гуморальном звене иммунитета.

Длительные персистенция ВИЧ и присутствие аутоантигенов в крови и тканях приводит к пролонгированной функциональной активации В-лимфоцитов и их быстрой дифференцировке в плазматические клетки, непрерывно вырабатывающие не только anti-HIV, но и антитела к различным аутоантигенам, спектр и количество которых увеличиваются по мере прогрессирования инфекции. В итоге развивается устойчивая поликлональная активация В-лимфоцитов.

Последняя внешне проявляется не только в увеличении числа В-лимфоцитов в крови, но, главным образом, в повышении концентрации в крови иммуноглобулинов и уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Ее важным признаком является и появление в крови разнообразных аутоантител (антилимфоцитарных, антиядерных, антимикросомальных, антииммуноглобулиновых и др.), а в клиническом отношении - значительное возрастание частоты развития аутоиммунных процессов [10, 12].

Продуцируемые в составе IgA и IgG anti-HIV отличаются низкой авидностью и не выполняют реальной защитной функции. Кроме того, при общем повышении уровня иммуноглобулинов при ВИЧ-инфекции продукция их различных классов разбалансирована. Так, на клинически развернутой стадии ВИЧ-инфекции первичный гуморальный ответ (определяемый по продукции антител класса IgM) на большинство возбудителей инфекционных болезней, как правило, подавлен, а вторичный (оцениваемый по образованию антител класса IgG) - сохранен.

Иначе говоря, гуморальный иммунный ответ, сформировавшийся до заражения ВИЧ и реализации его иммуотропного действия, не нарушается, но способность формировать первичный иммунный ответ в отношении "новых" для организма антигенов после начала ВИЧ-инфекции, когда хелперная функция CD4+лимфоцитов уже угнетена, снижена. Такой характер изменения гуморального иммунитета понятен, исходя из того, что функциональная активация В-

лимфоцитов и их прекомитация к выработке антител определенной специфичности тесно связана с нормальным функционированием Т-х только на этапе формирования первичного иммунного ответа.

ЦИК, уровень которых в крови значительно повышен, неся в своем составе вирионы и сохраняя способность инфицировать чувствительные клетки, могут транспортировать их по всему организму и способствовать диссеминации вируса (система компонента человека в силу пока неустановленных причин не инактивирует вирус, находящийся в составе ЦИК). Патогенетическая роль ЦИК ясна не до конца, хотя вероятно они участвуют в развитии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, а также в уменьшении общего количества тромбоцитов без сопутствующих клинических симптомов.

Аутоантитела отличаются широким спектром действия и способны не только блокировать различные клеточные рецепторы и, тем самым, усугублять нарушения кооперации ИЦ, но и осложнять течение основной болезни различными аутоиммунными расстройствами.

Продолжительная поликлональная активация В-лимфоцитов приводит к истощению резерва их клеток-предшественников, на что организм отвечает повышенной компенсаторной пролиферацией клоногенных и стволовых клеток (именно последнее, соответственно, повышает риск возникновения В-клеточных лимфом).

Ускоренная пролиферация не оставляет времени на дифференцировку - созревающие ИЦ не успевают экспрессировать на своей поверхности часть мембранных рецепторов и, в том числе, к IL-2. Это снижает чувствительность В-лимфоцитов к регуляторным сигналам.

В результате продуцируются функционально неполноценные антителообразующие клетки, что усугубляет дефект В-клеточного иммунитета и приводит к постепенному снижению продукции и уровня anti-HIV в крови, начало которого по времени совпадает с нарастанием уровня вторичной виремии, а темпы этого снижения прямо коррелируют с прогрессированием инфекции.

В заключение необходимо особо подчеркнуть и то, что даже вполне адекватное функционирование иммунологических механизмов, настроенных на защиту от нарушителей иммунобиологического гомеостаза, в случае ВИЧ-инфекции может приводить к прямо противоположному результату, а именно к формированию условий, повышающих перmissивность организма к этой вирусной инфекции.

Так, цитотоксические Т-с, призванные уничтожать инфицированные клетки, распознают их по появлению на их поверхности вирусных белков. Однако репродукция ВИЧ, вместе с извращением цитокиновой регуляции, приводят к ослаблению экспрессии антигенов HLA-I на поверхности ВИЧ-инфицированных ИЦ. Это может препятствовать распознаванию инфицированных клеток эффекторными ИЦ, "узнающими" вирусные белки только в комплексе с антигенами системы гистосовместимости. Таким образом, перестройка в

клетках-мишенях предотвращает воздействие на них CD8-клеток.

Кроме того, Т-с могут продуцировать антиапоптотические цитокины (IL-2, ИФН), тормозящие запуск апоптоза, индуцированного хронической персистентной инфекцией или воздействием проапоптотических цитокинов, синтезируемых инфицированными МФ, что предотвращает гибель инфицированных ИЦ и способствует (считается, что этот механизм предопределяет длительность бессимптомной фазы ВИЧ-инфекции) продолжению процесса репродукции ВИЧ.

Еще одним примером может послужить тот факт, что изменение баланса между продукцией цитокинов Th1- и Th2-типов приводит к функциональной активации Т-х и, тем самым, стимулирует репродукцию вируса, поскольку интенсивность репродукции ВИЧ возрастает по мере активации инфицированных клеток.

Эту же возможность демонстрирует амбивалентность функций ФНО: как отмечалось, инфицированные МФ вырабатывают избыточные количества ФНО, активирующего апоптоз в других инфицированных ИЦ, и в первую очередь, в Т-х. В то же время, известно, ФНО стимулируют реактивацию латентного провируса ВИЧ (активируя транскрипцию провирусной ДНК) в хронически инфицированных Т-клетках и МФ. Поэтому продукция ФНО макрофагами, изначально направленная на защиту от инфекции, в действительности становится одним из важнейших факторов активации процесса репродукции ВИЧ.

Именно этот механизм лежит в основе способности вторичных бактериальных и, особенно, вирусных инфекций стимулировать активность инфицированных Т-х и, соответственно, репродукцию вируса и повышать уровень виремии - их возбудители, инфицируя МФ, побуждают их продуцировать большие количества ФНО.

Аналогичный эффект на иммунциты на поздних стадиях инфекции могут оказывать и антитела, направленные к белкам вируса и аутоантитела к модифицированным клеточным белкам - воздействуя на иммунциты, они активизируют их функцию, что в итоге приводит к ускорению репродукции вируса (амплифицирующий эффект).

И, наконец, стимуляция гуморального звена иммунологической реактивности, обеспечивая лишь слабый и малоэффективный протективный иммунный ответ, в итоге приводит к развитию комплекса иммунопатологических процессов, усугубляющих патогенный эффект, прямо или опосредованно формируемый самой ВИЧ-инфекцией.

Итак, резюмируя изложенное выше и допустив небольшие упрощения, нетрудно придти к нижеследующим обобщениям.

Первичное ИДС при ВИЧ-инфекции развивается как следствие, прямо и косвенно обусловленного вирусом, прогрессирующего снижения в крови количества Т-х, выполняющих одну из ключевых ролей в регуляции функций как клеточного, так и гуморального звеньев ИС. Поэтому "выключение" все больших количеств Т-х из процесса формирования иммунного

ответа ведет к нарастающему дисбалансу цитокинов и функциональной неполноценности других субпопуляций Т-лимфоцитов и, в итоге, к неуклонно усугубляющейся депрессии Т-звена клеточного иммунитета.

Параллельно, длительная вирусемия (антигенемия) инициирует патологическую сверхактивацию гуморального звена иммунной системы и развитие упоминавшейся поликлональной активации В-лимфоцитов. Их ускоренная дифференцировка ведет к образованию антителообразующих плазматических клеток, продуцирующих большие количества низкоавидных противовирусных антител, практически лишенных защитной функции и аутоантител к разным фрагментам иммуноцитов. В этих условиях происходит, с одной стороны, быстрое истощение резервов гуморального иммунитета, а, с другой стороны - резкое повышение интенсивности аутоиммунных процессов и, как следствие, возрастание уровня в крови и тканях ЦИК, не только повреждающих неинфицированные клетки ИС, но и способствующих диссеминации ВИЧ [10].

Функциональная несостоятельность важнейших элементов клеточного и гуморального звеньев иммунитета приводит к компенсаторному перераспределению их функций между другими звеньями ИС, к опосредованному вовлечению в патологический процесс практически всех остальных клеточных элементов ИС. Это, в свою очередь, ведет к их функциональному перенапряжению и, в итоге, к прогрессирующей разбалансированности всех элементов ИС и нарушению координации между ними. В результате формируется многокомпонентная иммунологическая недостаточность, на фоне которой снижается резистентность организма к вторичным инфекциям и его способность противостоять неопластическим процессам.

Подводя итоги, можно заключить, что важнейшими компонентами комплекса иммунологических нарушений, отмечаемых при ВИЧ-инфекции и лежащего в основе резкого уменьшения эффекторных возможностей ИС, являются: 1) реализация прямого и опосредованного цитопатического действия ВИЧ на ИЦ, обеспечивающие функции клеточного иммунитета; 2) компенсаторная активация ИЦ, обеспечивающих функции гуморального иммунитета, в итоге не дающая желаемого результата, но приводящая к повышению интенсивности аутоиммунных процессов; 3) повреждение ИЦ продуктами иммунных и, особенно, аутоиммунных реакций и 4) обусловленные повреждением ИЦ нарушения процесса продукции цитокинов и изменение чувствительности к ним эффекторных ИЦ, ведущие к регуляторному, а затем к структурно-морфологическому дисбалансу в функционировании всей ИС. Такой дисбаланс способствует усилению репродукции ВИЧ и прогрессированию как самого инфекционного процесса, так и вторичных, по отношению к нему, патологических процессов.

Важно и то, что на финальном этапе развившихся у ВИЧ-инфицированных лиц вторичные инфекции и злокачественные опухоли, сами по себе, также вносят свой вклад в комплекс уже имеющихся имму-

нологических нарушений - возбудители многих вторичных инфекций обладают иммунодепрессивной активностью и способны угнетать неспецифическую резистентность, а важнейшим элементов системного действия злокачественных опухолей является именно иммунодепрессия.

Таким образом, развитие иммунодефицита при ВИЧ-инфекции является результатом весьма сложного по механизмам и не всегда однозначного по результату, взаимодействия клеток ИС и вируса. Уникальность ВИЧ-инфекции заключается в том, что, если первичная иммунологическая недостаточность является прямым результатом воздействия ВИЧ на ИС, то причиной развивающегося позднее комплекса разнообразных иммунологических нарушений, характерных для ВИЧ-инфекции, становится патологически извращенное функционирование самой ИС - ее элементы, в условиях первичного вирусиндуцированного повреждения и доминирования иммунопатологической предрасположенности, перестраиваясь, сами по себе активно участвуют не только в дальнейшей, вторичной дезорганизации ИС, но и, косвенно - стимуляции процесса персистенции ВИЧ, а иногда даже его репродукции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. ВИЧ-инфекция. Элиста: АПП Джангар, 2006, 224 с.;
2. Гранитов В.М. ВИЧ-инфекция/СПИД, СПИД-ассоциированные инфекции и инвазии. Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2003, 120 с.;
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Киев: Полиграф плюс, 2006, 482 с.;
4. Игнатов П.Е. Иммуитет и инфекция. Возможности управления. М.: Время, 2002, 350 с.;
5. Мамедов М.К. Субклинический инфекционный процесс как потенциальная причина депрессии неспецифической иммунологической резистентности. - Экоэнергетика, 2005, N.2, с.59-63;
6. Мамедов М.К. Типы воздействия вирусов на иммунную систему: подходы к классификации иммунологических эффектов. - Биомедицина, 2006, N.3, с.30-32;
7. Мамедов М.К. Системное действие злокачественной опухоли на организм как основа патогенеза онкологических заболеваний. - Биомедицина, 2007, N.1, с.3-10;
8. Мамедов М.К. Апоптоз: роль в обеспечении гомеостаза и значение в патологии. - Азерб. Ж. онкологии, 2007, N.2, с.;
9. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадашева А.Э. Механизмы реализации иммунотропной активности вируса иммунодефицита человека. - Биомедицина, 2007, N.3, с.3-7;
10. Рахманова А.Г., Виноградова Е.Н., Воронин Е.Е., Яковлев А.А. ВИЧ-инфекция. СПб.: ООО Двадцатый век, 2004, 696 с.;
11. Collier L., Oxford J. Human virology. NY: Oxford University Press, 2006;
12. Rubbert A., Ostrowski M. Pathogenesis of HIV-1 infection. - In: HIV Medicine. Eds. C.Hoffmann et al. Paris: Flying Publ., 2005, p.59-84.

SUMMARY

Pathogenesis of immunologic disorders induce with HIV-infection **M.Mamedov**

The author has briefly characterized general pathways of immunologic disorders developed under direct and mediated action of HIV to main cellular and humoral chains of immune system and emphasized high significance of secondary mechanisms (including autoimmune) of immune deficiency forming.

Поступила 27.10.2007

О клинической патофизиологии ВИЧ-инфекции

М.К.Мамедов, А.А.Кадырова, А.Э.Дадашева

Национальный центр онкологии, Республиканский центр по борьбе со СПИД, г.Баку

Заболевание, известное под названием "синдрома приобретенного иммунодефицита"(СПИД), в основе которого лежит необратимо прогрессирующий комплекс разнородных клинико-лабораторных признаков, в итоге приводящий к гибели пациента, является прямым следствием клинической манифестации инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [3].

Поскольку важнейшие факторы патогенного воздействия, которому при развитии ВИЧ-инфекции подвергается организм, изначально направлены на клетки, в основном, иммунной системы (ИС) и, частично, центральной нервной системы (ЦНС), **первый этап** патогенеза этого заболевания представлен последовательной цепью событий, инициированных реализацией иммунотропной и нейротропной активности ВИЧ. Последняя приводит к:

1) прогрессирующему угнетению основных функций ИС и иммунодепрессии [1] и

2) нарушению структурной организации и функций ЦНС, лишь частично связанному с дисфункцией ИС [4].

Однако своеобразие ВИЧ-инфекции состоит в том, что упомянутые события отражают лишь часть происходящих в организме изменений и не исчерпывают всей естественной истории патологического процесса и всего необычайно широкого разнообразия его клинических проявлений. Имея, сами по себе, немалое клинико-патогенетическое значение, эти события, одновременно играют роль важных вторичных факторов, инициирующих в дальнейшем развитие событий, знаменующих **второй этап** патогенеза ВИЧ-инфекции, находящийся соответствующие клинические проявления, выходящие за пределы патологии ИС и ЦНС [7, 8].

Обсуждая процессы, происходящие на этом этапе развития инфекции, нельзя упускать из виду и то, что весьма важную роль в патогенезе изначально обусловленного ВИЧ-инфекцией клинически манифестного заболевания на определенной стадии его эволюции и на фоне нарастающей дисфункции ИС, начинают играть и другие процессы, которые лишь частично связаны с иммунологическими расстройствами и, в первую очередь, нарушение всасывания в кишечнике жизненно важных субстанций и поражение других ростков кроветворения (эритроцитарного и мегакариоцитарного) [2].

Приняв во внимание эти компоненты формирующейся патологии, совсем не трудно представить себе их тяжелые метаболические и гомеостатические по-

следствия для организма в целом [6].

Для этого же этапа развития болезни весьма характерными являются обусловленные иммунологической недостаточностью, прогрессирующая депрессия противинфекционной резистентности (ПИР), угнетение естественной противоопухолевой резистентности (ЕПР). Это, в свою очередь, приводит к многократному возрастанию как частоты развития широкого спектра этиологически неоднородных вторичных инфекционных заболеваний (ВИЗ), так и некоторых злокачественных опухолей (ЗО).

В случаях же вовлечения в процесс ЦНС клиническое выражение находят и происходящие в ней структурно-функциональные изменения, обусловленные не только нейротропной активностью ВИЧ, но и вторичными заболеваниями нервной системы как инфекционного, так и неопластического генеза.

На третьем, заключительном этапе именно развитие ВИЗ или/и ЗО, в условиях дальнейшего неуклонного нарастания в иммунологическом, а затем - метаболическом гомеостазе, в условиях часто выявляемых у больных нарушений нервной регуляции вегетативных функции, приводит к формированию у пациента конкретной формы клинически манифестного заболевания, неотвратимо ведущего к глубоким полиорганным нарушениям, которые на определенном этапе развития, становясь несовместимыми с жизнью, приводят к фатальному исходу заболевания [5].

Очевидно, что каждый из названных выше этапов патогенеза имеет немалый самостоятельный интерес и требует специального рассмотрения. Однако понять, как реализация конкретных патогенных свойств вируса приводит к формированию заболевания и какова роль организма и его отдельных особенностей на каждом из этапов развития этого сложного многоступенчатого процесса, можно, лишь синтетически осмыслив особенности взаимосвязи и механизмы взаимной обусловленности этих этапов и рассмотрев весь инфекционный процесс от начала до конца. Это и составляет основную задачу клинической патофизиологии ВИЧ-инфекции.

Приняв во внимание, что изложение даже основ последней в одном сообщении представляет собой не простую задачу, в настоящем обзоре мы, придерживаясь хронологии разворачивающихся событий, попытались систематически рассмотреть наиболее важные особенности патогенеза ВИЧ-инфекции и проследить процесс развития характерной для ВИЧ-инфекции мультикомпонентной патологии и формирования наи-

более типичных для нее клинических проявлений, а также отразить существующие ныне представления о важнейших патогенетических процессах, лежащих в основе клинко-лабораторных проявлений ВИЧ-инфекции при наиболее типичных манифестных формах обусловленных ею заболеваний. При этом мы не будем касаться ранее рассмотренных нами ВИЧ-ассоциированных неврологических расстройств.

В первую очередь, следует остановиться на важнейших особенностях клинической картины ВИЧ-инфекции, отражающих своеобразие ее патогенеза и клинической патофизиологии.

Во-первых, она является уникальной "медленной" инфекцией, развитие которой, с одной стороны, может затягиваться на несколько лет, а с другой стороны - может проявляться в различных вариантах и в широком диапазоне от субклинического до отчетливого клинически манифестного вариантов. При этом, выраженность ее клинических проявлений далеко не всегда коррелирует с течением инфекционного процесса. Так, к примеру, лица, одновременно инфицированные ВИЧ, по прошествии одинакового периода могут оказаться в различном и довольно широком диапазоне состояний - от латентной инфекции до тяжелых форм заболеваний, а некоторые из них к этому времени могут даже погибнуть. Это обстоятельство затрудняет четкое выделение в ее развитии периодов, свойственных подавляющему большинству инфекционных заболеваний.

Во-вторых, изменения в ИС и ЦНС, имеющих исключительное значение для нормальной жизнедеятельности организма, преимущественно поражаемых при ВИЧ-инфекции, предопределяет развитие патологических изменений и в большинстве других его функциональных систем, причем число вовлеченных в процесс органов и систем увеличивается по мере развития инфекции. Это, в свою очередь, приводит к развитию уникального по широте спектра проявлений заболевания, причем разнообразие его клинических форм и симптомов возрастают по мере ее развития. В то же время, какие-либо патогномичные клинические симптомы, характерные только ВИЧ-инфекции, отсутствуют. Эти особенности ВИЧ-инфекции затрудняют не только ее клиническую диагностику, но и патогенетическую интерпретацию ее отдельных клинических проявлений, а значит, и рациональный выбор тактики патогенетической и, даже, симптоматической терапии больных.

Учитывая упомянутые выше особенности патофизиологии ВИЧ-инфекции, целесообразно, прежде всего, остановиться на рассмотрении вопроса о клинко-патогенетической периодизации ВИЧ-инфекции.

Необходимо особо отметить, что в эволюции клинических проявлений ВИЧ-инфекции не удастся однозначно очертить инкубационный и продромальный периоды. Сложность трактовки "инкубационного периода" при ВИЧ-инфекции связана с вполне объективными причинами.

С одной стороны, концом этого периода можно было бы считать появление у большей части ВИЧ-инфицированных лиц (через 1-4 недели после заражения) комплексе первых клинических признаков, в совокупности определяемых как первичная манифестация инфекции и называемого "первичным манифестным состоянием" (ПМС). Однако, оно не отличается постоянством и вообще не развивается, как минимум, у трети инфицированных лиц, у которых инфекция изначально и на протяжении длительного периода протекает бессимптомно.

С другой стороны, можно было бы исчислять инкубационный период от инфицирования до появления более или менее стойких клинических симптомов. Но этому препятствует то, что первые клинические признаки ВИЧ-инфекции отличаются не только неспецифичностью и преходящим характером, но и постепенным нарастанием. Кроме того, такой подход привел бы к значительному и недостаточно теоретически обоснованному его удлинению.

Поэтому сегодня инкубационным периодом при ВИЧ-инфекции принято считать промежуток времени между инфицированием и моментом появления в крови антител к ВИЧ (anti-HIV). Поскольку при этом утрачивается смысл, изначально вложенный в понятие "инкубационный период", такая трактовка принимается лишь с оговорками и сам термин "инкубационный период" в отношении ВИЧ-инфекции используется довольно редко. С точки зрения клинической патофизиологии указанный период корректнее называть "первично-латентным", поскольку, как будет отмечено ниже, в развитии болезни отмечается еще один, более продолжительный, латентный период.

За время первично-латентного периода проникший во внутреннюю среду организма ВИЧ "успевает" инфицировать значительное число Т-хелперных лимфоцитов (Т-х) и макрофагов (МФ) - иммунных клеток, являющихся первичными "мишенями" вируса, и в форме ДНК-копии интегрировать свой геном с геномом инфицированных клеток. Более того, основная масса инфицированных МФ не погибает и воспроизводит ВИЧ, становясь его "разносчиками" по всему организму, перенося его, в первую очередь, к клеткам, имеющим с ними структурно-функциональное сходство - к гистиоцитам и ретикулоцитам кожи и слизистых оболочек, к клеткам лимфатических узлов, спленоцитам, энтероцитам и купферовским клеткам печени, а также стромальным клеткам костного мозга.

Здесь ВИЧ может репродуцироваться с низкой интенсивностью, что не приводит к гибели клеток, но может сопровождаться медленно прогрессирующим нарушением их функций. За этот же период происходит интенсивная модуляция гуморального иммунитета - развивается поликлональная активация В-лимфоцитов и начинается полная иммунопатологическая перестройка ИС, одним из компонентов которой становится выработка антител и аутоантител к клеткам-продуцентам ВИЧ.

По завершении первично-латентного периода

развивается первично-репродуктивная инфекция, которая клинически проявляется в форме упоминавшегося выше ПМС, часто именуемого "острым ретровирусным синдромом". ПМС обусловлено началом активной репродукции ВИЧ в Т-х и является иммунологической и общей реакцией организма на начавшуюся массовую гибель Т-х и появление в крови и тканях их фрагментов и вирусных белков. Проявления ПМС по времени совпадают, с одной стороны - с первичной кратковременной вирусемией, а с другой стороны - с появлением высокого титра anti-HIV (ПМС нередко называют "синдромом острой сероконверсии").

Клинически типичный ПМС напоминает инфекционный мононуклеоз и нередко называется "мононуклеозоподобным синдромом". Он сопровождается 3-10 дневной постоянной или перемежающейся лихорадкой с интоксикацией, слабостью, недомоганием, обильной ночной потливостью. Повышение температуры рассматривается как проявление реакции МФ на интенсивную модуляцию антигенами ВИЧ, выражающуюся в интенсивной продукции ими IL-1, фактора некроза опухоли (ФНО) и, главное, простогландина E, являющегося важнейшим фактором "включения" гипертермических реакций вообще. Развитие эндогенной интоксикации также в немалой степени связано с гиперпродукцией ФНО.

У абсолютного большинства заболевших развивается полилимфаденит - симптом, считающийся наиболее характерным признаком ПМС. В основе пролонгированного полиаденита (полиаденопатии) лежит поликлональная активация В-лимфоцитов в пределах лимфотических узлов, которая может проявиться и в форме ангины или назофарингита.

В большинстве случаев на фоне ПМС обнаруживаются разнообразные дерматологические проявления в форме полиморфных высыпаний на коже и видимых слизистых оболочках. На этом этапе развития инфекции их появление связывают не только с репродукцией ВИЧ в поверхностно расположенных в коже клетках и мигрирующих МФ, но и с аутоиммунными факторами и, в том числе, с цитопатическим действием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), цитотоксическим действием иммуноцитов и системы комплемента. При этом, интенсивность кожно-аллергических реакций (например, на туберкулин) остается нормальной или незначительно повышается.

И, наконец, в части случаев у пациентов с ПМС отмечаются изменения в психоневрологическом статусе и может развиваться относительно благоприятно протекающий асептический менингит. Появление таких признаков является косвенным, но несомненным проявлением реализации прямого нейротропного действия ВИЧ, проникшего в ЦНС еще в период первично-латентной инфекции.

В периферической крови у пациентов с ПМС выявляется умеренный гиперлейкоцитоз и гипермоноцитоз и лишь умеренная лимфопения. На этом этапе число инфицированных и, соответственно, погибающих

Т-х сравнительно невелико и их число в периферической крови обычно остается нормальным (не менее 500 в мкл), а в отдельных случаях, даже повышается, поскольку организм мобилизует свои резервы и восполняет погибшие Т-х новыми клетками.

Через непродолжительное время (1,5-3,5 недели) происходит функциональная рестрикция провируса и подавление экспрессии вирусных белков. Интенсивность гибели иммуноцитов постепенно снижается и все клинические проявления ПМС постепенно исчезают. Это событие отражает трансформацию первичной репродуктивной ВИЧ-инфекции во вторичную и начало длительного латентного периода, расцениваемого как клиническая ремиссия. Продолжительность последней зависит от вирулентности ВИЧ, величины инфицирующей дозы, механизма инфицирования, преморбидного состояния организма и некоторых других условий.

Важной особенностью ВИЧ-инфекции, сближающей ее с "медленными" инфекциями, является значительная продолжительность клинической ремиссии, которая длится, в среднем, от 6 месяцев до 5-6 лет у взрослых и от 1-2 месяцев до 1,5 лет у детей.

Не следует упускать из виду, что переход инфекции в латентное состояние не означает полную остановку ее развития - репродукция ВИЧ продолжается на протяжении всего латентного периода, но происходит на минимальном уровне и преимущественно в малопермиссивных клетках лимфоидного и иного гистогенеза. В силу этого обстоятельства последние становятся резервуарами, в которых ВИЧ сохраняется на протяжении длительного времени и из которых он может проникать в другие органы и ткани, в том числе, в ЦНС.

В этом контексте упоминается роль в сохранении ВИЧ клеток Лангерганса, расположенных в глубоких отделах эпителия кожи, - они инфицируются даже легче, чем Т-х, становясь одним из важных резервуаров длительного (иногда, в течение ряда лет) сохранения вируса в организме. Такую же роль могут играть клетки нейроглии, в которых проникший в ЦНС вирус может сохраняться в течение многих месяцев и даже лет.

Более того, на протяжении всего периода латенции ВИЧ в организме продолжают происходить те или иные патологические процессы, а их длительная незаметность, с одной стороны, обусловлена чрезвычайной медленностью их развития, а с другой, большими компенсаторными возможностями организма. В частности, необходимо отметить, что на фоне усиления гиперреактивности гуморального звена иммунитета продолжается процесс иммунопатологической перестройки иммунной системы, которая приобретает важнейшее значение на последующих стадиях развития инфекционного процесса.

В то же время, латентная ВИЧ-инфекция протекает без каких-либо симптомов, оставаясь практически недоступной для клинической диагностики - на этой стадии выявить ее можно только с помощью со-

ответствующих лабораторных исследований.

Исключение в этом отношении может составить лишь длительно сохраняющаяся (иногда на протяжении всего латентного периода) у значительной части ВИЧ-инфицированных обусловленная поликлональной активацией В-лимфоцитов персистирующая генерализованная лимфаденопатия, наличие которой, однако, практически не оказывает ощутимого влияния на состояние пациентов и их самочувствие. У ВИЧ-инфицированных лиц, у которых клинические признаки ПМС не проявились, первично-латентная инфекция трансформируется во вторично-латентную, минуя фазу первичной острой инфекции.

В какой-то момент спонтанно (а скорее всего, под воздействием "провоцирующих" факторов) происходит "реактивация" провируса - активация экспрессии интегрированной в клеточный геном ДНК-копии вирусного генома и возобновление синтеза компонентом вируса с возрастающей интенсивностью. Это событие инициирует конверсию латентной инфекции в персистентно-репликативную инфекцию и далее - постепенно (а в отдельных случаях, сразу) ее трансформацию во вторично-репродуктивную инфекцию.

Активировать транскрипцию персистирующего в иммунocyтaх латентного провируса и стимулировать репродукцию ВИЧ и, тем самым, индуцировать переход латентной инфекции в персистентную или сразу - в репродуктивную, могут любые факторы, вызывающие модуляцию иммунной системы (включая, любую "антигенную нагрузку") или стимулирующие деление инфицированных клеток. Эти факторы, иногда объединяемые под рубрикой "кофакторы" ВИЧ-инфекции, могут активизировать инфекцию на различных стадиях ее развития. Роль таких факторов могут сыграть любые инфекции и даже повторное заражение другим штаммом ВИЧ (реинфекция), а также вакцинация, ультрафиолетовые и ионизирующие излучения, резкие изменения температурного режима организма, беременность, психоэмоциональные стрессы и т.д. Аналогичное воздействие могут оказать и иммуномодуляторы, иммунодепрессанты и стероидные гормоны.

Вторично-репродуктивная инфекция сопровождается ускоряющимся воспроизводством вирусных частиц в Т-х и деструкцией этих клеток, обусловленных цитопатическим действием как самого вируса (прямым и опосредованным), так и аутоиммунных процессов. Быстрота этого процесса предопределяется как свойствами ВИЧ и его конкретных штаммов, так и особенностями функционального состояния организма.

Это приводит, с одной стороны, к массовой гибели инфицированных Т-х, а с другой стороны - к инфицированию все новых и новых иммунocyтoв вирионами, освобождающимися из разрушенных клеток.

Снижение числа Т-х в крови приводит к появлению наиболее характерного признака ВИЧ-инфекции - уменьшению иммунорегуляторного индекса - соот-

ношения Т-х (CD4+) и Т-супрессорных (CD8+) клеток, причем степень его снижения у ВИЧ-инфицированных считается одним из наиболее объективных показателей, отражающих прогрессирование инфекции. В то же время, этот признак является лишь одним, хотя и важнейшим, проявлением всего комплекса иммунологических расстройств, отличающих ВИЧ-инфекцию от других приобретенных иммунодефицитов.

Отмечая наиболее существенные элементы этого комплекса, необходимо отметить, что, поскольку Т-х выполняют одну из ключевых ролей в регуляции как клеточного, так и гуморального иммунитета, их дефицит закономерно ведет к нарастающему вовлечению в патологический процесс иммунocyтoв практически всех типов. Дальнейшее же прогрессирование мультикомпонентной иммунологической дисфункции приводит к: 1) упоминавшейся депрессии ПИР и ЕПР; 2) значительным изменениям не только интенсивности продукции иммунocyтaми цитокинов, но и их спектра, что приводит к нарушению адекватности и извращению реакций других иммунocyтoв и иных эффекторных клеток, формируемых в ответ на цитокиновую модуляцию; 3) патологической сверхактивации гуморального звена, позднее сменяющейся его истощением и 4) формированию комплекса прогрессирующих аутоиммунных расстройств и развитию аутиагрессивных реакций, направленных не только на инфицированные и неинфицированные иммунocyтa, но и клетки, антигены которых реагируют с антителами к ВИЧ и соответствующими аутоантителами. Последняя группа процессов, обретая все большее клинкопатогенетическое значение, становится одной из ведущих причин усугубления последствий иммунной недостаточности.

На фоне этих событий и, по существу, как их следствие, начинается клиническая манифестация ВИЧ-инфекции - появляются первые устойчивые симптомы заболевания. Дальнейшее развитие инфекционного процесса ведет к расширению спектра его клинко-лабораторных проявлений, а их выраженность постепенно, но неуклонно нарастает.

Вновь отметим, что именно на этом этапе начинается проявление последствий отмеченных выше нарушений внутрикишечного всасывания компонентов пищи и развитие миелодепрессии. Учитывая исключительно важное значение этих процессов, они требуют отдельного рассмотрения.

Нарушения всасывания изначально обусловлено инфицированием ВИЧ лимфоидно-эпителиальных элементов кишечника и их дисфункцией (последняя может быть и следствием их повреждения аутоиммунными реакциями). Это приводит к мальабсорбции, т.е. к нарушению процесса абсорбции и проявляющимся в форме продолжительной диареи (ВИЧ-ассоциированная энтеропатия). Ее усугубление может быть обусловлено и неврологическими нарушениями (изолированная кишечная невропатия), а на этапе присоединения кишечных ВИЗ - повреждением сли-

зистой кишечника, вызванным микобактериями, криптоспридиями и микроспоридиями, также чрезмерным ростом условнопатогенной кишечной микрофлоры.

Мальабсорбция, начальным проявлением которой является лишь прогрессирующая потеря массы тела больного, играет одну из ведущих ролей в патогенезе СПИД, приводя к развитию комплекса нарушений, известного под названием wasting-синдрома (синдрома "самоистощения") и обусловленного постоянным дефицитом в организме веществ, имеющих энергетическую и пластическую ценность, а также интенсивной продукцией инфицированными макрофагами фактора некроза опухоли альфа (ФНО), известного также под названием "кахексин" и относящегося к "белкам острой фазы воспаления".

Высокие концентрации ФНО, угнетая активность липопротеинлипазы, усиливают катаболизм жиров и ведут к метаболическому ацидозу. Кроме того, ФНО угнетает подкорковые сенсорные нейроны, чувствительные к уровню глюкозы в крови ("центр голода"), приводя к анорексии и нарушению обмена углеводов. Учитывая разнообразие действий ФНО и наличие рецепторов к нему практически у всех клеток организма, можно представить себе значение этого цитокина в формировании метаболических нарушений, происходящих на этой и последующих стадиях развития ВИЧ-инфекции.

Анемия при ВИЧ-инфекции имеет мультифакторный генез. Она может быть результатом обусловленного мальабсорбцией дефицитом железа, витамина В12 и фолиевой кислоты, а также дефицитом эндогенных факторов эритропоэза - эритропоетина (при СПИД отмечено ослабление "ответа" гемопоэтических клеток на действие эритропоетина) и половых гормонов (их снижение связывается с wasting-синдромом). Кроме того, в ее основе может лежать гиперпродукция ВИЧ-инфицированными макрофагами и моноцитами цитокинов - ФНО, IL-1 и трансформирующего фактора роста-бета, которые способны *in vitro* угнетать эритропоэз. Увеличение числа CD8+лимфоцитов, само по себе, также угнетает активность гемопоэтических клеток (ГК).

Анемия может быть и следствием усиления процесса разрушения эритроцитов, обусловленным аутоиммунными реакциями (гемолитическая анемия) и вторичными заболеваниями - в последнем случае она развивается либо по известному механизму "анемий хронических заболеваний" и связана с тем, что изменение соотношения секретируемых цитокинов и режима их продукции может прямо угнетать эритропоэз, либо обусловлена инфильтрацией костного мозга (КМ), происходящей, как правило, на поздних стадиях ВИЗ и/или ЗО.

И, наконец, существование ГК с фенотипом CD34+, снабженных рецепторами CD4 и CXCR4 или CCR5, указывает на возможность их прямого инфицирования ВИЧ. Однако, считается, что такая возможность реализуется довольно редко, а подавление гемо-

поэза, скорее всего, является результатом инфицирования стромальных клеток КМ, у которых при этом меняется цитокин-продуцирующая способность, которая и приводит к угнетению функций ГК.

Изложенное выше позволяет понять, что сопряжение иммунологических нарушений с характерными для манифестной ВИЧ-инфекции метаболическими нарушениями опосредуется, во многом благодаря цитокинам, играющим роль своеобразного связующего звена между иммунными и эффекторными клетками иного гистогенеза и функций.

Коснувшись роли миелодепрессии в патогенезе ВИЧ-инфекции, надо отметить, что у больных СПИД часто выявляется и тромбоцитопения (ТЦП) и обусловленные ею тромбоцитопеническая пурпура и повышенная кровоточивость. Важную роль в генезе ТЦП играют аутоиммунные процессы и изменение продукции цитокинов, хотя ее причиной может быть и массовый апоптоз мегакариоцитов, инфицированных ВИЧ (возможность репродукции в них ВИЧ считается доказанной).

Заметим, что при ВИЧ-инфекции часто отмечаются и противоположно направленные коагулопатии, ведущие к повышенному тромбообразованию, представления о патогенезе которых пока остаются нечеткими. Возможно, их развитие является следствием взаимодействия белков ВИЧ с молекулами адгезии и прокоагулянтными белками, изменяющего коагулологические и реологические свойства крови, а также реализация способности ВИЧ инфицировать эндотелиоциты и вызывать развитие васкулитов. Кроме того, частота тромботических осложнений при ВИЧ-инфекции может повышаться на фоне ВИЗ и ЗО.

Описанные выше процессы и их последствия вносят важную лепту в комплекс клинических проявлений заболевания. Тем не менее, формирование полностью развернутой клинической картины завершается лишь только после появления клинических симптомов соответствующих вторичных, по отношению к ВИЧ-инфекции, патологических процессов - ВИЗ и ЗО.

С точки зрения патофизиолога важен вопрос о том, почему у разных ВИЧ-инфицированных лиц возникают различные вторичные заболевания, поскольку развитие того или иного вторичного заболевания у конкретного инфицированного человека зависит от сочетанного влияния на этот процесс целого ряда эндогенных и экзогенных факторов, многие из которых пока еще не идентифицированы.

Вместе с тем, известно, что важнейшим фактором, от которого зависит, какое из связанных с недостаточностью ИС, вторичных заболеваний возникнет у данного индивидуума, является выраженность иммунодепрессии, оцениваемой по степени снижения в крови числа Т-х.

Наиболее устойчиво такая взаимосвязь прослеживается в отношении ВИЗ. Так, при умеренном снижении этого показателя (до 200 Т-х в мкл) у пациентов развиваются те ВИЗ, которые нередко обнаруживают-

Таблица. Патогенетические и клинические периоды развития ВИЧ-инфекции

Патогенетические периоды	Клинические периоды	Длительность
1. Первично-латентный	Инубационный	недели, месяцы
2. Первично-репродуктивный	Первичной манифестации	недели
3. Вторично-латентный	Длительной ремиссии	месяцы, годы
4. Вторично-репродуктивный	Клинически манифестный а) ранняя стадия б) промежуточная стадия	месяцы
5. Вторичных патологических процессов		месяцы, годы
6. Прогрессирования расстройств гомеостаза	в) поздняя стадия г) терминальная стадия	недели, месяцы, годы

ся и у здоровых лиц (кандидоз, простой и опоясывающий герпес, легочный туберкулез, гемофильная пневмония). При снижении этого показателя до 100 мкл у пациентов выявляется пневмоцистная пневмония и кишечные инфекции, вызванные условнопатогенными бактериями и грибами, и сопровождающиеся длительной диареей. При дальнейшем снижении числа Т-х (менее 100 клеток в мкл) наиболее часто выявляются типичные оппортунистические инфекции (ОИ) - токсоплазменный энцефалит, криптококковый менингит, кандидозный эзофагит или внегочный туберкулез.

Частота возникновения ЗО в меньшей степени зависит от выраженности иммунодефицита, хотя известно, что по мере ее увеличения последовательно возрастает частота возникновения саркомы Капоши (СК), неходжкинских лимфом и лимфом головного мозга.

На этом этапе патогенетическое значение инфекционного процесса существенно снижается и ограничивается лишь поддержанием иммунодефицита, а на первый план выходят клинические проявления его осложнений. Последние неуклонно прогрессируют, заменяя последний патогенетический период ВИЧ-инфекции - развитие каскада взаимосвязанных и взаимно обусловленных и стремительно развивающихся мультикомпонентных патологических процессов, ведущих к прогрессирующему нарушению функций важнейших органов и систем и развитию различных вариантов синдрома полиорганной недостаточности.

На заключительном этапе своей эволюции нарушения приводят к глубоким и неуклонно прогрессирующим изменениям структурно-метаболического гомеостаза, которые на определенном этапе становятся несовместимыми с жизнью. Иначе говоря, непосредственной причиной смерти больных оказывается не сама инфекция, а лишь ее осложнения - развившиеся на ее фоне вторичные заболевания и гомеостатические расстройства.

На основе изложенных выше закономерностей развития обусловленного ВИЧ инфекционного процесса, можно выделить ряд патогенетических периодов и соответствующих им клинических периодов, представленных в составленной нами таблице, в которой отражена и ориентировочная продолжительность этих периодов.

Следует отметить, что с позиций клинической па-

тофизиологии интересно предложение выделить в течение клинически манифестного периода указанные в таблице четыре клинически значимые стадии, отражающие нарастание тяжести заболевания, выраженности его клинических проявлений и усугубление состояния больных, вплоть до их гибели. Однако, продолжительность каждой из этих стадий весьма вариabельна, как и общая продолжительность ВИЧ-инфекции у разных индивидумов [5, 7].

Как видно из таблицы, ранняя стадия болезни по времени и проявлениям в основном совпадает с вторично-репродуктивным периодом, а терминальная стадия - с периодом прогрессирования расстройств гомеостаза. В то же время, промежуточная и поздняя стадии "захватывают" промежутки времени, относящиеся к двум патогенетическим периодам: прогностическая стадия - 4-го и 5-го (по таблице), а поздняя стадия - 5-го и 6-го. Последнее составляет одну из важных клинико-патогенетических особенностей ВИЧ-инфекции.

Учитывая отсутствие полного соответствия стадий клинически манифестного периода и последних патогенетических периодов развития ВИЧ-инфекции, ниже мы приведем краткую патогенетическую характеристику стадий клинически манифестного периода.

РАННЯЯ СТАДИЯ клинически напоминает отягощенный и затяжной вариант ПМС (наличие лихорадки и персистентной полилимфаденопатии) и отличается от него, главным образом, большей стабильностью и разнообразием высыпаний и других поражений кожных покровов и видимых слизистых оболочек, а также наличием длительной диареи и похудения (снижения массы тела). Эти и некоторые другие, менее типичные признаки постепенно становятся все более выраженными.

Патогенез лихорадки и лимфоаденопатии не отличается от такового при ПМС, а дерматологическая симптоматика на этой стадии дополняется признаками развития присоединившихся вторичных пиогенных и грибковых инфекций. Изменения в крови на этой стадии также мало отличаются от таковых при ПМС - число Т-х остается нормальным и лишь в конце стадии уменьшается, но не опускаясь ниже 500 клеток в мкл. Однако интенсивность кожно-аллергических реакций умеренно снижается.

Несмотря на колебания продолжительности этой стадии, заболевание переходит в следующие стадии:

примерно у 85% больных оно медленно трансформируется в промежуточную стадию, а у 15% больных быстро переходит сразу в позднюю стадию.

ПРОМЕЖУТОЧНАЯ СТАДИЯ характеризуется нарастанием выраженности симптоматики, развившейся на ранней стадии, и расширения спектра проявлений заболевания, приводящих к утяжелению состояния больных. На этой стадии появляются четкие признаки миелодепрессии - анемия и тромбоцитопения.

Клиническая картина пополняется признаками присоединения ВИЗ, вызванных патогенными возбудителями, а позднее и условнопатогенными агентами - ОИ. Расширение спектра и утяжеление ОИ - одно из главных отличий этой стадии. Другим компонентом, формирующим клиническую картину этой стадии болезни, может стать развитие ЗО, и в первую очередь, СК и лимфом.

Для этой стадии заболевания характерны гипохромная анемия, лейкопения, лимфопения и тромбоцитопения. Число Т-х в крови ниже 500, но выше 200 в 1 мкл. Отмечается заметное повышение в крови концентрации всех иммуноглобулинов и уровня ЦИК. Отмечается осязаемое угнетение гиперчувствительности замедленного типа: большинство кожно-аллергических проб выявляет гипоэргию, реже - анергию.

ПОЗДНЯЯ СТАДИЯ соответствует состоянию, ранее определенному как "полный СПИД", а ее проявления, будучи достаточно отчетливыми, укладываются в одну 3 групп: 1) ВИЗ (включая и ОИ); 2) ЗО и 3) психо-неврологические нарушения. Однако, клиническая картина в каждом случае полностью предопределяется проявлениями преобладающего вторичного заболевания.

Главной отличительной особенностью этой стадии заболевания считается наличие, в первую очередь, ВИЗ, а не ЗО или психоневрологических расстройств, которые могут развиваться уже на самых ранних и, даже, доклинических стадиях ВИЧ-инфекции. Более того, считается, что именно ВИЗ являются важнейшим фактором, предопределяющим характер течения и исход ВИЧ-инфекции. Так, известно, что больные СК (без ВИЗ) могут прожить дольше, чем пациенты с ОИ. В отличие от предыдущей стадии болезни, на которой ОИ длительное время не представляют непосредственной угрозы для жизни больных, на поздней стадии они обретают все более агрессивное течение.

Ранее отмечавшиеся изменения в крови становятся более выраженными. Содержание в крови Т-х падает от 200 до 50 в 1 мкл. Все кожно-аллергические тесты выявляют анергию.

Клинические проявления поздней стадии заболевания характеризуются и постоянным нарастанием их выраженности, нередко с угрожающей для жизни быстротой. Происходит усугубление состояния больных и, в том числе, обусловленных анемией, коагулологическими расстройствами и wasting-синдромом.

Прогрессирующая анемия ведет нарушению

транспорта кислорода к тканям и удаления из них углекислоты, способствуя формированию анемико-гипоксического синдрома, включающего гипоксию и прогрессирующие нарушения кислотно-щелочного равновесия (усиливающегося из-за снижения буферной функции гемоглобина) на уровне организма и белково-электролитного обмена. Эти процессы приводят к глубокой перестройке функционирования, практически, всех органов и систем и, в первую очередь - ЦНС и эндокринной системы. Развитие коагулологических расстройств приводит к распространенному микротромбогенезу, порождающему нарушения микроциркуляции, вносящие осязаемый вклад в отягощение состояния больных и усложнение их терапии.

Усугубление последствий малъабсорбции приводит к развитию полисистемно-дистрофического синдрома, основными проявлениями которого, наряду с нарастающим снижением массы тела, приводящим к кахексии, становятся субкомпенсированные гормональные нарушения, прогрессирующая дистрофия и нарастающая на этом фоне дисфункция жизненно важных внутренних органов (печень, почки и др.) и сопровождающий их эндотоксикоз.

На фоне указанных выше и взаимно потенцируемых биохимических сдвигов развивается метаболическая иммунодепрессия, еще больше отягощающая уже имеющиеся иммунологические нарушения. Но, главное, эти сдвиги становятся основой для развития энцефалопатического синдрома даже у больных, у которых отсутствуют признаки ВИЧ-ассоциированного поражения ЦНС.

ТЕРМИНАЛЬНАЯ СТАДИЯ - заключительная стадия заболевания, отличающаяся необратимым угнетением функций иммунной системы - число Т-х в крови падает ниже 50 в 1 мкл, а все известные иммунологические клеточные реакции практически полностью угнетены.

Особенностью этой стадии является то, что на первый план выходит прогрессирующее вовлечение в обусловленный ВИЗ и/или ЗО патологический процесс различных функциональных систем и органов и развитие их нарастающей дисфункции. В зависимости от преимущественного поражения выделяют четыре основных формы заболевания: 1) легочную; 2) желудочно-кишечную, 3) неврологическую и 4) диссеминированную. И хотя у одного и того же больного могут развиваться комбинированные поражения, как правило, удается выявить преобладание одной из вышеуказанных форм ВИЧ-инфекции.

По мере дальнейшего развития заболевания вторичные патологические процессы и их осложнения приобретают галопирующее течение, нарушения гомеостаза углубляются, приводя к формированию мультисистемных расстройств и полиорганных нарушений, а симптоматическая терапия становится все менее эффективной. Болезнь быстро прогрессирует, закономерно приводя к летальному исходу.

Итак, рассмотрев важнейшие составляющие па-

тогенеза ВИЧ-инфекции и кратко охарактеризовав стадии клинически манифестного периода ее развития, нетрудно придти к заключению о том, что обусловленное ею заболевание лишь на самом первом этапе своей эволюции остается "чисто" иммунологическим, а в дальнейшем закономерно трансформируется мультикомпонентный патологический процесс, в который вовлекается все большее число функциональных систем и органов. Именно это обстоятельство лежит в основе его клинической патофизиологии, позволяющей не только удовлетворительно объяснить все клиническое разнообразие этого заболевания, но и способной стать основой для рационального выбора стратегии и тактики оказания помощи данному контингенту больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедов М.К. Патогенез иммунологических нарушений при ВИЧ-инфекции. - Биомедицина, 2007, N.4, с.3-8; 2. Мамедов М.К. Патогенез гематологических расстройств при ВИЧ-инфекции. - Азерб. Ж. онкологии, 2007, N.2, с.10-13; 3. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадашева А.Э. Механизмы реализации иммуотропной активности вируса иммунодефицита человека. -

Биомедицина, 2007, N.3, с.3-7; 4. Мамедов М.К. Магалов Ш.И. Механизмы реализации нейротропной активности вируса иммунодефицита человека и патогенез неврологических расстройств при ВИЧ-инфекции. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2007, N.4, с.27-35; 5. Clinical aspects of HIV-infection. Eds.J.Barlet, J.Gallant. Baltimore: J.Hopkins Medicine Publ., 2006, 459 p.; 6. Dobs A., Brown T. Metabolic abnormalities in HIV disease. - J. AIDS, 2002, v.31S., p.70-77; 7. Kuritzkes D., Walker B. HIV-1: pathogenesis, clinical manifestation and treatment. - In: Field's Virology. 5-th ed. Philadelphia: Wolter Kluwer and Lippincott Williams & Wilkins, 2007, v.2, p.2187-2214; 8. Rubbert A., Ostrowski M. Pathogenesis of HIV-1 infection. - In: HIV Medicine. Eds. C.Hoffmann et al. Paris: Flying Publ., 2005, p.59-84.

SUMMARY

About clinical pathophysiology of HIV-infection

M.Mamedov, A.Kadyrova, A.Dadasheva

The paper is devoted the clinical aspects of HIV-infection pathogenesis and contains summarized data reflected main mechanisms of pathologic processes expression as clinical manifestation during the disease development.

Поступила 03.11.2007

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Профилактика посттрансфузионных осложнений, обусловленных антигенами эритроцитов и вирусными инфекциями

Р.К. Таги-заде

НИИ гематологии и трансфузиологии им.Б.Эйвазова, г.Баку

Обеспечение безопасного переливания крови и ее дериватов для реципиента остается весьма актуальной проблемой современной трансфузионной медицины. Несмотря на существующие достижения в этой области, к сожалению, полностью обезопасить гемотрансфузии для реципиента пока не удается. Вместе с тем, поиск профилактических мер для снижения посттрансфузионных реакций и осложнений (ПТО), должен быть продолжен [2].

Кроме того, необходимо отметить, что особое значение безопасность переливаемой крови приобретает в отношении больных, часто получающих гемотрансфузии и, в частности, в отношении больных талассемией, являющейся краевой патологией Азербайджана [18].

Согласно данным, представленным в мировой литературе, главное место среди ПТО по частоте встречаемости занимают: из иммунологических - гемолитические реакции замедленного типа, обусловленные аллоиммунизацией против эритроцитарных антигенов, а из инфекционных - инфекции, вызванные вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) [5].

В силу изложенных выше обстоятельств, мы поставили перед собой цель охарактеризовать структуру ПТО и разработать научно обоснованную систему, способную повысить эффективность профилактики иммунологической и вирусной безопасности переливания крови и ее компонентов. Данное сообщение отражает основные результаты, полученные нами в процессе выполненных нами исследований.

С этой целью мы проанализировали и обобщили результаты лабораторного обследования доноров крови в возрасте от 18 до 60 лет, медицинских работников и больных, находившихся в клинических подразделениях НИИ гематологии и трансфузиологии им.Б.Эйвазова (НИИ ГиТ) и больных, находившихся в стационаре Центра Клинической Медицины (ЦКМ).

Сводная характеристика этих контингентов представлена в таблице 1.

Важной задачей нашего исследования было определение особенностей распределения основных эритроцитарных антигенов системы АВО среди обследованных нами лиц. Важность этой задачи состояла в том, что указанное распределение позволяет повысить

эффективность планирования запасов гемокомпонентов и установить шкалу приоритета трансфузионно опасных антигенов.

Проведенные нами иммуногематологические исследования показали, что в целом, распределение большинства фенотипов по эритроцитарным антигенным системам у обследованных доноров и больных соответствовало таковому у европеоидов. Среди доноров распределение по антигенам системы АВО (группам крови) было следующим: 0(I) - 37,6%, А (II) - 35,9%, В (III) - 22% и АВ (IV) - 4,5%.

Отличие аналогичного распределения антигенов группы АВО у гематологических больных от такового у доноров сводилось к превалированию группы А(II) над группой 0(I)- 37% против 35%.

Среди доноров азербайджанской национальности частота выявления субгрупповых антигенов А1 и А2 составила 47,8% и 52,8%, соответственно, в то время как среди европейцев это соотношение, согласно данным, имеющимся в литературе, составляет примерно 20% и 80%, соответственно. Это же соотношение у обследованных нами больных талассемией составило 66,7% и 33,3%.

Изучение частоты встречаемости групп крови системы Rhesus в Азербайджане показало, что 84,9% доноров относятся к резус-положительным и 15,1% - к резус-отрицательным. Результаты исследования частоты встречаемости антигенов и фенотипов системы Резус показали, что распределение фенотипов системы Резус у больных талассемией и здоровых доноров отличаются. Так с наибольшей частотой (64%) среди больных талассемией встречаются фенотипы, не содержащие антигена E, CcDee, CCDee, ccDee, cc dee, частота встречаемости этих фенотипов среди доноров составляет 70%.

При изучении распространенности антигенов системы Келл среди больных талассемией мы столкнулись с интересным фактом: антиген K1 отсутствовал у всех 404 обследованных нами больных талассемией, антиген K2 обнаружился у всех больных, антиген Кра обнаружен у одного больного (0,4%) и антиген Kpb - у всех протипированных больных (100%).

Частота встречаемости антител системы MNS довольно редкая, и в связи с этим есть мнение, что она

Таблица 1. Общие данные об обследованных контингентах

Контингент	N
Доноры крови	37163
Больные клиники НИИ Гематологии и трансфузиологии	346
Больные Центра Клинической Медицины	1298
Медперсонал НИИ Гематологии и трансфузиологии	88
Медперсонал Центра Клинической Медицины	1190
Больные гомозиготной β-талассемией находящиеся на амбулаторном лечении в НИИ ГиТ и Республиканской детской больнице	404
Больные гемофилией находящиеся на амбулаторном и стационарном лечении в Республиканской клинической больнице	34
ВСЕГО	40523

имеет меньшее значение при переливании крови по сравнению с системами ABO, Rh, Kell, однако имеются данные, что анти-M и анти-N антитела могут быть причиной выраженных гемолитических реакций и гемолитической болезни плода и новорожденного.

В связи с изложенным, мы попытались изучить распространенность и клиническую значимость групповой системы MNSs. Это представляло интерес еще и потому, что, как известно, регулярные трансфузии на фоне имеющейся аллоиммунизации могут спровоцировать образование антител и вызвать гемолитическую реакцию отсроченного типа.

Изучение частоты встречаемости фенотипов системы MNSs показало, что у 32,16% больных талассемией встречается фенотип M+ N+ (им можно переливать кровь без учета антигенов M и N), а у 62,57% больных талассемией встречается фенотип M+ N-, что могло бы осложнить индивидуальный подбор крови больным и явиться причиной аллоиммунизации.

Таким образом, изучение распространенности эритроцитарных антигенов как среди здоровых азербайджанцев, так и среди больных талассемией показало, что имеющиеся различия в частоте встречаемости отдельных антигенов могут создать сложности реципиентам при подборе совместимой крови и ее эритроцитсодержащих компонентов и явиться причиной гемолитических трансфузионных реакций [8].

С целью изучения иммуногенной активности эритроцитарных антигенов и определения их роли в практике современной трансфузионной медицины нами выполнено исследование сывороток, содержащих антитела против антигенов эритроцитов (материалом исследования служили сыворотки крови 567 доноров крови Банка крови г. Баку и станции переливания крови г.Нахчывань).

Частота и специфичность выявленных антиэритроцитарных антител распределились следующим образом: частота антител, обусловленных антигеном D, составила 80,2% (455 лиц), а антитела к минорным антигенам эритроцитов, в том числе неидентифицированные, обнаружены у 112 сенсibilизированных лиц (19,75%). Обращает на себя внимание высокая частота антител анти-Kell - 5,64%, анти-E - 4,23% и анти-c - 2,11%, что свидетельствует о выраженных иммуногенных свойствах указанных антигенов.

Предупреждение аллоиммунизации антигенами

эритроцитов и возникающих вследствие этого трансфузионных реакций - одна из наиболее актуальных проблем при лечении больных талассемией. По подсчетам специалистов, риск аллоиммунизации больных составлял 1-1,4% после каждой дозы перелитой крови, а у больных, получающих множественные трансфузии, этот показатель достигает 20-25% [25].

Скрининг на антитела мы провели у 32 больных талассемией. У 5 больных были обнаружены противэритроцитарные аллоантитела различной специфичности, причем антитела имели ди- и триспецифический характер и преимущественно это были анти-E, анти-K, анти-Kра. Этот факт еще раз подтверждает то, что аллоиммунизация происходит к отсутствующим у реципиента антигенам. Таким образом, по нашим данным, индекс сенсibilизации больных гомозиготной β-талассемией составил 15,6% (по данным других исследователей, он варьирует в пределах 5,2%-23,4%) [12].

На основе полученных данных о высоких иммуногенных свойствах антигенов эритроцитов систем Резус и Kell нами составлена шкала иммуногенности антигенов эритроцитов для больных талассемией. До сих пор многие авторы предлагали шкалу иммуногенности для популяции в целом. Мы считаем, что для различных групп больных шкала иммуногенности может различаться, так же как индекс сенсibilизации. Исходя из вышеизложенного, шкала иммуногенности, предложенная нами, выглядит следующим образом: для D-положительных лиц: A > B > K > E > Кра > c > C > CW > Fya, для D - отрицательных лиц: A > B > D > K > E > Кра > c > C > CW > Fya.

Нами также рассчитан индекс сенсibilизации населения (ИСН) для двух регионов. ИСН, как статистический показатель, может представлять интерес по следующим позициям: отражает степень аллоиммунизации населения данного региона; позволяет прогнозировать частоту возникновения посттрансфузионных осложнений в регионе; является критерием в анализе деятельности учреждений службы крови. Так, индекс сенсibilизации для Баку составляет 0,14%, для Нахичевани-0,07% [14].

Существование огромного количества сочетаний групповых антигенов и невозможность выбора эритроцитов, идентичных по всем антигенам, не может рассматриваться как непреодолимое препятствие. Для

Таблица 2. Алгоритм претрансфузионных исследований

Название исследования	доноры	реципиенты
фенотипирование по эритроцитарным антигенам систем АВО, Резус, Келл	+	+
выявление иммунных антител к эритроцитарным антигенам	+	+
индивидуальный подбор крови в 2-х этапной пробе Кумбса (кроссматч тест)	-	+
определение АЛТ	+	-
определение маркеров гемотрансмиссивных инфекций (ВИЧ, гепатиты В, С, сифилис)	+	-

больных, получающих множественные гемотрансфузии, например, таких, как больные талассемией, с целью оптимального подбора идентичных, а не совместимых, как это было принято до настоящего времени, эритроцитсодержащих компонентов крови мы предлагаем использование регистра.

Такой регистр нами создан для 404 больных талассемией, состоящих на учете в Детской Республиканской больнице и дневном стационаре НИИ ГиТ, и 264 больных лейкозом, находящихся на учете в том же институте. Кроме того, нами создан регистр регулярных доноров (377) на базе банка крови ЦКМ, который постоянно пополняется и обновляется.

В донорском регистре записаны фенотипы доноров с присвоенным кодом, телефоны и адреса, сведения о последней кроводаче, результаты тестов на инфекции. В регистре больных имеются аналогичные сведения и дополнительно отмечено, какие коды данному больному можно переливать. Таким образом, подбор трансфузионного пособия больным, получающим регулярные трансфузии, значительно упрощается и возможные осложнения от аллоиммунизации предотвращаются.

Еще одной не менее важной составляющей в обеспечении безопасности гемотрансфузионной терапии является профилактика заражения реципиентов гемотрансмиссивными инфекциями и, в частности, вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС).

Исходя из этого, основой вирусной безопасности крови является отбор доноров и тестирование их на маркеры вирусных инфекций [7]. Мы провели обследование доноров крови с целью выявления у них серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС - поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) и антител к ВГС (anti-HCV). За период с 1999 г по 2004 г было обследовано 31663 доноров [3, 4, 6].

Частота выявления HBsAg оказалась наиболее высокой в 1999 г (5,9%). В 2000 г число HBsAg-положительных случаев среди доноров всех категорий уменьшилось почти вдвое (2,3%), а в 2003 г снизилась до 1,3%. В 2004 г этот показатель вновь возрос до 2,7%.

Частота выявления anti-HCV в 2000 г составила 5,5%, а в 2001 г. - 2,7%. В 2002 г. этот показатель оказался равным 4,1%, в 2003 г. - 2,9% и в 2004 г. - 3,8% [15].

Отметим и то, что при обследовании доноров - жителей Нахчыванской Автономной Республики в 2001 г, частота выявления этих же маркеров составила

4% и 8%, соответственно [1, 11, 17].

В целом, сравнительный анализ частоты обнаружения маркеров гемотрансмиссивных инфекций среди доноров крови всех категорий свидетельствовал о сохранении довольно высокой инфицированности ВГВ и ВГС [16].

В связи с достаточно высокой общей инфицированностью доноров, представляло интерес сравнение частоты выявления инфекционных маркеров у первичных и повторных доноров. Так, обследование доноров крови в ЦКМ показало, что процент отвода от донорства по причине выявления инфекционных маркеров у первичных доноров был выше, чем у повторных почти в 24 раза и составлял 4,8% и 0,2%, соответственно.

Поскольку качество донорской крови в значительной степени определяется общим состоянием здоровья донора, для определения которого нет соответствующего общепринятого метода оценки, на сегодняшний день из рутинных методов этим требованием с оговорками может соответствовать тест на активность аланин-аминотрансферазы (АЛТ), используемый для оценки функционального состояния печени, в качестве суррогатного маркера наличия вирусных гепатитов.

Так, к примеру, среди повторно обследованных через 3-5 месяцев доноров крови, имеющих первично повышенную активность АЛТ, у 6,4% были выявлены специфические маркеры инфекций, т.е. в период первого обследования, очевидно, они находились в серонегативном периоде, и тест на АЛТ явился "единственным" барьерным маркером.

Поскольку еще одной группой с высоким риском инфицирования ВГВ и ВГС являются медицинские работники, мы осуществили обследование группы медицинских работников в НИИ акушерства и гинекологии и в НИИ ГиТ (78). Показано, что частота обнаружения anti-HCV составила 6,4%, а инфицированность ВГВ - 5,1%. По данным литературы, инфицированность ВГС среди медработников в Азербайджане в 2 раза выше, чем в таких мегаполисах, как Москва и Санкт-Петербург (3%). Анализ результатов показал также, что среди обследованной группы медработников превалирует инфицированность ВГС с наибольшей частотой они отмечается среди врачей-гематологов (15%), что втрое выше инфицированности этой категории медработников ВГВ(5%).

Высокая частота инфицированности ВГВ отмечалась среди медицинских сестер гинекологического отделения (16,7%). Среди работников службы крови anti-HCV встречались у 10%. Анализ результатов выявления anti-HCV и HBsAg среди медицинских работников также показал, что частота обнаружения данных маркеров возрастает с увеличением стажа работы. Так, например, из 78 обследованных во всех случаях позитивные по HBsAg и anti-HCV медицинские работники имели стаж работы свыше 10 лет [12].

Особенную обеспокоенность вызывает также и то, что при проведении процедур медицинский персонал может передать эти инфекции больным. Об этом свидетельствуют многочисленные сообщения, в которых указывается, что хирурги, инфицированные гепатитами, передают эти инфекции своим пациентам в среднем, до 4% случаев. В связи с этим, изучение распространенности этих инфекций среди хирургов, работающих в ЦКМ, представляет особый интерес. Результаты исследований, проведенных в 2006-2007 гг показали, что частота выявляемости этих маркеров продолжает увеличиваться в этой группе медработников. Так, если в 2006 году частота встречаемости составляла для HBsAg-1,02%, для anti-HCV-2,04%, то уже через год, т.е. в 2007 г изучаемые показатели возросли в 1,6 раз и составили для HBsAg -1,99%, а для anti-HCV - 3,1% [9].

Учитывая, что гематологические больные являются группой высокого риска заражения посттрансфузионными гепатитами (ПТГ), так как специфика их лечения включает массивную гемотрансфузионную терапию и применение гепатотоксичных препаратов (8,28), мы определили инфицированность ВГВ и ВГС среди различных категорий больных, получающих множественные гемотрансфузии, в Азербайджане. Результаты позволили установить, что частота встречаемости anti-HCV составляла среди больных гемофилией 71% (24/34), HBsAg - 5,9%, хроническим миелолейкозом - 13,3% и - 6,7%, острым лейкозом - 8,8% и - 3,3% [13].

Инфицированность ВГС среди больных талассемией была изучена нами в зависимости от трансфузионного стажа. Результаты показали, что уже через год от начала гемотрансфузионной терапии 8,3% больных были инфицированы. Переливание эритроцитосодержащих компонентов свыше 10 лет привело к 100% инфицированности больных этой категории. HBsAg был выявлен только у одного больного. Образцы крови больных, позитивные по результатам исследования с помощью иммуноферментного метода, были дополнительно исследованы методами молекулярной диагностики - определение РНК ВГС и ДНК ВГВ [13, 24, 30].

Таким образом, результаты наших исследований, подтвердили полученные ранее данные о том, что обе эти инфекции достаточно широко распространены в Азербайджане, а частота встречаемости маркера гепатита С превалирует во всех изученных группах: доноров, медицинских работников, реципиентов.

Широкое распространение инфекций, вызванных

ВГВ и ВГС, в обследованных контингентах определяет необходимость усиления проводимых в стационарах профилактических и противоэпидемических мероприятий, призванных предотвратить распространение в них указанных инфекций, включая обеспечение обязательного серологического обследования на инфицированность ВГВ и ВГС всех пациентов и, по возможности, проведение вакцинации против ГВ не только среди медицинского персонала, но и среди неинфицированных больных.

Все вышеизложенное позволило нам разработать алгоритм обследования доноров и реципиентов, позволяющий минимизировать частоту посттрансфузионных реакций и осложнений, обусловленных эритроцитарными антигенами и вирусными инфекциями. Этот алгоритм представлен в таблице 2.

ЛИТЕРАТУРА

- Ибрагимов З.Н., Тагизаде Р.И. Вирусные гепатиты в Нахчыванской Автономной Республике. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2007, N.2, с.96-97;
- Керимов А.А. Переливание крови - есть ли альтернатива? - Биомедицина (Баку), 2003, N.2, с.3-8;
- Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Таги-заде Р.К. О распространении трансфузионных вирусных гепатитов среди взрослого населения Азербайджана. - Экоэнергетика (Баку), 2005, N.2, с.56-58;
- Мамедов М.К., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э. О распространении инфекции, вызванной вирусом гепатита С в Азербайджане - Соврем. достижения азерб. медицины, 2007, N.4, с.56-60;
- Мамедов М.К., Кадырова А.А., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные инфекции - проблема современной медицины. - Соврем. достижения азерб. медицины, 2006, N.1, с.5-10;
- Таги-заде Р.К. Инфицированность гепатитами В и С среди больных получающих множественные трансфузии крови или находящихся на политрансфузионном режиме. - Азерб. Ж. онкологии, 2005, N.2, с.127-129;
- Таги-заде Р.К. Вирусологическая безопасность гемотрансфузий. - Биомедицина, 2005, N.4, с.48-49;
- Таги-заде Р.К. Значение слабых вариантов антигенов системы АВО в трансфузионной практике. - Биомедицина, 2006, N.1, с.38-40;
- Таги-заде Р.К. Маркеры вирусных гепатитов В и С среди профессиональных групп риска. - Мир вирусных гепатитов (Москва), 2006, N.3 с.15-17;
- Таги-заде Р.К. Распределение эритроцитарных антигенов системы АВО и Rhesus у азербайджанцев. - Биомедицина, 2007, N.2, с.21-23;
- Таги-заде Р.К., Ибрагимов З.Н. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов А, В и С и активность аминотрансфераз в сыворотке крови у детей и молодых жителей Нахчыванской Автономной Республики. - Биомедицина, 2003, N.2, с.23-26;
- Таги-заде Р.К., Асадова Р.А., Керимов А.А., Мамедов М.К. Превалентность антител к вирусу гепатита С среди медицинского персонала многопрофильного стационара и доноров крови. - Биомедицина, 2007, N.2, с.33-34;
- Таги-заде Р.К., Керимов А.А., Азимова А.А., Гасанов А.Р. Маркеры гемотрансмиссивных вирусных инфекций у гематологических больных в Азербайджане. - Вестник службы крови России (Москва), 2005, 3, с.24-26;
- Таги-заде Р.К., Керимов А.А., Новрузова Л.Я. и др. Частота групповых антигенов и противозэритроцитарных антител у больных гомозиготной ?-талассемией. - Проблемы гематологии (Москва), 2004, N.4, с.30-33;
- Таги-заде Р.К., Ибрагимов З.Н., Алиева Н.А. и др. Показатели распространения вирусных гепатитов В и С среди населения Баку и Нахчывана: подходы к аппроксимации результатов сероэпидемиологического обследования. - Экоэнергетика, 2006, N.1, с.54-55;
- Mamedov M., Dadasheva A., Kerimov A., Tagizade R. Features of spreading of viral hepatitis B and C in Azerbaijan. - In: Proc. 9-th Baku Int. Congress: Energy, ecology, ecomomy. Baku, 2007, p.316-318;
- Tagizade R., Ibrahimov Z., Kerimov A., Mamedova S. Seroogical markers of hepatitis B and C viruses among healthy blood donors and oncological patients in Nakhitchevan city. - In: Abst. 8-th Eur. Congress Int. Soc. Blood Transfusion. Istanb I, 2003, p.55. 18. Tagizadeh, Novruzova, Aliev A. et al. Post-transfusion hepatitis C among children with b-thalassemia. - Vox Sanguinis, 2004, v.87, N.3S, p.143.

SUMMARY**Prevention of posttransfusal complications caused erythrocyte's antigens and viral infections R.Tagi-zadeh**

The author investigated distribution erythrocyte's antigens of ABO, Rhesus, Cell and MNS systems among blood donors, medical staff and patients underwent multiply hemotransfusions and carried out approaches for preventions can be

caused with these antigens.

Besides it was determinate frequency of hepatitis B (HBV) and C (HCV) serologic markers detection among above mentioned groups of people and elaborated special algorithm for increasing of HBV and HCV-infections prevention effectivity.

Поступила 02.12.2007

Изучение наследственных заболеваний крови в популяции Западной зоны Азербайджана

Г.А.Акперова

Бакинский Государственный Университет, г.Баку

Во всем мире 7,6 миллиона детей ежегодно рождаются с серьезными генетическими пороками, которые в развивающихся странах являются второй по значимости причиной смертности в младенческом и детском возрасте и составляют при рождении от 25 до 60 случаев на 1000 человек [3]. Наиболее известными моногенными нарушениями, выявляемыми биохимическими методами и занимающими одно из ведущих мест в структуре детской заболеваемости и смертности, являются талассемия, дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД) и гемофилия.

В настоящее время около 5% населения мира являются носителями патологического гемоглобинового гена, вследствие чего среди ежегодно рождающихся 144 млн. детей 6,5% младенцев появляются на свет с гемоглобинопатиями [6]. β -талассемия, или большая талассемия, составляет более 90% всех типов талассемии и связана с экспрессией аномальных генов β -глобиновой цепи. На сегодня обнаружено примерно 300000 гомозигот по β -талассемии - эндемичного для популяций Средиземноморского бассейна, Ближнего Востока, Азии и Африки заболевания, ввиду глобальной миграции проникшего в США и северо-запад Европы и входящего в список обязательных скрининговых программ [6, 10, 11, 12]. Наибольшая частота распространения гемолитической анемии, возникающей вследствие наследуемого дефицита Г6ФД, характерна для стран Средиземноморья, некоторых стран Латинской Америки и Африки, что является основной причиной возникновения неонатальной желтухи в указанных популяциях [13, 20]. В СНГ болезнь встречается в Дагестане, Армении, Грузии, Узбекистане и, по некоторым данным, наиболее распространена в Азербайджане [4]. Согласно сведениям ВОЗ, в мире насчитывается около 100 млн. человек с недостаточностью Г6ФД, определение которого также включено

в список обязательных скрининговых программ в ряде стран [8, 9]. Сцепленное с полом нарушение процесса свертываемости крови - гемофилия, является наиболее часто встречающимся наследственным геморрагическим диатезом коагуляционного генеза с частотой распространения в разных странах от 6,6 до 18 на 100.000 жителей мужского пола. При этом 87-94% приходится на гемофилию А, остальные на гемофилию В и С [1].

Отмечая особую роль указанных заболеваний в инвалидизации детей, результатом чего является длительное и сложное лечение, требующее значительных экономических затрат, меры по их профилактике имеют первостепенное значение. К таким мерам относится популяционный скрининг, целью которого является предотвращение развития заболевания и выявление гетерозигот в определенных популяциях для оценки репродуктивного риска болезни у их потомства и уменьшения частоты рождения больных детей, что открывает необходимость медико-генетического консультирования семьи и пренатальной диагностики [18, 19].

Нами проведены популяционно-генетические исследования среди населения Западной зоны Азербайджана с целью идентификации лиц, отягощенных талассемией, гемолитической (энзимопенической) анемией и гемофилией, определения фенотипических частот и типов мутаций изучаемых заболеваний, что необходимо для дальнейшего проведения пренатальной диагностики в семьях высокого риска и составления регистра по данным патологиям.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. *Материал собран в экспедиционных условиях в селах и в районных центрах Казахского, Акстафинского и Таузского районов Муганской зоны в период с 2005 по 2007 гг. Для выявления больных с наследственной патологией крови использованы списки ВТЭК*

Таблица. Праймеры, использованные при молекулярном исследовании β-глобинового гена

№ Праймер	Нуклеотидная последовательность
15 ARMS constant	CAA TGT ATC ATG CCT CTT TGC ACC
16 and β	GAG TCA AGG CTG AGA GAT GCA GGA
30 Common	ACC TCA CCC TGT GGA GCC ACA
31 Common	CCC CTT CCT ATG ACA TGA ACT TAA
40 IVS-110 M (G-A)	CTG ATA GGC ACT GAC TCT CTC TGC CTA TTA
41 IVS-110 N	ACC AGC AGC CTA AGG GTG GGA AAA TAC ACC
49 IVS-2-1 M (G-A)	AAG AAA ACA TCA AGG GTC CCA TAG ACT GAT
77 IVS-2-1 N	AAG AAA ACA TCA AGG GTC CCA TAG ACT GAC

ЦРБ. В селах при подворовом обходе семей пробандов составлены родословные и путем генеалогического анализа дифференцированы случаи наследственных нарушений крови. В качестве материала для анализов использовали образцы крови, забор которой производили из пальца в микропробирки с антикоагулянтом (гепарин или натриевая соль этилендиаминтетраацетата). С помощью скрининг-программ выявлены случаи β-талассемии и недостаточности фермента Г6ФД среди учащихся 5-11-х классов [14]. В качестве экспресс-диагностики дефицита Г6ФД использован метод флюоресцирующих пятен Beutler E., основанный на флюоресценции NADP-H под воздействием УФ-лучей [2], проведенный на аппарате Hoefer MacroVue UV-25 фирмы Amersham Bioscience (USA). Для идентификации типа мутации β-талассемии на аппарате Thermal cycler Biocycler TC-S (HVD) фирмы Roche (USA) использован молекулярный метод высокотемпературной аллель-специфической амплификации, основанный по принципу метода полимеразной цепной реакции [7, 16]. При молекулярном исследовании β-глобинового гена использованы синтетические олигонуклеотидные праймеры, среди которых ДНК-зонды №№ 15, 16, 30 и 31 - контрольные, обеспечивающие необходимые условия амплификации (таблица).

Для уточнения клинического диагноза больных наследственными гемоглобинопатиями использованы метод электрофореза гемоглобина на ацетат-целлюлозных пленках, который важен при уточнении гетерозиготного носительства, и аналитический метод изоэлектрофокусирования гемоглобинов в полиакриламидно-амфолиновых пластинках с рН 3,5-9,5, проведенный на аппарате Multiphor II (USA) [15, 17]. Фенотипические частоты патологий определены по методике Ли Ч. [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Результатами медико-генетических исследований, проведенных в трех

центральных районах Западной зоны, среди наследственных болезней крови наибольшая частота распространения установлена для гемолитической анемии - 74,6% (47 больных). Кроме того, выявлены 12 лиц с диагнозом "гемофилия" с частотой 19,05% и четверо больных большой β-талассемией с частотой распространения 6,35% (рисунок). Фенотипические частоты установленных патологий в Казахском районе равны 0,0130%, 0,0030% и 0,0008%, в Акстафинском - 0,0172%, 0,0040% и 0,0013%, в Таузском - 0,0122%, 0,0034% и 0,0014%, соответственно.

В Казахском районе среди 16-ти детей, родившихся с диагнозом "гемолитическая болезнь", у девяти - 6-ти мальчиков и 3-х девочек, проведен анализ определения активности фермента Г6ФД. У пяти из шести мальчиков определен дефицит фермента Г6ФД

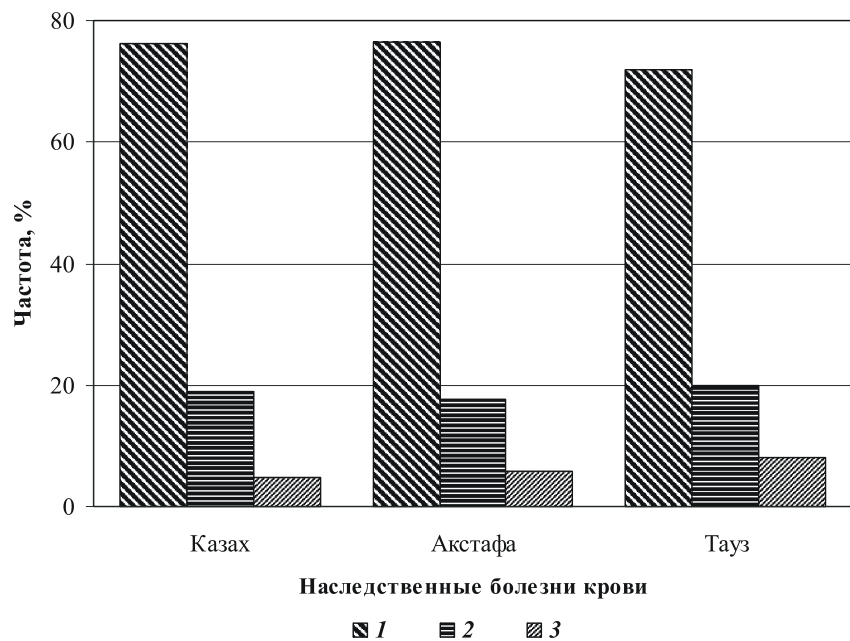


Рис. Наследственные болезни крови среди населения Западной зоны Азербайджана

1. Гемолитическая анемия; 2. Гемофилия; 3. Большая талассемия

с нулевой активностью. Обследованные девочки оказались гетерозиготами по данному заболеванию. Из 63 больных наследственными болезнями крови, зарегистрированных среди популяции Западной зоны, на данный район приходится четверо мальчиков - гемофиликов. У клинически соответствующего большой талассемии больного А.Л. установлен компаундный генотип с двумя различными мутациями: замена нуклеотида гуанин на нуклеотид аденин в 110 позиции первого интрона (IVS-1-110, G-A) и замена нуклеотида гуанин на аденин в первой позиции второго интрона бета-глобинового гена (IVS-2-1, G-A). Согласно спискам ВТЭК ЦРБ в Казахском районе зарегистрировано четверо мальчиков с гемофилией.

В Акстафинском районе из 13-ти младенцев с диагнозом "гемолитическая болезнь" у 5-ти мальчиков обнаружен полный и частичный дефицит фермента Г6ФД. Все больные оказались гемизиготами по недостаточности фермента, из них трое имели частичный дефицит Г6ФД с фенотипом Г6ФД "+", двое - нулевую активность фермента - Г6ФД "0". У одного мальчика в возрасте 2,5 лет выявлена большая талассемия и в ходе молекулярных исследований установлен гомозиготный генотип по одной мутации - замена нуклеотида гуанин на нуклеотид аденин в 110-й позиции малого - первого интрона β -глобинового гена - β^+ -IVS-1-110 (G-A)/ β^+ -IVS-1-110 (G-A). Трое мальчиков в данном районе являются больными гемофилией.

В Таузском районе из 18-ти новорожденных с диагнозом "гемолитическая болезнь" у 9-ти мальчиков и двух девочек взята капиллярная кровь для определения активности фермента Г6ФД. У восьми мальчиков, являющихся гемизиготами по недостаточности Г6ФД, установлен полный и частичный дефицит фермента: трое имели нулевую активность фермента - Г6ФД "0", пятеро - частичный дефицит фермента с фенотипом - Г6ФД "+". У разнополых детей, больных большой талассемией, идентифицирован тип мутации β -глобинового гена. Установлена гомозиготность пробанда П.Ш. шести лет с клиническим диагнозом "большая талассемия" по одной мутации - замена нуклеотида гуанин на нуклеотид аденин в 110-й позиции малого - первого интрона β -глобинового гена - с генотипом - β^+ -IVS-1-110 (G-A)/ β^+ -IVS-1-110 (G-A). У пробанда А.Л., девочки трех лет, диагностирован компаундный генотип: замена нуклеотида гуанин на нуклеотид аденин в 110-й позиции малого - первого интрона β -глобинового гена с генотипом - β^0 -IVS-2-1 (G-A) и замена нуклеотида гуанин на нуклеотид аденин в первой позиции большого второго интрона β -глобинового гена с генотипом - β^0 -IVS-2-1 (G-A); β^+ -IVS-1-110 (G-A)/ β^0 -IVS-2-1 (G-A). В Таузском районе зарегистрировано пятеро мальчиков с диагнозом гемофилия.

В ходе выполненных исследований в Западной зоне республики идентифицированы 2 типа мутаций β -глобинового гена - β^+ -IVS-1-110 (G-A) и β^0 -IVS-2-1 (G-A), результатом которых является нарушение этапа сплайсинга процесса биосинтеза. В отличие от β^+ -фенотипа, при β^0 -фенотипе экспрессия β -глобинового

гена полностью нарушается. Установлено, что в исследуемом регионе 75% мутированных β -глобиновых генов приходится на долю β^+ -IVS-1-110 (G-A) и 25% - на долю β^0 -IVS-2-1 (G-A).

Таким образом, изучение природы наследования пан-этнических моногенных болезней крови, точное определение нозологического диагноза, идентификация типов мутаций информативно для исследования структуры общего генофонда, генного полиморфизма отдельных популяций, а также необходимо для составления единого регистра наследственных заболеваний и проведения квалифицированного медико-генетического консультирования. Подобные мероприятия, в конечном итоге, позволят в будущем снизить груз патологической отягощенности популяций и предотвратить рождение детей с наследственными патологиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альпидовский В.К. Курс гематологии кафедры госпитальной терапии: Учебное пособие. М.: РУДН, 2002. Режим доступа: http://med.pfu.edu.ru/_new/russian/win/library/gematologia/nasl.htm; 2. Бойтлер Э. Нарушения метаболизма эритроцитов и гемолитическая анемия: Пер. с англ. М.: Медицина, 1981, 256 с.; 3. Борьба с генетическими заболеваниями. Доклад Секретариата. EB 116/3, пункт 4.1; 21.04.2005 г. www.who.int/qb/ebwha/pdf_files/EB116/B116_3-ru.pdf; 4. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2006, 480 с.; 5. Ли Ч. Введение в популяционную генетику. М.: Мир, 1978, 546 с.; 6. Талассемия и другие гемоглобинопатии. Доклад Секретариата. Всемирная Организация Здравоохранения, Женева. EB 118/5, пункт 5.2; 4.05.2006 г. Режим доступа: www.who.int/qb/ebwha/pdf_files/EB118/B118_5-ru.pdf; 7. Шостакович-Корецкая Л.Р., Маврутенков В.В., Братусь Е.В. и др. Полимерно-цепная реакция: принципы и практические рекомендации по использованию в клинической практике врача (руководство для врачей). Днепропетровск: МЗ Украины, 2002. 26 с.; 8. Al-Gazali L., Hamamy H., Al-Arrayad Sh. Genetic disorders in the Arab world. http://www.livejournal.com/go.bmljournal=ru_islam&itemid=284290; 9. Beutler E. G-6-PD: Population genetics and clinical manifestations // Blood Reviews, 1996, 10: 45-52; 10. Cao A. A world-wide evaluation of one on going research and future directions toward preventing thalassaemia and sickle cell disease / 2nd International Thalassaemia Summer school. 01-05 April 2002, Kurenia/North Cyprus, p.7-8; 11. El-Beshlawy A., Kaddah N., Moustafa A. et al. Screening for β -thalassaemia carriers in Egypt: significance of the osmotic fragility test // Eastern Mediterranean Health Journal, 2007, Vol. 13, No. 4, p. 780-786; 12. Leung T.N., Lau T.K., Chung T.Kh. Thalassaemia screening in pregnancy // Current opinion in obstetrics & gynecology, 2005, 17(2): 129-34; 13. Medina M. D., Vaca G., Lopez-Guido B. et al. Molecular Genetics of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Mexico // Blood Cells, Molecules, and Diseases, 1997, 23(5) Mar 15: 88-94; 14. Modell B. The ethics of prenatal diagnosis and genetic counseling. // World Health Forum, 1990, 11, p. 179; 15. Morengo-Rowe A.J. Rapid electroforesis on cellulose acetate. // J. Clin. Pathology, 1965, 18, p. 790; 16. Saiki R. K., Scharf S., Faloona F. et al. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. // Science, 1985, 230, p. 1350; 17. Rasulov E. Express-methods of hemoglobinopathy diagnosis in newborns. // Journal of molecular genetics, microbiology, virology, 1990, 1, p. 27; 18. Wald N.J. The definition of screening // J. Med. Screen., 2001; 8: 1-1; 19. Wilford B.S., Thomson E.J. Models of public health genetics policy development. In Houry M.J., Burke W., Thomson E.J., eds. Genetics and public health in the 21st century: using genetic information to improve health and prevent disease. New York: Oxford University Press, 2000, p. 61-82; 20. Yoshida A., Lin M. Regulation of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase activity in Red Blood Cells from hemolytic and nonhemolytic variant subject // Blood, 1973, v. 41, p. 877-891.

SUMMARY

Studying of hereditary diseases of blood in Western region's population of Azerbaijan G.Akperova

Population-genetic researches among the population of the Western regions of Azerbaijan with purpose of identification of the persons burdened thalassaemia, haemolytic anaemia and haemophilia, definitions of phenotypic frequencies and types of mutations of investigated diseases and the further carrying out prenatal diagnostics in families of high risk and drawing up of the register on the

given pathologies are carried out. Phenotypic frequencies of the revealed pathologies are calculated. At children with the diagnosis haemolytic anaemia full and partial deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase is revealed. With usage of a molecular method of polymerase chain reaction the types of mutations β -thalassaemia in the inspected regions are identified. It is established, that in researched region of 75% mutation of β -globin genes falls at share β -IVS-1-110 (G-A) and 25% - on share β ⁰-IVS-2-1 (G-A).

Поступила 07.09.2007

Сравнительное исследование биохимических показателей крови и лимфы при острой ишемии миокарда

Г.Ш.Гараев

Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку

Установлено, что при патологических состояниях, развивающихся на почве эндо- или экзогенных интоксикаций, нарушается дренажная функция лимфатической системы, что приводит к осложненному течению патологических процессов [1, 2, 5, 6, 7]. Исходя из этих соображений, ряд исследователей предлагают методы, направленные на управление лимфатического дренажа при патологии [3, 4, 8]. Потому необходимы знания о происходящих биохимических сдвигах не только в крови, но и в лимфе. Целью настоящего исследования явилось изучение в сравнительном аспекте некоторых показателей углеводного, липидного обмена, а также активности ферментов крови и лимфы в динамике развития острого инфаркта миокарда.

Эксперименты поставлены на 15 беспородных собаках обоего пола, массой 12-20 кг. Модель ОИМ воспроизводили путем перевязки передней межжелудочковой артерии после отхождения диагональных ветвей под наркозом (этаминал натрия, 40 мг/кг). Лимфу получали путем катетеризации грудного лимфатического протока, кровь для исследования брали из бедренной артерии. Содержание лактата, глюкозы, общих липидов, триглицеридов, липопротеидов, общего холестерина, а также активность креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови и лимфе определяли спектрофотометрически на анализаторе "Лабсистем 900" с использованием приложенных наборов и наборов фирмы

Таблица 1. Изменение содержания лактата и глюкозы в крови и лимфе в динамике развития ОИМ (M±m, n=15)

Изучаемый показатель	Исходный фон	Сроки исследования через						
		15 мин	30 мин	60 мин	120 мин	3 часа	24 часа	72 часа
Лактат ммол/л	1.9±0.3	2.24±0.21 <0.05	2.99±0.18 <0.01	3.3±0.17 <0.01	4.1±0.19 <0.001	4.6±0.11 <0.001	3.8±0.2 <0.001	2.4±0.05 <0.01
	1.42±0.01	2.95±0.04 <0.001	3.98±0.11 <0.001	4.5±0.05 <0.001	4.56±0.04 <0.001	4.7±0.23 <0.001	3.7±0.4 <0.001	2.9±0.31 <0.001
Глюкоза г %	93.5±2.8	123.4±3.1 <0.05	137.4±4.7 <0.01	143.9±6.3 <0.01	161.2±8.1 <0.001	169.2±3.3 <0.001	171.1±1.8 <0.001	166.4±1.2 <0.001
	96.4±7.2	206.0±5.4 <0.001	218.3±3.6 <0.001	231.5±1.3 <0.001	235.6±4.7 <0.001	248.9±5.1 <0.001	212±5.1 <0.001	147.5±4.2 <0.001

Примечание: числитель – кровь, знаменатель – лимфа

Таблица 2. Изменения некоторых показателей липидного обмена в крови и лимфе в динамике развития ОИМ (M±m, n=16)

Исследуемый показатель	Исходный фон	Сроки исследования после моделирования через				
		30 мин	120 мин	3 часа	24 часа	72 часа
Общие липиды г/л	6.8±0.34	7.11±0.53 -	7.6±0.48 -	5.38±0.3 <0.02	5.56±0.21 <0.02	6.06±0.45 -
	5.3±0.28	5.58±0.54 -	6.36±0.27 <0.05	4.14±0.22 <0.02	4.4±0.29 -	5.26±0.26 -
Триглицериды Мкмол/л	0.72±0.04	0.83±0.06 -	0.94±0.05 <0.01	1.45±0.09 <0.001	1.08±0.06 <0.01	1.06±0.1 <0.02
	1.29±0.08	1.6±0.14 -	1.71±0.08 <0.01	2.28±0.17 <0.001	1.89±0.08 <0.001	1.57±0.09 <0.05
В-липопротеиды г/л	18.6±0.75	20.4±1.12 -	21.6±1.72 -	27.6±2.5 <0.02	24.2±2.15 <0.05	24.4±1.6 <0.02
	26.2±1.85	33.8±1.69 <0.02	29.4±2.38 -	43.3±2.32 <0.001	33.8±3.92 -	40.4±5.07 <0.05
Холестерин ммоль/л	5.33±0.27	4.79±0.22 -	4.43±0.18 <0.05	4.75±0.25 <0.01	5.13±0.27 -	5.49±0.27 -
	3.26±0.26	2.97±0.17 -	2.73±0.17 -	2.83±0.14 -	3.05±0.08 -	5.51±0.21 -

"Хемапол" (Словакия).

Проведенные исследования показали (табл.1), что уже через 15 мин после окклюзии коронарной артерии в периферической крови наблюдалась тенденция к увеличению содержания молочной кислоты. Эти изменения прогрессировали в динамике и были максимально выражены через 3 часа от начала эксперимента, когда концентрация лактата составляла 4,6±0,19 ммоль/л. Накопление лактата в лимфе было выражено в большей степени практически на всех этапах исследования и было максимальным через 3 часа после окклюзии коронарной артерии, когда его концентрация составляла 4,7±0,23 ммоль/л. При изу-

чении динамики изменения содержания глюкозы было установлено, что лимфе этот показатель возрастает в гораздо большей степени, чем в крови. Так, в лимфе в течение эксперимента концентрация глюкозы увеличивалась в среднем в 2,5 раза, тогда в крови этот показатель не превышал исходную величину более, чем в 1,5 раза. Максимальное увеличение концентрации глюкозы в лимфе наблюдалось через 3 часа после окклюзии коронарной артерии (248,9±5,1 ммоль/л), а в крови через 24 часа от начала эксперимента (171,1±1,8 ммоль/л).

Показатели липидного обмена в лимфе и крови (табл.2) интактных животных существенно не отлича-

Таблица 3. Изменения некоторых ферментов в крови и лимфе в динамике развития ОИМ (M±m, n=15, p<0.001)

Исследуемый показатель	Исходный фон	Сроки исследования после моделирования через				
		30 мин	120 мин	3 часа	1 сутки	3 сутки
ЛДГ ед/д	151.1±6.7	158.4±2.7	224.6±1.9	520±4.1	720±5.2	718±2.2
	131.5±4.5	184.5±5.3	480.8±2.9	640±4.6	976±5.9	720±4.7
КФК ед/л	226.5±2.5	239.6±3.2	343.5±2.3	610.7±2.9	987.0±3.2	926.5±3.9
	158.8±5.4	170.5±4.1	520.7±5.4	817±3.9	1035±8.3	930±7.2
АСТ ед/л	18.6±2.2	* 23.6±164	36.4±2.8	45.8±4.4	49.3±3.8	42.1±1.8
	15.2±1.8	* 25.3±1.9	38.5±3.1	48.3±1.7	54.7±5.2	44.4±1.2
АЛТ ед/л	21.4±2.6	* 24.3±2.7	31.2±1.9	39.4±3.2	48.4±3.7	36.6±2.9
	27.5±1.02	* 36.8±2.3	48.3±3.2	53.2±4.1	58.6±2.4	46.5±4.3

лись по качественному составу, но в количественном отношении наблюдались определенные различия. Так, содержание триглицеридов и β -липопротеидов в лимфе - было большим, чем в крови, а уровень холестерина напротив, меньшим. На фоне ОИМ в крови и лимфе наблюдались существенные изменения показателей липидного обмена, которые носили однонаправленный характер. Уровень триглицеридов нарастал в течение первых суток после окклюзии коронарной артерии и превышал исходные показатели как в крови, так и в лимфе примерно на 50%, а содержание β -липопротеидов - на 30%. Концентрация холестерина в течение первых суток от начала эксперимента несколько снижалась, но уже через 24 часа после перевязки коронарной артерии наблюдалась тенденция к ее нормализации.

Результаты исследования активности некоторых ферментов показали (табл.3), что у интактных животных активность ЛДГ, КФК, АЛТ в крови выше, чем в лимфе грудного протока, а активность АСТ в лимфе, напротив, превышает таковую в крови. При моделировании ОИМ в лимфе наблюдалось значительное повышение активности изученных ферментов, тогда как в крови эти изменения были выражены в значительно меньшей степени и в более поздние сроки после окклюзии коронарной артерии. Так, активность ЛДГ уже на 30 мин от начала эксперимента была повышена на 110% по сравнению с исходным фоном, через 120 мин превышала его в 3,5 раза, а спустя сутки - в 7 раз. Содержание АСТ и АЛТ в лимфе нарастало в большей степени, чем в крови. Уровень КФК в лимфе повышался уже через 30 мин после окклюзии коронарной артерии, а максимальные сдвиги концентрации этого фермента наблюдались через 24 часа от начала эксперимента.

Представленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что высвобождающиеся в остром периоде инфаркта миокарда ферменты, очевидно, резорбируются вначале в лимфатическую сеть, а затем далее через грудной проток попадают в общий круг кровообращения. Это обстоятельство определяет тот факт, что ферментный спектр лимфы более точно и в более ранние сроки ОИМ отражает степень и

глубину тканевого повреждения, чем состав периферической крови.

Таким образом, проведенные исследования показали, что при ОИМ в лимфатической системе наблюдаются наиболее ранние и выраженные изменения биохимических показателей, что имеет важное значение для управления лимфадренажом. Кроме того, это обстоятельство подчеркивает важную роль лимфатической системы в резорбции и транспорте продуктов метаболизма и ферментов из ишемизированного миокарда и указывает на определенную лимфогенную обусловленность из уровня в крови при ОИМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гараев Г.Ш., Мамедов Я.Д., Мамедов Ш.А. и др. - Клиническая лимфология. Тез. докл., Москва - Подольск, 1985, с.26-27;
2. Левин Ю.М. Практическая лимфология. Баку, 1982, 302 с.;
3. Левин Ю.М. Основы лечебной лимфологии. М, 1986, 288 с.;
4. Мамедов Я.Д., Гараев Г.Ш., Мирзабекова Ф.И. Азмеджурнал, 1985, N.2, с.3-8;
5. Мамедов Я.Д. Свертываемость крови и лимфы, ее коррекция при венозном тромбозе, Баку, 1985, 232 с.;
6. Мирзабекова Ф.И. Автореф. канд...дисс. Баку, 1986, 16 с.;
7. Панченков Р.Т., Выаенков Ю.Е., Ярема И.В., Уртаев Б.М. Лимфосорбция. - М., 1982, 240 с.;
8. Панченков Р.Т., Ярема И.В., Сильманович Н.Н. Лимфостимуляция. - М., 1986, 240 с.

SUMMARY

The comparative study of blood and lymph biochemical values in acute myocardial infarction
Q.Qarayev

The levels of lactate, glucose, total lipids, triglycerides, β -lipoproteins, total cholesterol, KPK, LDG, AST, ALT in blood and lymph were studied in comparative aspect in the dynamics of acute myocardial infarction (AMI) development. It was stated that most early and marked changes of biochemical values during AMI were observed in lymphatic system this playing an important role in managing the lymphatic drainage. Besides, this fact should evidence of the likely role of lymphatic system in resorption and transport of the metabolic products and enzymes from the ischemic myocardium and point on a certain lymphogenic dependence of their blood levels in AMI.

Поступила 11.10.2007

Исследование препаратов некоторых видов растений на выявление гипогликемического действия

Р.Э.Джафарова

Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку

В комплексной терапии сахарного диабета (СД) лекарственные растения в сборах или самостоятельно издавна применяются как в традиционной, так и нетрадиционной медицине [2, 3, 4]. Дальнейшие исследования подтвердили способность некоторых растений оказывать значительный гипогликемический эффект [5, 9, 12, 14, 16]. Наши исследования позволили выявить в флоре Азербайджана ряд растений по данным народной медицины и содержанию биологически активных веществ, предположительно могущих оказывать сахароснижающее действие [7]. Учитывая распространенность и запасы сырья в республике, нами для фармакологических исследований на гипогликемический эффект было отобрано 30 видов растений [8]. Целью этих исследований было выявление, степень выраженности и динамика развития гипогликемического эффекта данных растений. Первые сообщения по полученным результатам опубликованы в наших предыдущих работах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. *Материалом для исследований являлось растительное сырье различных частей растений, заготовленных согласно требованиям ГФ XI, в Кедабекском, Хачмасском, Апшеронском районах. Исследованию подвергались препараты растений - водные и спиртовые извлечения из растительного сырья в соотношении 1:10. Препараты вводились подопытным животным перорально в дозах 2мл/кг. В качестве подопытных животных использовались кролики рода "шиншилла" весом 3,0-3,5 кг, находящиеся на голодной диете за сутки до начала и в течение всего эксперимента. Эксперименты ставились на сериях по 5 животных в каждой. Анализ крови проводили экспресс-методом при помощи индикаторной бумаги ИМЕ-DC через 30 минут, 1 час, 1,5 часов, 2 часа, 2,5 часов, 3 часа, 4 часа, 24 часа*

после введения препарата. Статистическую обработку полученных результатов проводили параметрическим методом выявления достоверности по коэффициенту Фишера-Стьюдента и определением непараметрических критериев различий U для критерия Вилкоксона-Манна-Уитни [1, 6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Исследование 10% водного и спиртового извлечений из листьев крапивы двудомной - Крапива двудомная - *Urtica dioica*. L. Сем. крапивные - *Urticaceae* [13].

В листьях крапивы содержится комплекс витаминов К,С, каротиноиды (β -каротин, ксантофилл, виолаксантин и др.), рибофлавин, пантатеновая кислота, гликозид-уртицин, дубильные вещества, хлорофилл, ситостерин, соли железа, воск. Применяют в качестве кровоостанавливающего средства при маточных, легочных, кишечных кровотечениях. Препараты крапивы эффективны при атеросклерозе, железодефицитной анемии, холециститах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Местно применяют в виде примочек при трофических язвах, себорейных дерматитах, экземе, при ожогах и ранах. Листья крапивы включены в состав витаминных, желудочных, кровоостанавливающих, сахароснижающих сборов [10, 11, 15].

Гареновые препараты листьев крапивы двудомной подвергались нами фармакологическим исследованиям для выявления гипогликемического действия. Результаты представлены в таблице 1. Динамика процесса на фоне применения препаратов представлена на рисунке 1. Результаты определений изменения сахара в крови подопытных животных через 30 минут, 1 час, 1,5 часа, 2 часа, 2,5 часа, 3 часа, 4 часа, 24 часа в процентах от-

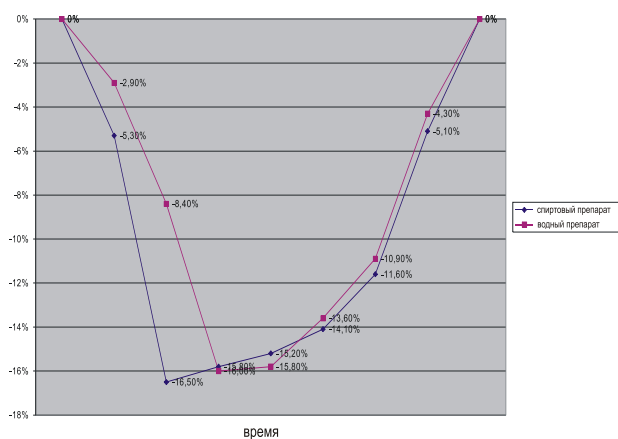


Рис. 1. Динамика изменения сахара в крови на фоне препаратов листьев крапивы двудомной

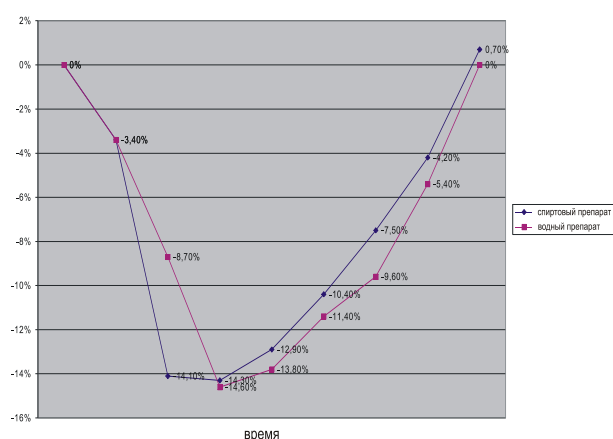


Рисунок 2. Динамика изменения сахара в крови на фоне препаратов листьев грецкого ореха

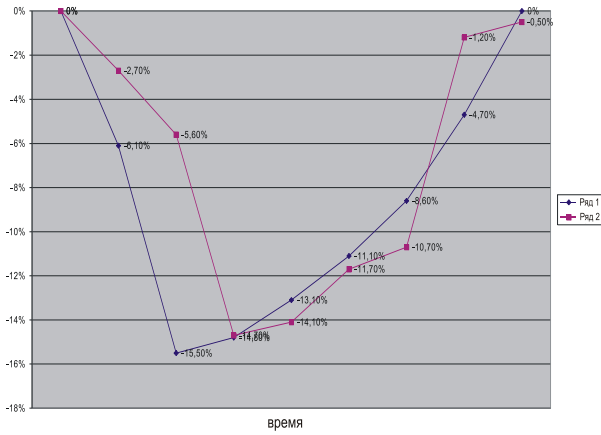


Рис. 3. Динамика изменения сахара в крови на фоне препаратов корней лопуха большого

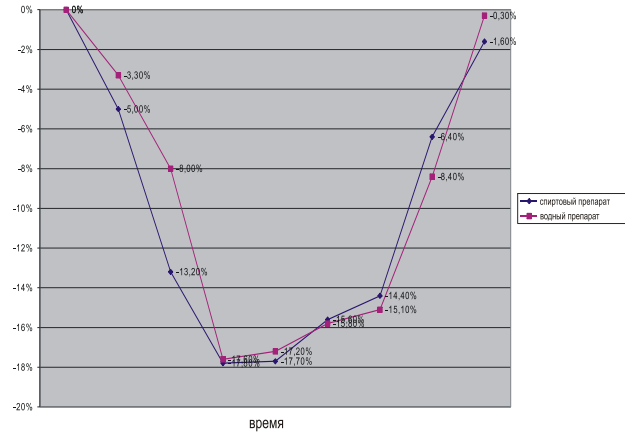


Рис. 4. Динамика изменения сахара в крови на фоне препаратов листьев шелковицы белой

носителем интакта, соответственно для спиртовых и водных извлечений имели следующие значения: 5,3% и 2,9%, 16,5% и 8,4%, 15,8% и 16,0%, 15,2% и 15,8%, 14,1% и 13,6%, 11,6% и 10,9%, 5,1% и 4,3%, 0% и 0,7%. Как видно из полученных результатов, в наших экспериментах спиртовые и водные извлечения из листьев крапивы двудомной оказывали явно выраженный гипогликемический эффект, причем спиртовый препарат листьев крапивы снижал сахар более эффективно. Максимальное снижение сахара для спиртового препарата приходится на 1 час после введения, а водного - 1,5 часа. Пониженный уровень сахара в обоих случаях держался до конца 3-го часа, а затем, в силу действия компенсаторных механизмов организма сахар начал подниматься и к концу 4-го часа отличия от нормы имели минимальные значения. Суточные изменения сахара в крови животных оказались в пределах физиологических норм.

Исследование 10% водного и спиртового извлечений из листьев ореха грецкого - Орех грецкий - *Regia L.* Сем. ореховые - Juglandaceae [13].

В листьях ореха содержатся дубильные вещества, флавоноиды и др биологически активные вещества. Входит и в состав гипогликемических растительных сборов [3, 14].

В наших экспериментах мы оценивали сахароснижающее действие спиртовых и водных извлечений из листьев грецкого ореха. Результаты представлены в таблице 1. Динамика процесса на фоне применения препаратов представлена на рисунке 2. Результаты определений изменения сахара в крови подопытных животных через 30 минут, 1 час, 1,5 часа, 2 часа, 2,5 часа, 3 часа, 4 часа, 24 часа в процентах относительно интакта, соответственно для спиртовых и водных извлечений имели следующие значения: 3,4% и 3,4%, 14,1% и 8,7%, 14,3% и 14,6%, 12,95 и 13,8%, 10,4% и 11,4%, 7,5% и 9,6%, 4,2% и 5,4%, 0,7% и 0%. Анализ полученных результатов показывает, что в условиях эксперимента галеновые препараты листьев изучаемого растения, оказывают выраженный гипогликемический эффект.

Водный препарат листьев ореха более эффективно снижает сахар. Максимальное снижение сахара для спиртового и водного препаратов приходится на 1,5 часа после введения, затем содержание сахара в крови начинает медленно подниматься и к концу 4-го часа приближаться к норме. Суточные изменения содержания сахара в крови животных в рамках физиологических норм.

Исследование 10% водного и спиртового извлечений из корней лопуха Большого [13] - Лопух большой - *Arctium lapp L.* Сем. Сложноцветные Compositae.

В корнях лопуха большого содержится слизи, эфирное масло, жирное масло, состоящее из пальмитиновой и стеариновой кислот, ситостерин, сигмостерин, инулин, дубильные вещества, минеральные соли, витамин С и др. Применяют внутрь как мочегонное, желчегонное, потогонное средство, при подагре. Наружно применяют при себорее, угрях, экземе, фурункулезе, для укрепления волос. В эксперименте на животных стимулирует образование протеолитических ферментов поджелудочной железы, улучшает минеральный обмен, увеличивает отложение гликогена в печени и увеличивает образование инсулина [15].

Для выявления эффективности гипогликемического действия у галеновых препаратов корней лопуха большого, нами были проведены ряд экспериментов на различных подопытных животных. Наиболее достоверными оказались данные, полученные в экспериментах на кроликах рода "шиншилла". Результаты представлены в таблице 1. Динамика процесса на фоне применения препаратов представлена на рисунке 3. Результаты определений изменения сахара в крови подопытных животных через 30 минут, 1 час, 1,5 часа, 2 часа, 2,5 часа, 3 часа, 4 часа, 24 часа в процентах относительно интакта, соответственно для спиртовых и водных извлечений имели следующие значения: 6,1% и 2,7%, 15,5% и 5,6%, 14,8% и 14,7%, 13,1% и 14,1%, 11,1% и 11,7%, 8,6% и 10,7%, 4,7% и 1,2%, 0% и 0,5%. Анализ полученных результатов выявляет, что в условиях эксперимента, водные и спиртовые извлечения из корней изу-

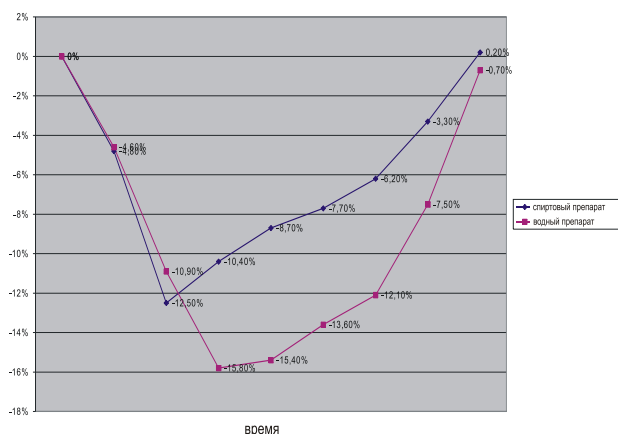


Рис. 5. Динамика изменения сахара в крови на фоне препаратов из соплодий ольхи серой

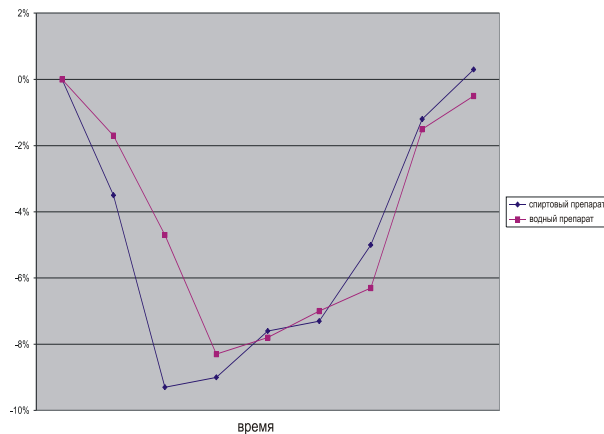


Рис. 6. Динамика изменения сахара в крови на фоне препаратов травы горца птичьего

чаемого растения, оказывали выраженный гипогликемический эффект, при этом спиртовой препарат корней лопуха действовал более эффективно, снижая сахар в крови, начиная уже с 30 минут после введения. Показатели максимального снижения сахара для спиртового и водного препаратов практически одинаковы и приходятся на 1,5 часа после введения препарата. Суточные изменения сахара в крови определялись в пределах физиологических норм.

Исследование 10% водного и спиртового извлечений из листьев шелковицы белой - Шелковица белая - *Morus alba*, Сем. тутовые - *Moraceae* [13].

Химический состав листьев шелковицы малоизучен, из биологически активных веществ обнаружены флавоноиды. В традиционной медицине листья шелковицы используют при легких формах диабета [15].

Для определения уровня эффективности и сравнительной характеристики гипогликемического действия водных и спиртовых извлечений препаратов листьев шелковицы белой, препараты вводились различным подопытным животным, затем через определенные интервалы времени определяли сахар в крови. Наиболее достоверными оказались данные, полученные в экспериментах на кроликах рода "шиншилла". Результаты представлены в таблице 1. Динамика процесса на фоне применения препаратов представлена на рисунке 4. Результаты определений изменения сахара в крови подопытных животных через 30 минут, 1 час, 1,5 часа, 2 часа, 2,5 часа, 3 часа, 4 часа, 24 часа в процентах относительно интакта, соответственно для спиртовых и водных извлечений имели следующие значения: 5,0% и 3,3%, 13,2% и 8,0%, 17,8% и 17,6%, 17,7% и 17,2%, 5,6% и 15,8%, 14,4% и 15,1%, 6,4% и 8,4%, 1,6% и 0,3%. Из полученных результатов видно, что в условиях эксперимента, водные и спиртовые извлечения из листьев шелковицы белой значительно снижали сахар в крови животных. Как наглядно видно из рисунка 4, действие препарата начинается уже через 30 минут после введения, достигает максимального значения (17,8% от интакта при $P < 0,001$) через 1,5 часа, затем содержание са-

хара в крови животных начинает медленными темпами повышаться и к концу 3-го часа составляет 14,4% от интакта при $P < 0,001$. К концу 4-го часа содержание сахара достигает уровня 6,4% от интакта при $P < 0,001$. Уровень максимального снижения сахара для водного препарата соответствует периоду 1,5 часа после введения препарата и равен 17,6% от интакта при $P < 0,001$, а к концу 4-го часа - 8,4% от интакта при $P < 0,01$. Как видно, максимальные значения действия препаратов практически одинаковы, но действие водных извлечений более продолжительно. Суточные изменения содержания сахара в крови в пределах физиологических норм.

Исследование 10% водного и спиртового извлечений из соплодий ольхи серой - Ольха серая - *Alnus incana* L., Сем. березовые - *Betulaceae* [13].

Соплодия ольхи (ольховые шишки) содержат дубильные вещества пирагалловой группы (галлотанин - до 3%, галловая кислота - до 4%), флавоноиды, гликозиды, органические кислоты, алколоиды и др. Применяют как противовоспалительное, десенсибилизирующее, кровоостанавливающее средство. Галеновые препараты эффективны при энтеритах, диспепсии, энтероколитах, дизентерии, хроническом колите, ревматическом полиартрите, кровоточивости десен. Входит в состав некоторых гипогликемических сборов [10, 11, 15].

Результаты, полученные в экспериментах по выявлению сахароснижающего действия препаратов, проводимых на кроликах после введения им спиртовых и водных извлечений из соплодий ольхи серой, представлены в таблице 1. Динамика процесса на фоне применения препаратов представлена на рисунке 5. Результаты определений изменения сахара в крови подопытных животных через 30 минут, 1 час, 1,5 часа, 2 часа, 2,5 часа, 3 часа, 4 часа, 24 часа в процентах относительно интакта, соответственно для спиртовых и водных извлечений имели следующие значения: 4,8% и 4,6%, 12,5% и 10,9%, 10,4% и 15,8%, 8,7% и 15,4%, 7,7% и 13,6%, 6,2% и 12,1%, 3,3% и 7,5%, 0,2% и 0,7%. Как видно из

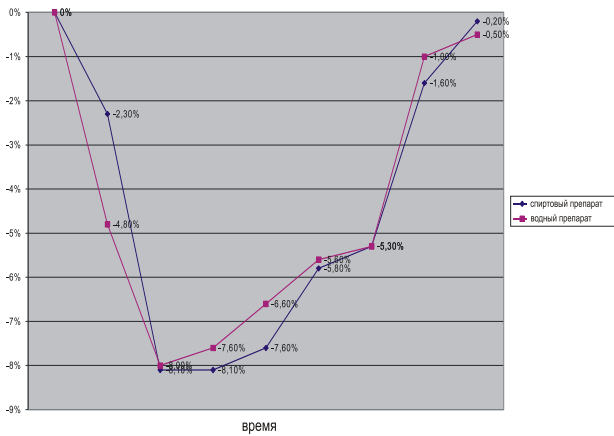


Рис. 7. Динамика изменения сахара в крови на фоне препаратов листьев лавра благородного

полученных результатов, галеновые препараты изучаемого растения снижают сахар в крови животных, причем, водный препарат соплодий ольхи действует более эффективно и более продолжительно снижает сахар. Максимальное снижение сахара для спиртового препарата приходится на 1 час после введения, а водного - 1,5 часа. Суточные изменения в пределах физиологических норм.

Исследование 10% водного и спиртового извлечений из травы горца птичьего Горец птичий (спорыш) - *Polygonum aviculare* L., Сем. гречишные - Polygonaceae [13].

В траве спорыша содержится флавоноиды, в том числе, флавогликозид авикулярин, дубильные вещества, витамины С и К, каротиноиды, соединения кремневой кислоты. Применяют в качестве мочегонного, вяжущего, противовоспалительного, антимикробного, кровоостанавливающего средства. Настой и настойки растения эффективны при мочекаменной болезни, туберкулезе, атонии матки, желудочно-кишечных заболеваниях и при заболеваниях, связанных с повышенной проницаемостью стенок сосудов. При функциональной недостаточности печени, задержке в организме токсичных продуктов обмена веществ, препараты спорыша применяют как средство, обладающее антитоксическими свойствами [15].

Результаты экспериментов по выявлению гипогликемического действия препаратов травы спорыша представлены в таблице 1. Динамика процесса на фоне применения препаратов представлена на рисунке 6. Результаты опреде-

лений изменения сахара в крови подопытных животных через 30 минут, 1 час, 1,5 часа, 2 часа, 2,5 часа, 3 часа, 4 часа, 24 часа в процентах относительно интакта, соответственно для спиртовых и водных извлечений имели следующие значения: 3,5% и 1,7%, 9,3% и 4,7%, 9,0% и 8,3%, 7,6% и 7,8%, 7,3% и 7,0%, 5,0% и 6,3%, 1,2% и 1,5%, 0,3% и 0,5%. Из полученных результатов видно, что в наших экспериментах спиртовые и водные извлечения из травы спорыша снижают сахар в крови подопытных кроликов. Спиртовой препарат травы спорыша снижает сахар в крови животных более эффективно, чем водный препарат. Максимальное снижение сахара для спиртового препарата приходится на 1 час после введения, а водного - 1,5 часа. Суточные изменения содержания сахара в крови находятся в пределах физиологических норм.

Исследование 10% водного и спиртового извлечений из листьев лавра благородного Лавр благородный - *Laurus nobilis* L., Сем. лавровые - Lauraceae [13].

Лавровые листья богаты эфирными маслами, флавоноидами. В медицинской практике применяется в составе различных растительных сборов для снижения сахара в крови при легких формах СД [15].

Для определения степени эффективности сахароснижающего действия препаратов лавра благородного мы проводили ряд экспериментов результаты, которых представлены в таблице 1. Динамика процесса на фоне применения препаратов представлена на рисунке 7. Результаты определений изменения сахара в крови подопытных животных через 30 минут, 1 час, 1,5 часа, 2 часа, 2,5 часа, 3 часа, 4 часа, 24 часа в процентах относительно интакта, соответственно для спиртовых и водных извлечений имели следующие значения: 2,3% и 4,8%, 8,1% и 8,0%, 8,1% и 7,6%, 7,6% и 6,6%, 5,8% и 5,6%, 5,3% и 5,3%, 1,6% и 1,0%, 0,2% и 0,5%. Как вид-

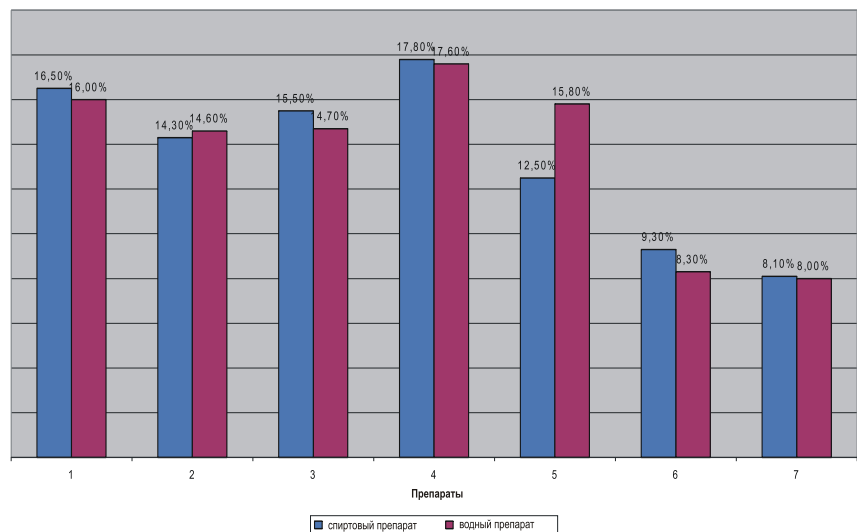


Рис. 8. Максимальные значения гипогликемического действия препаратов растений в% относительно интакта

- 1 - препараты листьев крапивы двудомной; 2 - препараты листьев ореха грецкого;
- 3 - препараты корней лопуха большого; 4 - препараты листьев шелковицы белой;
- 5 - препараты соплодий ольхи серой; 6 - препараты травы спорыша;
- 7 - препараты листьев лавра благородного

Таблица. Динамика изменения сахара в крови у интактных животных на фоне введения растительных препаратов

Название препарата	Интактное положение Мг/дл	Динамика изменения содержания сахара в крови на фоне препарата (мг/дл)							
		Время (часы)							
		0,5	1	1,5	2	2,5	3	4	24
Крапива двудомная трава (1:10 спирт. извлечение)	117,4±1,6 (113-122)	111,2±2,0* (107-118) -5,3%	98,0±1,8**** (95-105) -16,5%	98,8±2,2**** (95-107) -15,8%	99,6±1,9**** (96-107) -15,2%	100,8±1,5**** (97-106) -14,1%	103,8±1,4**** (101-109) -11,6%	111,4±2,2* (107-118) -5,1%	117,4±0,9* (115-120) 0%
Крапива двудомная трава (1:10 водн. извлечение)	118,8±2,3 (111-125)	115,4±2,1* (109-120) -2,9%	108,8±2,7** (99-115) -8,4%	99,8±2,6**** (95-110) -16,0%	100,0±2,8**** (95-111) -15,8%	102,6±3,1*** (98-115) -13,6%	105,8±2,9*** (100-117) -10,9%	113,6±1,5* (109-117) -4,3%	119,2±1,8* (113-124) 0,3%
Орех грецкий, листья (1:10 спирт. извлечение)	117,8±1,9 (111-122)	113,8±2,2* (107-119) -3,4%	101,2±3,8*** (92-109) -14,1%	101,0±3,5*** (92-109) -14,3%	102,6±3,5*** (94-110) -12,9%	105,6±2,4*** (99-112) -10,4%	109,0±2,1** (103-116) -7,5%	112,8±0,7** (111-115) -4,2%	118,6±1,2* (115-122) 0,7%
Орех грецкий, листья (1:10 водн. извлечение)	119,0±2,2 (113-125)	115,0±2,3* (108-119) -3,4%	108,6±1,6*** (103-112) -8,7%	101,6±2,0**** (96-106) -14,6%	102,6±2,0**** (97-107) -13,8%	105,4±2,3*** (99-111) -11,4%	107,6±2,0*** (102-113) -9,6%	112,6±2,0* (108-119) -5,4%	119,0±1,5* (115-123) 0%
Лопух репейник, трава (1:10 спирт. извлечение)	118,8±1,9 (115-125)	111,6±1,9** (107-118) -6,1%	100,4±3,5*** (92,110) -15,5%	101,2±3,6*** (92-111) -14,8%	103,2±3,9*** (93-113) -13,1%	105,6±3,7** (97-115) -11,1%	108,6±2,9** (101-115) -8,6%	113,2±2,4* (107-119) -4,7%	118,8±1,2* (115-122) 0%
Лопух репейник, трава (1:10 водн. извлечение)	118,0±1,8 (113-123)	114,8±2,0* (110-120) -2,7%	111,4±2,2* (105-117) -5,6%	100,6±2,0**** (93-104) -14,7%	101,4±1,7**** (95-105) -14,1%	104,2±2,1*** (97-110) -11,7%	105,4±1,7*** (99-109) -10,7%	116,6±1,1* (114-120) -1,2%	117,4±1,5* (113-122) -0,5%
Шелковица белая, листья (1:10 спирт. извлечение)	124,6±0,9 (122-127)	118,4±1,1*** (115-121) -5,0%	108,2±1,7**** (103-112) -13,2%	102,4±1,6**** (97-106) -17,8%	102,6±1,4**** (98-107) -17,7%	105,2±1,0**** (102-108) 15,6%	106,6±0,5**** (105-108) -14,4%	116,6±0,5**** (115-118) -6,4%	122,6±1,2* (120-126) -1,6%
Шелковица белая, листья (1:10 водн. извлечение)	121,8±2,4 (114-128)	117,8±1,4* (113-121) -3,3%	112,0±1,5*** (107-116) -8,0%	100,4±3,2**** (93-109) -17,6%	100,8±3,1**** (94-110) -17,2%	102,6±3,2*** (95-112) -15,8%	103,4±3,1*** (98-113) -15,1%	111,6±1,6*** (109-118) -8,4%	121,4±1,9* (115-125) -0,3%
Ольха серая, соплодия (1:10 спирт. извлечение)	119,8±1,8 (115-125)	114,0±2,2* (109-120) -4,8%	104,8±1,8**** (100-109) -12,5%	107,4±1,1**** (105-110) -10,4%	109,4±1,4*** (105-113) -8,7%	110,6±1,3*** (108-115) -7,7%	112,4±1,5** (109-117) -6,2%	115,8±0,4* (115-117) -3,3%	120,0±2,1* (117-125) 0,2%
Ольха серая, соплодия (1:10 водн. извлечение)	120,6±1,9 (115-125)	115,0±1,9* (110-119) -4,6%	107,4±0,7**** (105-109) -10,9%	101,6±1,0**** (99-105) -15,8%	102,0±0,9**** (100-105) -15,4%	104,2±1,1**** (99-105) -13,6%	106,0±1,0**** (102-108) -12,1%	111,6±1,0**** (109-115) -7,5%	119,8±1,1* (116-122) -0,7%
Горец птичий, трава (1:10 спирт. извлечение)	120,4±2,2 (115-127)	116,2±1,8* (112-121) -3,5%	109,2±2,8** (100-117) -9,3%	109,6±1,6*** (106-115) -9,0%	111,2±4,0*** (109-114) -7,6%	111,6±1,4** (109-116) -7,3%	114,4±1,2** (112-119) -5,0%	119,0±1,3* (117-124) -1,2%	120,8±1,3* (117-125) 0,3%
Горец птичий трава (1:10 водн. извлечение)	120,2±1,8 (117-125)	118,2±1,4* (115-122) -1,7%	114,6±1,7** (111-120) -4,7%	110,2±1,9*** (107-117) -8,3%	110,8±1,4*** (108-115) -7,8%	111,8±1,4*** (108-115) -7,0%	112,6±1,1*** (110-116) -6,3%	118,4±0,5* (117-120) -1,5%	119,6±1,4* (115-123) -0,5%

* P>0,05; ** - P<0,05; *** - P<0,01; **** - P <0,001

но из полученных результатов, в условиях наших экспериментов, спиртовые и водные извлечения из листьев лавра благородного, проявляют гипогликемический эффект, причем, спиртовый препарат лучше, чем водный снижает сахар в крови животных. Максимальное снижение сахара для спиртового и водного препаратов приходится на 1-1,5 часа после введения. Эффект действителен до конца 3-го часа. Суточные изменения содержания сахара в крови незначительны и не выходят за пределы физиологических норм.

Сравнения максимальных значений гипогликемического действия приведенных препаратов представлены на рисунке 8.

Выводы:

- Все галеновые препараты исследуемых растений оказывают сахароснижающее действие.

- Гипогликемический эффект препаратов различных растений отличается как по интенсивности, так по динамике действия.

- Водные и спиртовые препараты различных растений отличаются по степени эффективности снижения сахара в крови, динамике развития процесса.

- Действие препаратов начинается через 30 минут после введения

- Продолжительность активного действия препаратов около 4 часов, затем, эффект нивелируется компенсаторными механизмами организма.

- Максимальный показатель гипогликемического действия приходится на период от 1 до 1,5 часа после введения препаратов.

- Суточные изменения содержания сахара в крови незначительны и находятся в пределах физиологических норм.

- Наиболее действенным среди представленных растений в гипогликемическом отношении являются препараты шелковицы белой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fel I.I. Əhmədov Ə.Ə. Tibbi statistikadan dərs vəsaiti. - Bakı, 1977, s.172; 2. Блинов В.А. Лекарственные растения при сахарном диабете. - Радуга, 2000, 63 с.; 3. Вахятова С.У., Юнусов А.С. Безлекарственные методы лечения сахарного диабета. - Уфа: Башк. кн.изд-во, 1988, 68 с.; 4. Виноградова Т.А., Гажев Б.Н., Виноградов И.М., Мартынова В.К. Практическая фитотерапия. - М.-СПб.: Эксмо-Пресс, 2001; 5. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. - Новосибирск: Наука, 1990, 335 с.; 6. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение критериев непараметрической статистики для оценки различий двух групп наблюдений в медико-биологических исследованиях. - М.: Медицина, 1969, с.28; 7. Джафарова Р.Э. Перспективы

изучения лекарственных растений Азербайджана с сахароснижающим действием. - *Здоровье*, 2005, N.4, с.138-141; 8. Джафарова Р.Э. Возможности использования лекарственных растений при сахарном диабете. - *Материалы конф. посвященной 85-летию Т.А.Алиева*, Баку, 2006, с.288-289; 9. Кит С.М., Тургин И.С. Лекарственные растения и эндокринология. - Киев: *Здоровье*, 1986; 10. Машковский М.Д. Лекарственные средства - М.: Новая волна, 2001, т.2; 11. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлева Г.П. Фармакогнозия. - М.: Медицина, 2002; 12. Родимин Е.М. Бальзамы Родимина - новое лечение травами. - Под редакцией доктора мед.наук, проф. Т.С.Поляковой, М.НОУ СТЦ "Университетский", 2006, с.25; 13. Сафонов Н.Н. Полный атлас лекарственных растений. - М.: ЭКСМО, 2005; 14. Соколов А.А., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям (фитотерапия) - М.: Медицина, 1988, 462 с.; 15. Чуешов В.И., Сахатов Э.С., Коканов А.А. и др. Сахарный диабет и создание лекарственных форм для его лечения - Ашхабад, 1991; 16. Шукюров

Д.З. Лекарственные растения Азербайджана, применяемые при сахарном диабете. - Баку: Азернешр, 1981.

SUMMARY
Study of some sorts of plants for hypoglycemic effect
R.Jafarova

In the presented article author shows study results of 30 different plants for hypoglycemic effect. As a result some of the plants have hypoglycemic effect.

Поступила 14.10.2007

Современные аспекты эпидемиологии колоректального рака

А.А.Абдуллаев, А.А.Керимли, Ф.А.Марданлы, Н.Г.Кулиева
 Национальный Центр Онкологии, г.Баку

Злокачественные новообразования и сердечно-сосудистые заболевания так же, как и раньше все еще сохраняют за собой первенство, оставаясь основной причиной смертности населения развитых странах. Поэтому, эта тематика опять-таки является ведущей биологической проблемой медицины и XXI века [4]. В последние десятилетия заболеваемость раком толстой кишки имеет тенденцию к значительному росту. По данным ВОЗ, каждый год в мире регистрируется 500.000 новых случаев рака толстой кишки [5]. Эта патология наиболее часто встречается в экономически развитых странах. Поэтому, отличаясь высокой заболеваемостью и значительной смертностью, рак толстой кишки остается актуальной проблемой развитых стран и областей [3].

Среди злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта колоректальный рак все еще остается третьим по распространенности видом рака у мужчин и женщин. На его долю приходится до 15% от всех впервые диагностированных злокачественных опухолей всех локализаций [1]. Около 85% случаев рака толстой кишки приходится на возраст старше 55 лет. В странах с высокой заболеваемостью соотношение рака ободочной и прямой кишки составляет 2:1, а в регионах с низкими показателями - 1,1. Крупные статистические исследования, посвященные раку ободочной кишки, указывают на преобладание женщин среди всех заболевших. Ежегодно в США выявляется около 130000 новых случаев заболевания, а на территории Европы этот показатель достигает 190000. В Азербайджанской Республике за последние двадцать лет

заболеваемость раком толстой кишки увеличилась почти в два раза и составляет 5,9 на 100 тысяч населения [2].

При первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы (III-IV стадии) диагностируются у 71,4% больных раком ободочной кишки. К моменту постановки диагноза рака примерно у 20% больных уже имеются метастазы, а у 50% метастазы развиваются в ближайшее время и являются непосредственной причиной летальности. В структуре смертности от злокачественных опухолей доля рака ободочной кишки достаточно высока. Среди мужчин на этот показатель приходится 4,3% умерших, а среди женщин 7,9%. Каждый год в США от рака толстой кишки умирает около 60 000 человек. В Европе суммарная пятилетняя выживаемость не превышает 40%. У больных же с запущенной и склонной к метастазированию гистологической формой заболевания пятилетняя выживаемость не превышает 5%. Колебания показателя выживаемости зависят от множества факторов, среди которых выделяют общее состояние больных, локализацию первичной опухоли, уровни щелочной фосфатазы, степень метастазирования, реакцию организма на проведенное лечение и др.

Несмотря на многочисленные исследования, факторы, провоцирующие развитие рака в толстой кишке, пока еще в достаточной степени не изучены. Причины поздней диагностики больных раком толстой кишки различны. В основном они сводятся к трем факторам: эпидемиологические, снижение онкологической настороженности на догоспитальном этапе, отсутствие

методов ранней диагностики.

Этиологическая роль факторов внешней среды и питания в возникновении колоректального рака установлена многочисленными данными о частоте его возникновения у разных слоев населения и в различных странах. То обстоятельство, что выходцы из азиатских, африканских и южноамериканских стран с низкой заболеваемостью РТК при эмиграции в страны Европы или Северной Америки заболевают с частотой, свойственной их новому месту жительства, свидетельствует об этиологическом значении влияния внешней среды. Высокий уровень заболеваемости в экономически развитых странах исследователи связывают с особенностями питания, с недостаточным содержанием в рационе растительной клетчатки и шлаков, но богатой животными жирами, белками, легко усвояемыми углеводами. Признанным считается факт, что повышенное потребление животных белков, жиров и рафинированных углеводов, в сочетании с композицией микрофлоры толстой кишки являются важнейшими элементами цепочки канцерогенеза в кишечнике. Наиболее постоянным фактором риска возникновения колоректального рака является содержание в пище протеина.

Прямая связь между уровнем заболеваемости раком толстой кишки и содержанием в пище жиров и животных белков, особенно говядины и свинины, опосредуется через бактериальную флору толстой кишки. Такая пища в процессе пищеварения продуцирует появление в организме канцерогенных веществ. Образованием нитросоединений в кишечнике и объясняется канцерогенное влияние диеты на толстую кишку и рост колоректального рака. Снизить уровень продукции их можно путем активации фермента бензпиренгидроксилазы, вырабатываемого в тонкой кишке. Торможению канцерогенеза способствует также употребление продуктов, содержащих повышенное количество клетчатки (пектин, лигнин, отруби).

В последние десятилетия как один из этиологических факторов широко дискутируется проблема зависимости развития опухолей толстой кишки от изменения секреции желчи и состава желчных кислот. Канцерогенные и мутагенные свойства, а также влияние их на активизацию канцерогенеза являются уже установленным фактом.

Жиры - главный пищевой ингредиент, коррелирующий объем выделенных первичных желчных кислот и степень их перехода во вторичные. В то же время, коррекция концентрации, количества и метаболизма желчных кислот в кишечнике выполняется и содержащейся в принятой пище клетчаткой. Выделение желчных кислот в просвет кишки регулируется еще и уровнем эстрогенов в крови. Вторичные желчные кислоты (литохол и дезоксихол) образуются в кишечнике из продуцируемых печенью первичных желчных кислот. Переход их во вторичные происходит под влиянием фермента холонин-7 дегидроксилазы. Кроме того, этот процесс регулируется и уровнем витамина "К" в кишечном содержимом.

В этом же аспекте рассматривается вопрос о холестэктомии, как этиологическом факторе колоректального рака, так как она приводит к постоянному истечению желчи в просвет кишки. Это, в свою очередь, сопровождается повышением уровня хенодезоксихолевой кислоты по сравнению с хеновой. По анализу эпидемиологических выкладок можно заключить, что имеется прямая корреляционная зависимость между ранним развитием рака толстой кишки и повышенной концентрацией вторичных желчных кислот в кале.

К причинам заболеваемости колоректальным раком причисляют и алкогольные напитки, особенно пиво, химические вещества, среди которых выделяют асбест и афлотоксин. К разряду предопухолевых заболеваний толстой кишки причисляют также и ее хронические воспалительные заболевания, в частности болезнь Крона.

Кроме того, среди факторов, способствующих развитию рака толстой кишки, выделяют:

- малоподвижный образ жизни;
- гипотонию и атонию кишечника;
- в пожилом возрасте: хронические запоры, наличие в кишечном содержимом эндогенных канцерогенов (индол, скатол, метаболиты стероидных гормонов) и их воздействие на слизистую оболочку кишки в условиях длительного застоя каловых масс, хроническую травматизацию слизистой оболочки толстой кишки в местах физиологических изгибов.

Роль наследственно-генетических факторов, в частности наследуемых по доминантному типу, в развитии рака толстой кишки установлена уже в течение ряда десятилетий. Возможность наследственной передачи доказывает наличие семейных полипозных синдромов и возрастание в 3-5 раз риска развития колоректальной карциномы среди родственников первой степени родства больных с карциномой или полипами. Взаимодействие наследственно-генетических факторов с факторами внешней среды и приводят, вероятно, к развитию полипов с последующей их малигнизацией. Успехи в исследованиях по молекулярной генетике, очевидно, будут способствовать расшифровке генетических механизмов развития рака толстой кишки. Генетическая модель формулы канцерогенеза в толстой кишке, составленная на основании идентификации генетической перестройки, открывает конкретные мишени для генной терапии и, следовательно, является важнейшим этапом в профилактике рака толстой кишки.

Среди наследственно-генетических факторов выделяют:

- наследственные синдромы Гарднера, Пейтца-Егерса, семейный полипоз.
- генетико-эпидемиологические и молекулярно-генетические.

Наиболее частой формой рака толстой кишки является наследственный непалипозный рак толстой кишки, развитие которого обусловлено факторами наследственной предрасположенности. Около 10% на-

селения земного шара имеет генетическую предрасположенность к раку толстой кишки, а 1% - страдает наследственным колоректальным раком. На его долю приходится от 5 до 10% всех форм рака толстой кишки. Он характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования предрасположенности, возникновением заболевания, преимущественно, в молодом возрасте, склонностью к поражению правых отделов толстой кишки и развитию первично множественных злокачественных новообразований. Однако, необходимо отметить, что не умоляя значения перечисленных факторов в заболеваемости раком толстой кишки, основное большинство авторов считает, что определяющую роль в возникновении колоректального рака играют полипы, полипоз, неспецифический язвенный колит, панколит, гранулематозный полип, предшествующие операции по поводу рака толстой кишки, молочной железы, яичников, уретероколостомия, синдромы семейного рака, иммунодефициты.

Изучение характера и исследование сути патологических изменений в толстой кишке, участвующих в возникновении рака, опосредуется через организацию более эффективного проведения профилактических осмотров, диспансерное наблюдение, формирование групп повышенного риска. По мнению основного большинства исследователей в группы повышенного риска должны быть включены лица с заболеваниями, увеличивающими вероятность развития у них рака толстой кишки. К ним в первую очередь причисляют больных, страдающих диффузным семейным полипозом, хроническим язвенным колитом, синдромами Гарднера, Пейтца-Егерса, Турго, болезнью Крона, одиночными и групповыми полипами. Основанием для включения в группы риска могут служить также возраст более 50 лет, не перечисленные выше хронические воспалительные заболевания толстой кишки,

перенесенные ранее операции по поводу рака толстой кишки, аденомы прямой и ободочной кишки в анамнезе. Как правило, скрининг на рак толстой кишки в группах риска экономически более выгоден, чем скрининг здорового населения.

Таким образом, изучение эпидемиологических и этиологических аспектов, определение групп риска, разработка мер профилактики, применение статистически достоверных скрининговых факторов, схем коррекции хронических заболеваний пищеварительной системы будет способствовать снижению заболеваемости и ранней диагностике рака толстой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганичкин А.М. Рак толстой кишки. - Л.: Медицина; 1970;
2. Керимли А.А., Ибрагимов Э.И., Марданлы Ф.А. Азербайжан Республикасында колоректал хярчянэин йайылмасынын бязи хцсусийятлары. - Сб. Мат.н.пр.к. п.75-л.со д.р. пр. А.Т.Аббасова, Баку, 2003, с.26;
3. Кныш В.И. Рак ободочной и прямой кишки. - М.: Медицина, 1997;
4. Н.Г.Кулиева, Ш.М.Бейбутов, А.А.Керимли и др. Результаты мониторинга после комбинированного лечения больных раком прямой кишки. мат. IV съезд онколог. и радиолог СНГ, 2006, с.219-222;
5. Н.Г.Кулиева, Ш.М.Бейбутов, А.А.Керимли и др. Отдаленные результаты комбинированного лечения больных раком прямой кишки. мат. IV съезд онколог. и радиолог СНГ, 2006, с.162.

SUMMARY

Modern aspects of colorectal cancer' epidemiology
A.A.Abdullayev, A.A.Kerimli,
F.A.Mardanli, N.Q.Quliyeva

3 factors has reason of delay in diagnostik of patient with colorectal cancer: epidemiological, decrease oncological carefulness in prehospital period, absence of early diagnostic method. Epidemiological characteristics for colorectal cancer was reaserch by us.

Поступила 17.10.2007

Биофизические свойства препарата “Нафталановое масло”: смачиваемость и поверхностное натяжение

Г.А.Кязимов, Д.С.Алиев, В.Г.Сафаров

НПО Фармации и Медтехники Министерства Здравоохранения,
 Бакинский государственный университет, г.Баку;
 Шамахинская астрофизическая обсерватория НАНА, Шамахи

ВВЕДЕНИЕ. Лечение нафталановой нефтью имеет давнюю историю и, в связи с этим, знание химической природы, строения и физико-химических свойств веществ, входящих в ее состав, имело большое значение для понимания лечебного действия нафталана. Ю.Мамедалиев впервые установил [16], что основными компонентами в составе нафталана, обладающими

лечебным действием, являются полициклические нафтеновые углеводороды с боковыми цепями. Исторически сложилось так, что нативный нафталан, будучи циклоалифатическим маслянистым углеводородом, в конце XIX века [20], использовался как поверхностно-активное составляющее в основах мазей и применялся в изготовлении лекарств, учитывая его хо-

рошую всасываемость, которая способствует более быстрому проникновению лечебных препаратов через эпидермис.

Внимание к проблемам биофармацевтических и биофизических исследований вызвано тем, что они помогают установить зависимость лечебного или профилактического эффекта лекарственного препарата от его физических, химических и биологических свойств.

Препарат “Нафталановое масло” [2, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 17] обладает определенными физико - фармацевтическими свойствами и способно, в зависимости от природы лекарственного вещества и условий получения и хранения лекарственной формы, вступать в более или менее сложные взаимодействия как с препаратами, так и с внешней средой [3, 7, 13, 14]. Он создан в удобной лекарственной форме без участия вспомогательных веществ, которые могут ускорять или замедлять всасывание активного вещества, ослаблять или усиливать их действие. Значительная роль в процессах активизации или ингибирования действия препарата “Нафталановое масло” принадлежит таким факторам, как постоянная диссоциации, показатель гидрофобного баланса, осмотическое давление жидкости, молекулярная масса активного вещества, и другим факторам, связанным с характерными свойствами жидкостей.

Препарат “Нафталановое масло” в классификации лекарственных форм дисперсных систем входит в группу как свободнодисперсные с жидкой дисперсионной системой и являются исключением при изготовлении лекарственных форм, когда не нужно добиваться равномерного распределения диспергированного вещества в массе носителя, так как препарат состоит из одного компонента.

Нами проводятся исследования физических и биофизических [8] свойств нафталана, имея в виду, что

нет разграничения между живой и неживой системами. Сегодня имеются все основания утверждать, что современная физика не имеет пределов применимости к биологическим явлениям. Нет причин предположить, что такие пределы обнаружатся в будущем. Напротив, развитие биофизики, как часть современного естествознания, свидетельствует о неограниченных возможностях применения других дисциплин в решении ее проблем.

Несмотря на большие трудности, современная биофизика достигла крупных успехов в объяснении ряда биологических и фармацевтических проблем, используя при этом строение и свойства биологически функциональных молекул, свойства и механизм действия клеточных структур, таких как мембрана, биоэнергетические органоиды, механохимические системы.

Разработкой физико-математических моделей биологических процессов реализуется общетеоретический подход к явлениям живой и неживой природы.

В нашем случае, всевозможные вопросы, связанные с природой нафталана, рассматриваются в соответствии с пониманием биофизики как физики явлений жизни, и мы исходим из физических закономерностей, а не из физиологической классификации. Живая природа, живые организмы представляют собой многоуровневые системы. Большие и малые молекулы, клеточные органоиды, клетки, ткани, органы, организмы, популяции, биоценозы и биосфера - уровни, с которыми должны заниматься и биология и биофизика.

Биофизика сложных систем - это преимущественно теоретическая область биофизики, посвященная рассмотрению общих физико-биологических проблем и физико-математических моделирований биологических процессов. Ниже, перечисляя основные разделы теоретической биофизики, мы с уверенностью можем сказать, что такие сложные задачи, ка-

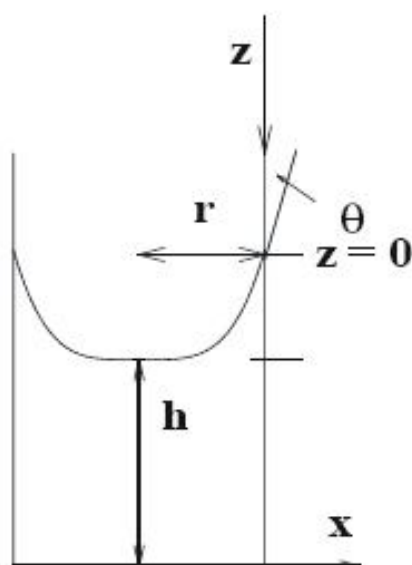


Рис. 1. Смачивающая жидкость в капилляре

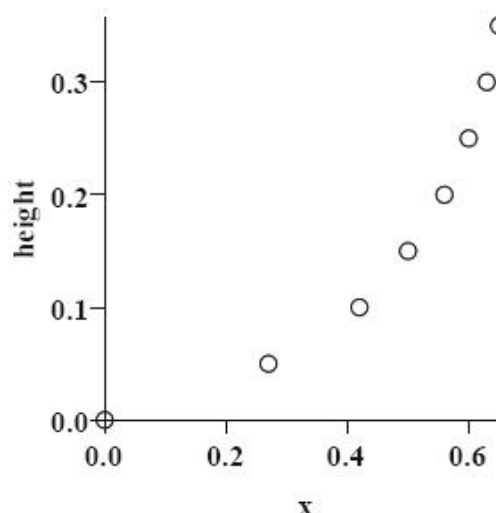


Рис. 2. Измерения для воды

сающиеся фармакокинетического моделирования нафталина, его свойств смачивания и поверхностного натяжения, определения коэффициента диффузии и всасывания, возможны, в основном, только через применение, т.е., в тесной связи с экспериментом:

- Общая теория диссипативных нелинейных динамических систем - термодинамика необратимых процессов и кинетическое моделирование;
- Теория возбудимых сред, частью которой является теория биологических колебательных процессов;
- Общая теория и моделирование процессов биологического развития.

Таким образом, теоретические подходы, основанные на теории информации и устойчивости динамических систем, в принципе являются общими для физики живой и неживой природы.

Как и физика, биофизика - также количественная наука, широко применяющая математический аппарат. Биология, как таковая, и, прежде всего, популяционная генетика, также математизируются. Однако, имеются большие трудности при математическом описании индивидуальных особенностей организмов, которые получают лекарственное вещество через определенные участки тела и являются открытыми и неравновесными системами. Такое описание является в основном численным, однако заметное продвижение наблюдается и в применении аналитических методов.

Совершенно очевидно, что решение этих и других вопросов, стоящих перед наукой, требует разработки способов математического моделирования, качественного физико-биологического развития - эволюции, онтогенеза, канцерогенеза, иммунитета.

Препарат "Нафталановое масло" - это жидкая гомогенная система, неполярная масляная жидкость с малым дипольным моментом, не имеющая активных функциональных групп, представляющая собой общую фракцию нафталановой нефти составом нафтеновых углеводородов (98%) и изоалканы (изопарафи-

ны) (2%), которая является, соответственно, дисперсионной средой, и полностью отвечает требованиям современной фармацевтики. Учитывая, что активное вещество в составе препарата "Нафталановое масло" не индивидуальное вещество, а сложная смесь полициклических нафтеновых углеводородов [1, 4] с конденсированными кольцами, изучение биофизических свойств поможет понять сложный механизм его биологического действия. Исследование биофизических свойств, а именно смачивания и поверхностного натяжения препарата "Нафталановое масло" и ставит своей целью эта заметка.

ИЗМЕРЕНИЯ. С целью измерения контактного угла и поверхностного натяжения при смачивании была сконструирована универсальная измерительная установка. Нужда в такой установке была связана не только с измерением высоты подъема жидкости в капилляре, но и с определением координат профиля поверхности (вогнутой или выпуклой) для дальнейшей обработки.

Измерения велись при комнатной температуре для дистиллированной воды и Нафталанового масла. Для каждой жидкости измерения проводились несколько раз с интервалом в пятнадцать минут и при этом использовался капилляр с радиусом 0,65 мм. Далее они усреднялись.

Для воды высота подъема оказалась равной $h = 14.63$ мм, а для Нафталанового масла - $h = 7$ мм.

На рисунках 2 и 3 графически приведены результаты измерения.

ТЕОРИЯ И МЕТОД ОБРАБОТКИ ДАННЫХ. Явления свободной поверхности и поверхности раздела жидкостей были объектом интенсивного исследования от появления гидродинамической теории, в особенности после открытия поверхностного натяжения [18, 19]. Поверхностное натяжение фактически является движущей силой этих явлений, стремясь сократить свободную поверхность. Больше, чем сто лет на-

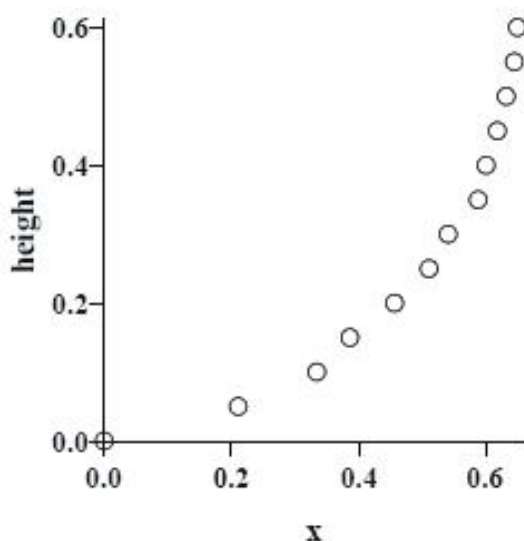


Рис. 3. Измерения для "Нафталанового масла"

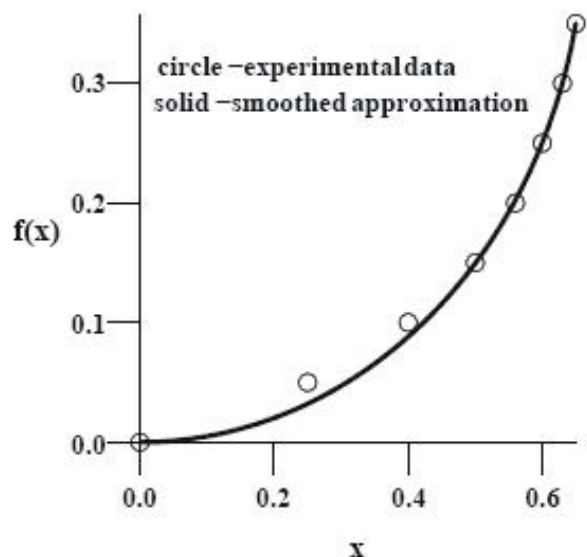


Рис. 4. Профиль поверхности для воды

зад Гиббс установил, что, если поверхность жидкости искривлена, то коэффициент поверхностного натяжения σ становится функцией искривления $1/r$ поверхности раздела.

Для исследования смачивания используются как термодинамические, так и кинетические подходы. В последнее время интенсивно применяется гамильтоново описание смачивания. Мы применяем несколько иной подход, чтобы избежать угадывания формы потенциала.

В разделе “Измерения” приведены данные о высоте подъема жидкости h в капилляре и координаты сечения поверхности перпендикулярной к лучу зрения плоскостью, проходящей через ось z . Снятие отчетов с точек поверхности смачивающей (или несмачивающей) жидкости преследует несколько целей. Два основных из них следующие:

- Во-первых, аппроксимировать кривую поверхности с аналитической функцией и определить кривизну поверхности в любой точке, в том числе и в крайней точке соприкосновения жидкости к стенке (рис. 1), с целью вычислить поверхностное натяжение по формуле,

$$\sigma = \rho g h \frac{r_1 r_2}{r_1 + r_2},$$

которая выводится из формулы Лапласа

$$p = \sigma(1/r_1 + 1/r_2),$$

и уравнения равновесия,

$$\nabla p = \rho g.$$

Здесь r_1 и r_2 - главные радиусы кривизны в данной точке поверхности, p - скачок давления, вызванный искривлением поверхности, ρ - плотность, g - ускорение силы тяжести, а градиент $\nabla = d/dz$.

- Во-вторых, используя найденное выражение для кривизны, определить потенциал, порожденный иск-

ривленной поверхностью.

Здесь же отметим, что обычно поверхностное натяжение вычисляется по формуле:

$$\sigma = \frac{\rho g h r}{\cos(\theta)},$$

где θ - угол между касательным вектором и осью z , проходящей через поверхность стенки (рис. 1). Невозможность точного вычисления угла θ на эксперименте и некорректность формулы при значениях θ , близких к $\pi/2$, приводит к ограничению поставить $\theta = 0$, что и в свою очередь ведет к потере точности вычислений. Дело в том, что эта формула пригодится для расчетов только в случае полного смачивания ($\theta = 0$) в капилляре. Ибо с ростом θ ($\theta - \pi/2$ и соответственно $\cos(\theta) - 0$) следовало бы, что $\sigma - \infty$

Аппроксимация экспериментальной кривой с аналитической функцией

Численную кривую, описывающую профиль поверхности, можно аппроксимировать с полиномами, находя при этом коэффициенты разложения методом оптимизации, или можно использовать сплайн - метод, сопоставляющий численной кривой кусочно-гладкую функцию. Численный эксперимент показывает, что эти методы точно восстанавливают простые кривые второго и третьего порядка, и точно аппроксимируют более сложные кривые, содержащие exp и ln . Однако, для нашей цели этого недостаточно, хотя можно точно вычислить угол контакта.

Дело в том, что кривизна аппроксимирующей аналитической кривой, при такой аппроксимации, оказывается не монотонной функцией при изменении координаты от центра капилляра к стенке. Это означало бы, что давление скачкообразно изменяется по поверхности. Поэтому, нам необходима аппроксимация с учетом монотонности кривизны, что обеспечит давлению гладкое изменение и силе натяжения направленность по касательной к поверхности жидкости.

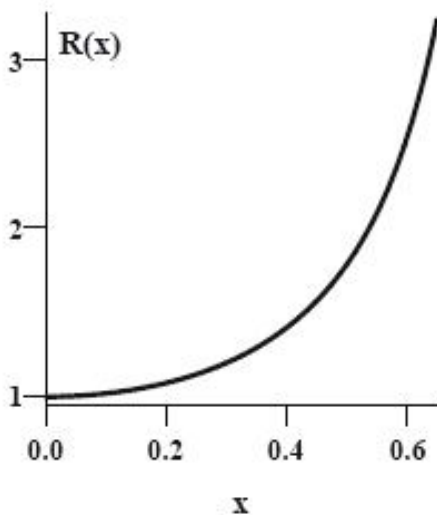


Рис. 5. Кривизна поверхности для воды

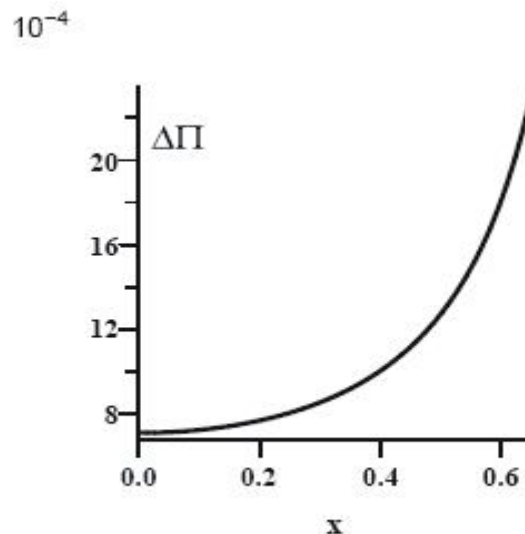


Рис. 6. Скачок давления (в атм - x)

Дистиллированная вода

Сначала, как тест для прибора и метода, приводим обработку данных для дистиллированной воды. В секции для высоты подъема дистиллированной воды в капилляре найдено значение $h = 14,63$ мм. Радиус r капилляра равен 0,65 мм. Эти данные недостаточны для вычисления поверхностного натяжения по формуле (1), если принимать $r_1 = r_2 \equiv r$, где r - радиус цилиндра, как это часто делается. Наш подход позволяет проводить более точные вычисления. С этой целью, далее экспериментальная кривая профиля поверхности для воды отождествляется с аналитической функцией.

На рис. 4 сплошная линия - эта аналитическая аппроксимирующая функция,

$$f_W(x) = 0.44 - 0.66 \sqrt{0.44 - x^2},$$

построенная с учетом монотонности кривизны, как это указано на рис. 5. Мы предположили, что профиль сечения поверхности есть деформированная окружность, в пределе которая переходит в окружность сечения цилиндра (т.е. капилляра). Такая кривая (уравнение 2), в отличие от полиномиальных аппроксимаций, естественным образом удовлетворяет требованию монотонности кривизны.

Следует отметить, что эта гипотеза, т.е., гипотеза о представлении профиля сечения поверхности через деформированную окружность, оказалась верной.

Скачок давления, ΔP , вызванный искривленной поверхностью, имеет такой же ход изменения, какой имеется у кривизны. Это графически изображено на рис. 6. Как видно из рис. 6, изменение давления на поверхности жидкости с центра к краю составляет всего лишь $2 \times 10^{-3} \text{ atm}$, что приводит к изменению высоты подъема приблизительно на 0,3 мм.

Теперь, используя явный вид аппроксимирующей функции (2), можно вычислить радиусы кривизны в любой точке, в том числе и на стенке. На стенке $r_1 =$

0,65 мм и для r_2 найдено значение $r_2 = 0,31$ мм. Вычисляя по формуле (1), находим минимальное значение поверхностного натяжения, $\sigma = 30 \times 10^{-3} \text{ N/m}$. В центральной точке вогнутой поверхности, благодаря аксиальной симметрии, $r_1 = r_2$, и для радиуса кривизны найдено значение $r_1 = 1,009$ мм. Вновь при помощи формулы (1), для поверхностного натяжения в центре капилляра находим очень близкое к точному значение, $\sigma = 72.4 \times 10^{-3} \text{ N/m}$. Поверхностное натяжение по сути является плотностью поверхностной энергии и, как видно, она зависит от локальной кривизны поверхности.

Для контактного угла (см. рис. 1), при помощи аналитического выражения (2) профиля $f(x)$, вычислено значение $\theta = 16.94^\circ$.

“Нафталановое масло”

Измерения для “Нафталанового масла” проводились с использованием капилляра с радиусом $r = 0,65$ мм. Результаты нескольких измерений усреднились. Усредненные данные измерений показаны на рис. 3. Сравнение с данными для дистиллированной воды (рис. 2) показывает, что высота подъема h почти в два раза меньше (7 мм вместо 14.63 мм), а высота смачивающей поверхности над уровнем h в два раза больше (0,6 мм вместо 0,3 мм), что уже указывает на относительно малому значению поверхностного натяжения и сильно смачивающему свойству Нафталанового масла.

Было предположено, что профиль поверхности представляет собой деформированную окружность, аналитически описываемой функцией:

$$f(x) = a \left(1 - \sqrt{1 - x^2/b^2} \right).$$

При помощи экспериментальных данных вычислены значения a и b , и окончательно для $f(x)$ найдено выражение, которое графически описано на рис. 7.

$$f_N(x) = 0.64 - 0.98 \sqrt{0.424 - x^2},$$

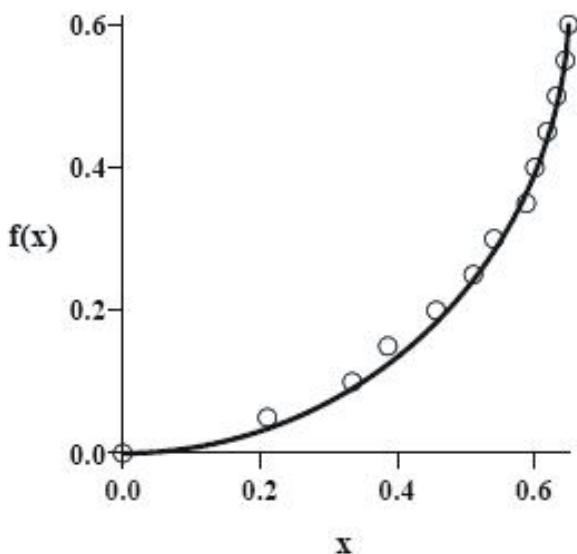


Рис. 7. Профиль поверхности “Нафталанового масла”

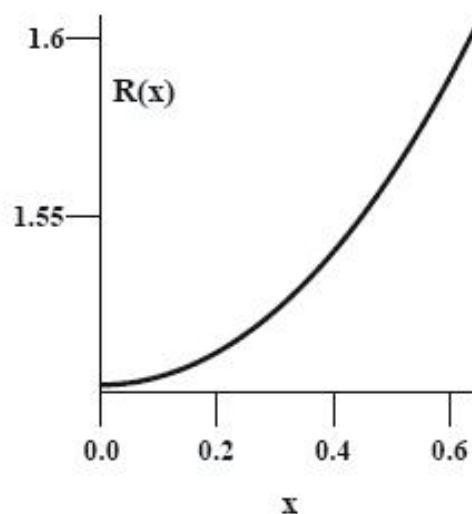


Рис. 8. Кривизна поверхности “Нафталанового масла”

Вычисление кривизны для функции $f_N(x)$ (см. рис. 8) показывает, что она, т.е. кривизна монотонно, однако очень медленно меняется по мере роста радиуса.

Таким же образом меняется скачок давления на поверхности.

Вычисляя кривизну в центре капилляра, для радиусов кривизны получаем $r_1 \cong r_2 = 1.5$. Подставляя эти значения, а также $\rho = 879 \text{ kg/m}^3$, $g = 9.81 \text{ m/s}^2$, $h = 7 \text{ mm}$ в уравнение (1), для поверхностного натяжения "Нафталанового масла" находим $N = 20.1 \text{ mN/mm}$. Контактный угол, вычисленный при помощи $f_N(x)$ на стенке ($x = 0.65$) капилляра, тоже имеет очень малое значение, $\sigma_N = 3.4^\circ$, что указывает, как уже отмечалось выше, на сильную смачиваемость препарата "Нафталановое масло".

Измерения проводились и для рафинированного нафталана и для высоты и поверхностного натяжения были найдены $h = 8.5 \text{ mm}$ и $\sigma_{native} = 25 \text{ mN/m}$, соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Подведем итог основных результатов, полученных в статье:

- Сконструирован новый прибор для измерений высоты подъема в капилляре и координат профиля поверхности смачивающей жидкости.

- Проведен тестовый эксперимент с дистиллированной водой и для поверхностного натяжения воды найдено значение 72.4 mN/m .

- Выполнены измерения координат профилей вогнутых поверхностей воды и "Нафталанового масла" в капилляре, найдены аналитические функции, аппроксимирующие профили поверхностей и вычислены кривизны поверхностей.

- Для поверхностного натяжения и контактного угла "Нафталанового масла" найдены значения $\sigma_N = 20.1 \text{ mN/m}$ и $\sigma_N = 3.4^\circ$, а для рафинированного нафталана - $\sigma_{native} = 25 \text{ mN/m}$, соответственно.

Во введении было отмечено, что нафталанская нефть, в том числе, и производимые из нее продукты, сильно всасываются через кожу и по этой причине их используют в качестве основ в производстве разных лекарственных препаратов. Теперь становится ясной (физическая) причина этого свойства: очень малое значение поверхностного натяжения и сильная смачиваемость нафталана, особенно препарата "Нафталановое масло" производства фармацевтической компании "BIOIL" Азербайджан.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаева Э.М., Пашаев Ч.А., Применение нафталанового масла при лечении воспалительных заболеваний парадонта. - *Tibb jurnalı*, 2004, N.4, с.69-72; 2. Аббасов В.М., Агаев Э.М., Исаева Г.А. Тезисы I конгресса азербайджанских фармацевтов, Баку, 1998, с.8.; 3. Абдуллаева Э.М. Новый препарат нафталанской нефти - "нафталановое масло" в стоматологии. - *Азербайджанский Фармацевтический журнал*, 2004, N.2, с.51-53; 4. Кулиев А.М., Левшина А.М., Муратов А.Н. Азербайджанское нефтяное хозяйство, 1968, N.7, с.36-37; 5. Кязимов Э.А. Применение ванны с нафталановым маслом производства БИОИЛ в медицинском центре ИНАМ. - *Труды Азербайджанского Национального аэрокосмического агентства*, 2004, с.135-137; 6. Кязимов Г.А., Савинова Т.Б., Общетоксические свойства "Нафталанового масла" и "Нафталановой мази". - *Азербайджанский журнал "Метаболизм"*, 2005, N.1, с.48-52; 7. Кязимов Г.А., Савинова Т.Б. - *Биомедицина*, 2005, N.4, с.11-14; 8. Кязимов Г.А., Искандаров Т. М, Изучение острой токсичности препарата "Нафталановое масло". - *Азербайджанский Фармацевтический журнал*, 2005, N.1, с.58-61; 9. Кязимов Г.А., Характеристики препаратов "Нафталановое масло" и "Нафталановая мазь", *Tibb dunyasi*, 2005, N.1, с.13-23; 10. Кязимов Г.А., Новые отечественные препараты - "Нафталановое масло" и "Нафталановая мазь". - *Азербайджанский Фармацевтический журнал*, 2003, N.2, с.55-62; 11. Кязимов Г.А., Шмыгло М.П. Нафталан в дерматологии и косметологии. - *Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии*, 2004, N.2, с.13-25; 12. Кязимов Г.А., Шмыгло М.П., Шмыгло М. М. Опыт лечения угревой болезни (в печати), 2005; 13. Кязимов Г.А., Шмыгло М.П., Шмыгло М. М. Опыт лечения отрубевидного лишая (в печати), 2006; 14. Мамедалиев Ю.Г. О химическом составе действующего начала лечебной нафталанской нефти. - *Известия АН Азерб.ССР*, 1953, N.5, с.9-36; 15. Пашаев Ч.А., Абдуллаева Э.М., О некоторых вопросах лечения воспалительных заболеваний парадонта "Нафталановым маслом". - *Saqlamlıq*, 2004, N.5, с.98-99; 16. Kazimov H.A., Aliyev J.S., *Mathematical modeling of stabilization of the growing tumor*. - *Азербайджанский журнал "Метаболизм"*, 2005, N.2, p.30-33; 17. de Laplace P.S., *Mechanique Celeste. Supplement au X Livre*, Courcier, Paris, 1805; 18. Lord Rayleigh. On the instability of jets. - *Proc. London Math. Soc.*, 1878, N.4, p.10; 19. Paschikis H. Die Verordnungsweisen des Naftalan. - *Allgemeines medizin. Zentralblatt*, 1899, N.68, p.911-923.

SUMMARY

Biophysical properties of Naftalan oil preparation: wetting and surface tension

H.Kazimov, J.Aliyev, V.Safarov

Wetting and surface tension of the Naphthalan oil are investigated. For this aim a new tool to measure the fluid surface tension is constructed. The distilled water is used as the test for calibration of the tool.

For a surface tension and contact angle of the distilled water and sNaphthalan oil the values $\sigma_{water} = 72.4 \text{ mN/m}$, $\theta_{water} = 16.94^\circ$ and $\sigma_{Naph} = 20.1 \text{ mN/m}$, $\sigma_{Naph} = 3.4^\circ$ are found, correspondingly.

Поступила 21.09.2007

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Инфекции, вызванные вирусами простого герпеса, цитомегалии и Эпштейна-Барр, у больных ревматоидным артритом

С.А.Курбанова, Э.Ш.Аббасов, М.К.Мамедов

Азербайджанский медицинский университет,
Национальный центр онкологии, г. Баку

Инфекции, обусловленные герпесвирусами, отличаются глобальным распространением, а связанные с ними заболевания занимают одно из ведущих мест в патологии человека. При этом, помимо острых инфекционных заболеваний, эти вирусы рассматриваются как этиологические агенты, с которыми связан ряд хронических заболеваний и неопластических процессов [2, 8].

Все патогенные герпесвирусы человека отличаются наличием у них иммунотропной активности, а в патогенезе вызываемых ими заболеваний важное место отводится иммунопатологическим процессам [5]. Учитывая, что последние рассматриваются как важный компонент развития такого заболевания, как ревматоидный артрит (РА), достаточно обоснованным выглядит предположение о вероятном участии этих вирусов в этиопатогенезе этого заболевания [1, 3, 4, 6].

Именно это обстоятельство привлекло наше внимание и побудило нас осуществить целенаправленное изучение ряда вопросов, так или иначе связанных с особенностями распространения герпес-вирусных инфекций среди находившихся под нашим наблюдением больных РА.

Настоящее сообщение суммирует результаты проведенного нами серологического обследования группы больных РА, осуществленного с целью определения широты распространения среди них инфекций, вызванных вирусами, относящимися к семейству *Herpesviridae* - вирусом простого герпеса (ВПГ), вирусом цитомегалии (ЦМВ) и вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Было серологически обследовано 202 больных с подтвержденным диагнозом "РА" с активным патологическим процессом и костно-хрящевой деструкцией в возрасте от 20 до 66 лет (из них было 164 женщины и 38 мужчин), а также контрольная группа лиц, сформированная из 200 здоровых лиц, однократно сдавших кровь в качестве безвозмездных доноров.

Диагноз РА устанавливали по критериям Американской коллегии ревматологов [7]. Серопозитивный по ревматоидному фактору вариант заболевания был диагностирован у 160 больных (79,2%). У обследованных больных РА на основании результатов соответствующих клинико-лабораторных исследований РА I степени активности имелся у 12 (5,9%), II степени активности - у 126 (62,4%) и III степени активности - у 64 (31,7%) больных.

С помощью твердофазного иммуноферментного метода, воспроизводимого с использованием соответствующих коммерческих диагностических наборов реагентов нами было осуществлено комплексное серологическое исследование сывороток крови всех больных РА и здоровых лиц из контрольной группы, предпринятое с целью определения в них наличия антител к ВПГ 1/2 типа (*anti-HSV*), антител к ЦМВ (*anti-CMV*) и антител к ВЭБ (*anti-EBV*). Учет результатов иммуноферментной реакции осуществляли с помощью автоматического вертикального фотометра "StatFax".

Первоначально все сыворотки были исследованы на наличие суммарных (*total*) антител к антигенам соответствующих вирусов. Сыворотки, содержащие суммарные антитела, были исследованы повторно для выявления в них антител, относящихся к *IgM*.

Полученные результаты математически обрабатывали традиционным методом вариационной статистики, используя известные формулы.

Таблица. Частота обнаружения суммарных и *IgM* антител к ВПГ, ЦМВ и ВЭБ у больных ревматоидным артритом и здоровых лиц (доноров крови)

Выявлены антитела	Больные РА (n=202)	Здоровые лица (n=200)	P
Total-anti-HSV	93,6±1,7%	89,0±2,2%	>0,05
IgM-anti-HSV	62,4±3,4%	7,5±1,9%	<0,001
Total-anti-CMV	72,8±3,1%	64,0±3,4%	>0,05
IgM-anti-CMV	6,9±1,8%	1,5±0,9%	>0,05
Total-anti-EBV	88,1±2,2%	77,5±3,0%	<0,05
IgM-anti-EBV	30,2±3,2%	2,5±1,1%	<0,01

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Основные результаты проведенного нами серологического исследования представлены в таблице.

Как видно из таблицы, доля серопозитивных в отношении всех трех вирусов среди больных РА оказалась выше таковой у здоровых лиц, однако разница между ними имела статистически устойчивый характер в интервале $p < 0,05$ только в отношении частоты выявления антител к ВЭБ.

Для определения широты распространения указанных вирусных инфекций, протекавших в репродуктивной форме, мы сопоставили частоту выявления у больных РА и здоровых лиц противовирусных антител, относящихся к IgM, являющихся весьма информативным серологическим маркером активной репродукции всех герпесвирусов. Такое сопоставление показало, что эти антитела у больных РА выявлялись намного чаще, чем у здоровых лиц.

В то же время, необходимо подчеркнуть, что степень различия этого показателя у больных РА и здоровых лиц при разных инфекциях оказалась разной. Так, в отношении этих антител к ЦМВ она оказалась минимальной (у больных РА эти антитела выявились, примерно, в 4,5 раза чаще, чем у здоровых лиц), в то время, как антитела к ВЭБ у больных РА выявились с частотой, более, чем в 12 раз превышающей таковую у здоровых лиц. Промежуточное положение в этом отношении заняли антитела к ВПГ - у больных РА они обнаружались примерно в 8 раз чаще, чем у здоровых лиц.

Данный факт мы восприняли как указание на то, что среди трех названных инфекций у больных РА наиболее часто в репродуктивной форме протекала инфекция, вызванная ВЭБ. Однако трактовка причин более высокой частоты репродуктивной ВЭБ-инфекции у больных РА не могла быть однозначной.

С одной стороны, данный факт можно было бы трактовать, как проявление высокой перmissивности больных РА в отношении ВЭБ-инфекции, обусловленной тем, что ВЭБ-инфекция, будучи своеобразным биологическим маркером иммунокомпрометации, у лиц с транзитной и, особенно, персистирующей иммунологической недостаточностью, чаще протекает в репродуктивной форме. Такая трактовка отводит данной инфекции роль вторичной, присоединившейся к РА,

патологии.

С другой стороны, можно было полагать, что ВЭБ-инфекция является первичной - ВЭБ, обладая способностью индуцировать развитие иммунопатологических процессов, в принципе, способна инициировать иммуноопосредованное повреждение соединительной ткани суставов, в том числе, лежащее в основе патогенеза РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горячев Д.В., Егорова О.Н., Балабанова Р.М. Роль вирусов в развитии ревматоидного артрита. - Терапевтический архив, 2001, N.2, с.72-78;
2. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. Н.Новгород: Из-во НГМА, 2001;
3. Егорова О.Н., Балабанова Р.М., Чувывров Г.Н. Значение выявления при ревматических заболеваниях антител к вирусам семейства Herpesviridae. - Тер. арх. 1998, N.5, с.41-45;
4. Курбанова С.А. Ревматоидный артрит - вирусассоциированное заболевание. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2006, N.2, с.52-54;
5. Мамедов М.К., Курбанова С.А. Механизмы развития иммунологических нарушений при вирусных инфекциях. - Биомедицина, 2006, N.4, с.3-10;
6. Петров А.В., Дударь Л.В., Малый К.Д. Персистенция различных инфекционных агентов в мононуклеарных лейкоцитах крови в дебюте ревматоидного артрита. - Терапевт. архив, 2004, N.5, с.5-11;
7. Arnett F., Edworthy S., Bloch D. et al. The American Rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. - Arth. & Rheum., 1988, v.31, p.315-324;
8. Collier L., Oxford J. Human virology. NY: Oxford University Press, 2006.

SUMMARY

Infections caused with herpes simplex virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus among rheumatoid arthritis patients

S.Kurbanova, E.Abasov, M.Mamedov

The paper contains results of serologic examination 202 patients with rheumatoid arthritis (RA) and 200 blood donors for detection of IgG and IgM antibodies to herpes simplex virus (anti-HSV) with the help of ELISA.

Data obtained demonstrated that total antibodies to above mentioned viruses have been detected in RA patients and in healthy adult persons with the practically equal frequencies. In the same time antibodies belonged to IgM to these viruses have been detected with higher frequency than at healthy person. This difference was maximal in antibodies to EBV.

Поступила 25.11.2007

Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С у больных различными клиническими формами туберкулеза легких

Э.Н.Мамедбеков, Ф.А.Мамедьярова, Н.Р.Рзаева,
М.К.Мамедов, Я.Ш.Шихалиев, А.Э.Дадашева

Азербайджанский институт усовершенствования врачей им.А.Алиева,
Городской противотуберкулезный диспансер N.1,
Республиканский центр по борьбе со СПИД, г.Баку

Инфекции, вызванные вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС), продолжают оставаться одной из серьезных проблем для медицинской науки и современного здравоохранения, поскольку в эпидемиологический процесс, вызванный этими вирусами, вовлечено около 10% населения земного шара [7]. С другой стороны, туберкулез легких и других органов после многолетнего перерыва за последние 20 лет вновь обрел характер реальной угрозы здоровья для населения многих стран. И отнюдь, не удивительно, что, имея широкое распространение в мире, трансфузионные вирусные гепатиты и туберкулез часто поражают одних и тех же людей - во многих странах отмечается неуклонное повышение частоты случаев сочетанного инфицирования детей и взрослых как микобактериями туберкулеза, так и ВГВ и ВГС, регистрируемых как в туберкулезных стационарах, так и вне их [9].

Именно последнее обстоятельство предопределяет важность проблемы сочетания туберкулезной инфекции с инфекциями, вызванными ВГВ и ВГС [3].

Приняв во внимание тот факт, что проблема взаимосвязи туберкулеза с инфекциями, вызванными вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС), все еще остается весьма актуальной для целого ряда регионов мира, а единственное исследование, посвященное оценке широты распространения инфекций, вызванных ВГВ и ВГС, среди больных туберкулезом легких (ТЛ) в Азербайджане было осуществлено более 10 лет назад [5], мы поставили перед собой цель определить широту и выявить особенности распространения и течения инфекций, вызванных этими вирусами, среди больных ТЛ, находящихся в профильном стационарах, а также исследовать некоторые клинические аспекты ВГВ- и ВГС-инфекций у больных ТЛ.

С этой целью нами было проведено серологическое обследование сывороток крови 600 больных ТЛ, находившихся на стационарном лечении в клинике Городского противотуберкулезного диспансера N.1 г.Баку на протяжении периода 2005-2007 гг. У половины у них были острые формы ТЛ, а у второй половины - хронические формы ТЛ.

Из образцов взятой из вены крови больных выделялись сыворотки, которые после биохимического исследования, сохранялись в холодильнике и исследовались с помощью твердофазного иммуноферментного

метода для выявления в них маркеров инфицирования ВГВ - поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) и антител к ВГС (anti-HCV). Эти исследования проводились с использованием коммерческих наборов реагентов, предназначенных для серологической диагностики ВГВ - и ВГС-инфекций.

Результаты определения у больных ТЛ указанных серологических маркеров инфицирования мы сравнили с результатами ранее проведенного нами аналогичного серологического обследования группы здоровых лиц в возрастной группе от 18 до 53 лет, однократно сдававших кровь в качестве доноров [10]. Такое сравнение показало, что частота выявления HBsAg и выявления anti-HCV в общей группе больных ТЛ почти в 3 раза и более, чем в 2 раза, соответственно, превышали аналогичные показатели, определенные у здоровых жителей г.Баку ($p < 0,05$).

На основании изложенных выше фактов мы пришли к заключению о том, что инфицированность больных ТЛ указанными вирусами оказалась существенно больше, нежели у здоровых лиц, проживающего в том же регионе, что и больные ТЛ, что вновь подтвердило обоснованность мнения о целесообразности выделения больных ТЛ в самостоятельную группу высокого риска инфицирования ВГВ и ВГС [4, 6].

Далее, мы сравнили частоту выявления HBsAg и anti-HCV у больных острыми формами ТЛ и у больных хроническими формами ТЛ. Результаты такого сравнения сведены в таблицу.

Как видно из таблицы, частота обнаружения как HBsAg, так и anti-HCV у больных острыми формами ТЛ мало отличалась от соответствующих показателей, определенных у здоровых лиц. В то же время, у больных хроническими формами ТЛ эти серологические маркеры выявлялись значительно чаще. Так, HBsAg них выявлялся более, чем в 4 раза чаще, чем у больных острыми формами ТЛ ($p < 0,01$). Anti-HCV у больных хроническими формами ТЛ выявлялись более, чем в 2 раза чаще, нежели у больных острыми формами ТЛ ($p < 0,05$).

На основании изложенных выше фактов мы пришли к заключению о том, что в нашем наблюдении показатели инфицированности обоими гепатотропными вирусами у больных хроническими формами ТЛ оказались выше, чем у больных острыми формами ТЛ.

Таблица. Частота выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС в общей группе больных туберкулезом легких (ТЛ), в группах острым ТЛ и хроническим ТЛ, а также в группе безвозмездных доноров крови

Контингенты обследованных лиц	Число обследованных	Выявлены:		
		HBsAg*	anti-HCV*	HBsAg и anti-HCV
Больные острым ТЛ	300	12 (4,0±1,1%)	21 (7,0±1,5%)	3 (1,0%)
Больные хроническим ТЛ	300	42 (14,0±2,0%)	52 (17,3±2,1%)	11 (3,7%)
Больные ТЛ (всего)	600	54 (9,0±1,2%)	73 (12,2±1,3%)	14 (2,3%)
Доноры крови	250	8 (3,2±1,1%)	15 (6,0±1,5%)	2 (0,8%)

Необходимо отметить, что аналогичная закономерность ранее была отмечена одним из авторов настоящего сообщения, с участием которого было осуществлено серологическое обследование группы больных ТЛ, находившихся в одном из фтизиатрических учреждений Московской области [1, 8]. Последнее позволило полагать, что данная закономерность, отмеченная в двух географически разрозненных регионах, может иметь универсальный характер.

Тот факт, что показатели инфицированности как ВГВ, так и ВГС оказались более высокими у больных хроническими формами ТЛ и более низкими среди больных острыми формами ТЛ, был вполне объясним тем, что инфицирование обоими вирусами происходило посредством одних и тех же путей и при участии одних и тех же факторов передачи возбудителей.

Сравнительно меньшие показатели инфицированности больных острыми формами ТЛ, по-видимому, были связаны с тем, что эти пациенты, будучи до заболевания ТЛ частью здорового населения, оказались случайно "выделенными" из общей популяции в силу их инфицирования микобактериями и возникновения у них туберкулеза.

В свою очередь, более высокие значения показателей инфицированности больных хроническими формами ТЛ, по всей вероятности, были обусловлены тем, что длительное пребывание в клинике и/или частая госпитализация повышали риск инфицирования. Это предположение хорошо согласуется с известным мнением о том, что показатели инфицированности ВГВ и ВГС закономерно возрастают по мере увеличения времени пребывания индивидов в составе групп высокого риска инфицирования [6].

Таким образом, на основе полученных нами данных можно прийти к двум основным выводам. Во-первых, частота выявления серологических маркеров инфицирования как ВГВ, так и ВГС у больных ТЛ превышала аналогичные показатели у инфицированных этими вирусами здоровых лиц. Во-вторых, частота выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС у больных ТЛ возрастала по мере увеличения продолжительности основного заболевания.

И, если принять во внимание тот факт, что основной причиной более широкого распространения ВГВ- и ВГС-инфекций среди больных хроническими формами ТЛ, является их нозокомиальное инфицирование в период пребывания в профильном стационаре, последний вывод должен восприниматься как

прямое указание на необходимость дальнейшего совершенствования комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий, проводимых во фтизиатрических стационарах, и последовательного повышения их эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С у больных туберкулезом легких. - Мир вирусных гепатитов (Москва), 2005, N.4, с.14-15; 2. Лобзин Ю.В. Огарков П.И., Жданов К.В. Вирусные гепатиты у больных острым и хроническим туберкулезом. - Мир вирусных гепатитов, 2002, N.2, с.14; 3. Мамедбеков Э.Н., Рзаева Н.Р. О проблеме вирусных гепатитов у больных туберкулезом - Современные достижения азербайджанской медицины, 2007, N.1, с.6-11; 4. Мамедбеков Э.Н., Мамедьярова Ф.А., Кязимова Л.Г. и др. Результаты серологического обследования больных туберкулезом легких на специфические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С. - Там же, 2007, N.4, с.132-136; 5. Мамедбеков Э.Н., Шихалиев Я.Ш., Абасов Э.Ю. и др. Маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С у больных острым и хроническим туберкулезом легких. - Здоровье (Баку), 1996, N.4, с.23-25; 6. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Механизм инфицирования как основа классификации групп высокого риска инфицирования вирусами гепатита В и С. - Современ. достижения азербайдж. медицины, 2006, N.2, с.42-45; 7. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Семенов Т.А., Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные гепатиты: традиционные и нетрадиционные аспекты медико-социального значения. - Мир вирусных гепатитов, 2005, N.2, с.4-12; 8. Михайлов М.И., Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные гепатиты у больных туберкулезом: клинико-эпидемиологическое значение и особенности распространения. - Биомедицина, 2005, N.1, с.3-8; 9. Нечаев В.В., Михайлов М.И., Сологуб Т.В. и др. Туберкулез и заболевания печени: вчера, сегодня, завтра. - Мир вирусных гепатитов, 2005, N.7-8, с.20-21; 10. Рзаева Н.Р. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С и активность аминотрансфераз у здоровых жителей г.Баку. - В кн.: Сборник научных трудов, посвященный 70-ти летию Азербайджанского института усовершенствования врачей им.А.Алиева. Баку, 2005, с.167-169.

SUMMARY

Serologic markers of hepatitis B and C viral infections detected among patients with different clinical forms of tuberculosis
E.Mamedbekov, F.Mamedyarova, M.Mamedov, N.Rzayeva, Y.Shikhaliyev, A.Dadasheva

The paper contains results obtained at serologic examination of 600 lung tuberculosis (LT) patients had been performed for detection of specific markers of hepatitis B and C viral infection.

The authors compared frequency of HBsAg and anti-HCV detection at patients with acute forms of LT and at patients with chronic forms of LT and demonstrated existing of substantial difference between these parameters.

Поступила 27.11.2007

Стоматологические аспекты вирусных гепатитов

Р.Ш.Везиров

Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку

Вирусные (парентеральные) гепатиты относятся к одной из наиболее серьезных и актуальных проблем медицинской науки и практического здравоохранения, так как характеризуются непрерывно увеличивающейся заболеваемостью, неблагоприятным исходом и смертностью [1, 3, 6].

Гепатиты в связи с широтой распространения, уровнем заболеваемости, тяжестью течения и частотой развития хронических форм рассматриваются и как социально значимая проблема. Это особенно касается парентеральных вирусных гепатитов В и С, осложнения которых представляют серьезную угрозу человечеству, поскольку с ними практически связаны многие летальные исходы. Согласно данным ВОЗ, в разных странах мира инфицировано более 1 млрд. человек [4, 5], в связи с чем во всех регионах мира констатируется напряженная эпидемиологическая ситуация, сопряженная с социальными и экономическими вопросами.

В литературе представлены сообщения о поражении различных органов и систем при вирусных гепатитах, однако весьма немногочисленны работы о вовлечении в общий патологический процесс органов полости рта. К таковым относятся: определение РНК в слюне, что с эпидемических позиций считается безопасным и удобным методом, далее сообщается, что в одном из эндемичных районов выявлено инфицирова-

ние вирусным гепатитом С и оральным лихен планус [7]. Не проводя соответствующих исследований по изучению состояния языка, автор - [8] лишь рекомендует это исследование, а микробиоценоз полости рта у больных с несколькими видами вирусных гепатитов описывает [2], при этом только констатируя факты нарушения микробных ассоциаций.

Вышеуказанные работы, естественно, не отражают полноту признаков поражения зубочелюстной системы, возникающих при гепатитах В и С, что нацеливает на восполнение этого пробела. Если учесть и тот факт, что в настоящее время вопросы сочетанных поражений и взаимосвязи общесоматических заболеваний с челюстно-лицевой областью, отражающие сущность генеза патологического процесса, находятся в центре внимания, то разрешение их может в определенной степени способствовать ранней диагностике, предотвращению осложнений и в целом удлинению ремиссий и сохранению жизни больных.

Следует отметить, что нередко больные с изменениями в полости рта, в том числе при гепатитах, могут впервые обращаться к стоматологам, от знаний которых во многом зависит раннее распознавание болезни и начало этиотропной терапии.

Учитывая чрезвычайную актуальность медико-социальной проблемы гепатитов, нами запланировано

Таблица. Перечень диагностических критериев

Сухость во рту	Налет на языке
Горечь в полости рта	Локализация налета на языке
Иктеричность слизистой оболочки полости рта (СОПР)	Глоссит
Болезненность в полости рта	Глоссалгия
Гиперемия маргинальной десны	Заболевания пародонта
Цвет слизистой оболочки полости рта	Локализация геморрагических элементов
Локализация иктеричности полости рта СОПР	
Состояние влажности СОПР	Наличие гиперпластического синдрома
Индекс КПУ	
Гигиенический индекс	Признаки кандидоза в полости рта
Индекс РМА	
Индекс CRITN	
Хейлит	Лейкоплакия кератоз
Отечность языка	Увеличение регионарных лимфоузлов
Состояние сосочков языка	Скорость – Вязкость – РН слюны –
желобоватых –	
листовидных –	
грибовидных –	
нитевидных –	

комплексное изучение стоматологического статуса у больных с парентеральными гепатитами В и С.

Для подробного изучения взаимосвязи признаков симптоматических проявлений гепатитов в стоматологическом статусе больных нами разработан вопросник, включающий перечень нижеследующих диагностических критериев: пол, возраст, диагноз (табл.).

Первоначальные результаты изучения клинической картины состояния полости рта у 43 больных преимущественно с хроническими формами парентеральных гепатитов В и С выявили ряд стоматологических заболеваний с признаками поражения твердых и мягких тканей, особенно выраженных в области слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ. При этом у всех больных наблюдалась иктеричность слизистой оболочки мягкого неба, анемичный оттенок цвета слизистой оболочки твердого неба, желтушное окрашивание протоков околоушных подчелюстных и подъязычных слюнных желез. Выявлен также геморрагический синдром в виде кровоизлияний на слизистой оболочке полости рта, варьирующих по форме, размеру и количеству, наиболее часто проявляющиеся на слизистой оболочке губ и мягкого неба.

Лингводиagnostика, как важный диагностический метод, показала ярковыраженную клиническую картину поражения языка с характерным комплексом патологических проявлений: отечность с фестончатой выраженностью отпечатков зубов на боковых поверхностях и кончике языка, кандидозный налет и др. У более 50% больных на слизистой оболочке полости рта прослежен красный плоский лишай.

Выявленный визуальным осмотром вышеуказанный симптомокомплекс с последующим комплексным

изучением состояния поражения полости рта при вирусных гепатитах может быть диагностическим подспорьем и основанием для оказания патогномичной стоматологической помощи в общей терапии больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апросина З.Г., Серов В.В. Хронические вирусные заболевания печени, пато- и морфогенез, клиническая характеристика. - Терапевт. Архив, 1995, N.5, с.77; 2. Журавлева З.В., Гажва С.И., Кузнецова И.С. Микробиоценоз полости рта у больных парентеральными вирусными гепатитами. - Материалы XI международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов, 2005, с.68; 3. Закиров И.Г. Цирроз и рак печени, ассоциированные с вирусными гепатитами В и С. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2003, N.1, с.26; 4. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. Практическое руководство - М.:Геотар, 1999, с.19; 5. Нагоев Б.С., Габрилович М.И., Сижажева Л.Ф. Клинико-морфологическая характеристика вирусного гепатита С. - Эпидемиология и инфекционные болезни, 2000, N.1, с.28; 6. De Francesco Raffaele, Migliacio Qiovanni. Challenges and successes in developing the therapies for hepatitis C. - Nature, 2005, v.436, N.7053, с.953; 7. Canipsi, Fedele, Lo Russo et al. - HCV infeksiyon and olar lixen planus. A weak association wtien HCV in epidemic. - J. Viral Hepatitis, 2004, v.11, B.5, p.455; 8. Huang Xiao-bo, Li Zong-Xin, Li-Bin et al. Zhonqiao zhongxiyi jiche jijiu zazhi. - Chin. S. Integr Tradit and West Med. In intens and Crit Care, 2004, v.11, N.14, p.204.

SUMMARY

Stomatological aspects of viral hepatitis

R. Vezirov

The study dedicated to link between chronic viral hepatitis and condition of an oral cavity. The author presents data regarding some indirect stomatological diagnostic criteria related to chronic hepatitis.

Поступила 28.11.2007

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

К СТОЛЕТИЮ МЕТОДА РАЗРАБОТКИ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ КЛЕТОК IN VITRO

Культивируемые клеточные системы - столетие на службе науки

Сто лет назад была успешно осуществлена разработка, заложившая основу технологии, без которой многие открытия в области физиологии, биохимии и, главное, вирусологии, в итоге создавшие современное лицо медико-биологических наук, так и не были бы сделаны. В 1907 г. американский физиолог Росс Гранвиль Гаррисон впервые осуществил относительно длительное культивирование клеток спинного мозга головастика в лимфе лягушки и стал основоположником метода культивирования клеточных систем *in vitro*.

Отметим, что до Гаррисона эту задачу пытались решить несколько исследователей. Так, еще в 1885 г. французский эмбриолог У.Рау впервые доказал принципиальную возможность сохранения живых тканей вне организма и добился сохранения жизнеспособности оболочки куриного эмбриона в теплом физиологическом растворе. Немецкий исследователь Б.Леб в 1897 г. продемонстрировал возможность поддержания в жизнеспособном состоянии клеток крови и соединительной ткани в пробирках с сывороткой и плазмой крови.

Называя предшественников Гаррисона, уместно вспомнить Люнгрена, который в 1898 г. поддержал эксплантаты кожи человека в жизнеспособном состоянии с сохранением их способности к реимплантации, Джолли, в 1903 г. наблюдавшего деление клеток насекомых, а также Биба и Эвина, которые в 1906 г. наблюдали деление клеток лимфосаркомы собаки, полученных в процессе трансплантации этой опухоли.

Изучая рост нейронов лягушки, Гаррисон, используя классическую методику "висячей капли", в течение нескольких недель наблюдал рост этих клеток на поверхности лимфатического тромба, помещенного в каплю лимфы.

Наиболее весомый вклад в развитие этого метода на начальном периоде его становления внесли известный американский хирург-экспериментатор Алексис Каррель и его ассистент Монтрис Берроуз. Последний еще в 1910 г. модифицировал методику Гаррисона и, используя тромб крови курицы вместо сгустка лимфы лягушки, на протяжении нескольких дней наблюдал за сохраняющимися жизнеспособность *in vitro* клетками тканей теплокровных животных.

Активно работая в этой области, Каррель впервые применил для культивации эксплантированных клеток плазму крови, обогащенную экстрактом эмбриона, что повышало выживаемость клеток и ускоряло их деление. Используя тонкую хирургическую технику для отделения изолированных колоний и переноса их в новую среду, а также разработанную им технически весьма сложную, но эффективную систему предотвращения контаминации клеток, он, в условиях отсутствия антибиотиков, добился немалых успехов.

С помощью этих подходов в январе 1912 г. Каррель приступил к культивированию клеток сердца куриного эмбриона, а через год опубликовал результаты своих наблюдений под интригующим названием "Культивирование "бессмертных" клеток". Работы Карреля вызвали большой интерес в широких кругах ученых и особенно среди вирусологов - к этому времени уже была очевидной неспособность вирусов размножаться в питательных средах, используемых в бактериологии, и использование культивируемых клеточных систем в качестве "живой" питательной среды для размножения вирусов а priori представлялось чрезвычайно перспективным.

Не удивительно, что были немедленно предприняты попытки "выращивать" вирусы в культивируемых *in vitro* клетках, одна из которых увенчалась успехом уже в 1913 г. - Константину Левадити удалось добиться, хотя и кратковременного, размножения вируса полиомиелита в клетках спинномозгового ганглия обезьяны *in vitro*, а в 1919 г. А.Израэли и И.Ламбер сумели вырастить в культуре ткани вирус вакцины оспы.

Уже в 1925 г. Р.Паркер и П.Ниль доказали способность многих вирусов репродуцироваться в клеточных системах *in vitro*, а в 1928 г. супруги Г.и М.Мейтленды предложили для культивирования вирусов среду, состоящую из клеток почки курицы, суспендированных в растворе Тироды с куриной сывороткой. Два года спустя американцы А.Ли и Т.Риверс показали, что исключение из состава среды сыворотки не оказывает существенного влияния на ее способность поддерживать жизнеспособность помещаемых в нее клеток.

В 20-е гг. XX в культивируемые клеточные систе-

мы начали понемногу использоваться в биохимических и других исследованиях, но наиболее интенсивно они применялись в вирусологии, где их использование создало принципиально новые методические возможности.

К этому времени в ходе проделанных работ был внесен ряд поправок в рецептуру сред для культивирования клеток, а в к 1924 г. Каррель установил, что эксплантированные клетки, будучи прикреплены к твердой основе, лучше сохраняют жизнеспособность.

Этот факт лег в основу предложенной им методики, названной "методом неподвижных пробирок", - вносимая в питательную среду плазма свертывающаяся формировала на стенках пробирки фибриновую подложку, к которой прикреплялись клетки (в 1926 г. Каррель предложил осуществлять культивирование в специальных широкодонных чашках, позднее названных его именем).

В 1925 г. С. Левенштадт указал на перспективность постоянного поддержания клеток в суспендированном состоянии - идею на практике реализовал американец Джордж Джей, разработавший в 1933 г. "метод вращающихся пробирок". При инкубировании пробирок во вращающихся установках клетки не оседают на дно и постоянно остаются в суспендированном состоянии - это обеспечивает их непрерывное обмывание питательной средой и удаление продуктов распада с их поверхности.

Однако, несмотря на эти разработки, методика работы с клеточными системами оставалась весьма сложной и трудоемкой, а их применение в вирусологических исследованиях требовало больших усилий и не всегда обеспечивало достаточную воспроизводимость результатов - в такой ситуации выделение и культивирование вирусов продолжало осуществляться почти исключительно путем заражения восприимчивых лабораторных животных.

В 1931 г. Эрнст Гудпасчур и Алис Вудроф, вирусологи из США, разработали метод выращивания вирусов на куриных эмбрионах (в оплодотворенных куриных яйцах), который после внесения Ф. Бернетом и У. Бевериджем ряда технических модификаций превратился в весьма простой метод, пригодный как для первичного выделения вирусов от больных, так и накопления их в больших количествах, в том числе - с целью изготовления вакцин. Преимуществом этого метода являлось то, что большинство вирусов человека и животных обладает более или менее выраженной способностью размножаться в куриных эмбрионах, и то, что их применение обеспечивает меньший, по сравнению с клеточными системами, риск контаминации бактериями из окружающей среды. В силу доступности и удобства метода большинство вирусологов стали широко использовать его, а работа с клеточными системами продолжалась лишь в отдельных лабораториях.

Интерес к клеточным системам вновь возрос после 1949 г., когда американские вирусологи из Гарвардского университета Джон Эндерс, Томас Уэл-

лер и Фредерик Роббинс разработали очень удобный метод выращивания вирусов в среде содержащей аминокислоты, витамины и азотистые основания в культуре клеток, организованной виде одного сплошного слоя на стекле.

В основе их метода лежала длительная обработка тканей трипсином, позволявшая за счет ферментативного разрушения связывающего клетки между собой межклеточного вещества высвобождать из тканевой матрицы отдельные клетки и получать однородную суспензию клеток в питательной среде. Осадив эти клетки на дно сосуда, исследователи сумели получить "монослой" клеток, прикрепившихся к стеклянной поверхности и сохранивших способность к делению. Меняя питательную среду, размножение этих клеток удавалось поддерживать достаточно долго. Учитывая, что этот метод отличался целым рядом ценных преимуществ перед методом куриных эмбрионов и позволял получать большие количества вируса, он был взят на вооружение вирусологами всего мира. Отметим, что благодаря именно этому методу вскоре была создана первая вакцина против полиомиелита (вакцина Солка), за что эти ученые в 1954 г. были удостоены Нобелевской премии.

В 1952 г. этот метод был усовершенствован американскими вирусологами Ренато Дульбекко и Мартином Фогтом, которые на основе клеточных культур Эндерса разработали методику покрытия монослоя инфицированных вирусом клеток прозрачным агаром, что позволяло фиксировать появляющиеся (в результате размножения вируса) в монослое клеток очаги деструкции в виде "просветленных" участков - каждый из них представлял собой своеобразную колонию вируса, образующуюся при реализации цитопатогенной активности одной инфекционной вирусной частицы. В такой модификации эта методика получила название "метода негативных пятен" или "метода бляшек". Более того, подвергнув культуру витальной окраске (например, нейтральным красным, можно было идентифицировать "бляшки", отличающиеся по цвету от остальных участков поверхности культуры).

Преимущества метода однослойных культур и, особенно, метода негативных пятен очевидны. Во-первых, он облегчал наблюдение за инфицированными клетками и обнаружение их повреждений вирусами, что позволило всесторонне исследовать процесс репродукции многих вирусов животных и человека на клеточно-молекулярном уровне. Во-вторых, с его помощью удавалось выращивать вирусы и накапливать большие их количества вне организма животных - его применение создало объективные предпосылки для сознания ряда противовирусных вакцин. В-третьих, он позволял легко выделять чистые линии вируса, поскольку каждая "бляшка" представляла собой колонию клеток, инфицированных потомством отдельной вирусной частицы - благодаря этой особенности применение этого метода позволило впоследствии открыть ряд ранее неизвестных вирусов и идентифицировать отдельные клоны одного и того же вируса,

что открыло широкие возможности для развития генетики и молекулярной биологии вирусов. И, наконец, этот метод позволил процедуру титрования вирусов методически приблизить к широко известному методу титрования бактериофагов на "газоне" выросших на поверхности агара бактериальных клеток по методу, разработанному А.Грация в 1936 г.

Иначе говоря, благодаря этому методу, стало возможным производить расчет количества инфекционных вирусных частиц и количественно оценивать противовирусную активность лекарственных препаратов. Это не только позволило вирусологии стать в один ряд с точными науками, но и открыло широкие возможности для развития исследований в области противовирусной химиотерапии. Поэтому после появления этих разработок сфера использования культуры клеток значительно расширилась, а в вирусологии оно постепенно вытеснило методы культивирования вирусов в организме животных и эмбрионах.

Значение этого метода, который фактически произвел революцию не только в вирусологии, но и в ряде других отраслей биологии и медицины, трудно переоценить и сегодня - по своей эффективности и доступности он и в настоящее время по праву считается наилучшим, оставаясь самым распространенным методом выделения вирусов. Вместе с тем, широкое внедрение в практику методов поддержания клеточных систем и, главное, создание к середине 50-х гг. XX в устойчивых линий культивируемых клеток, стало возможным в силу трех обстоятельств.

Во-первых, появление пенициллина, а позднее и других антибиотиков позволило снять с повестки проблему контаминации клеточных систем бактериальными и грибковыми агентами, которая служила серьезным препятствием для их использования даже в научных целях и сильно тормозило их широкое применение для решения практических задач. Добавление в питательную среду антибиотиков позволило в сотни раз снизить риск обсеменения клеточных систем посторонними бактериями и грибами.

Во-вторых, к концу 50-х гг. XX в. были разработаны оптимизированные составы нескольких стандартных питательных сред, предназначенных для культивирования *in vitro* клеток различного происхождения и гистогенеза, а позднее начато их промышленное производство. Это значительно упростило применение этих сред с унифицированным составом и способствовало не только расширению сферы использования культивируемых клеточных систем, но и повышению воспроизводимости результатов, получаемых в разных исследованиях.

В-третьих, объединение принципов сохранения (в форме клеточной массы) используемых в экспериментальной онкологии еще с начала XX в штаммов злокачественных опухолей животных и принципов поддержания клеточных систем, в итоге привело к созданию устойчивых линий культивируемых *in vitro* клеток, сохраняющих свои основные свойства на протяжении многих лет.

Если первое из названных выше обстоятельств не имело прямой связи с разработками в области культивируемых *in vitro* клеточных систем, то два последних обстоятельства были результатом целенаправленных изысканий, непосредственно связанных с этими системами. Поэтому ниже мы кратко охарактеризуем эти исследования и их основные результаты.

Вопрос об оптимизации химического состава питательных сред, используемых для культивирования клеток, ставился еще Каррелем, но систематические исследования в этой области начались только в середине 40-х гг. XX в и велись в основном в Национальном институте рака в США. В этих исследованиях было показано, что основой таких сред должны стать довольно сложные по составу солевые растворы, обладающие не только определенным соотношением концентраций компонентов, но и строго определенными значениями pH и осмолярности. Так были разработаны прописи солевых растворов и, в том числе, известных сегодня как растворы Эрла и Хенкса, незначительно отличающиеся по составу и буферной емкости.

В 1948 г. канадцы Дж.Морган, Г.Моргон и П.Паркер приступили к созданию универсальной питательной среды, способной максимально полно обеспечить клетки всеми питательными субстратами, необходимыми для их выживания и пролиферации. В итоге была создана среда, включающая 61 химический компонент и известная под названием "среды 199". Однако, несмотря на хорошие ростовые характеристики, эта среда, которая широко используется и сегодня, оказалась далекой от идеала - она пригодна для решения лишь ограниченного круга задач, связанных с технологией культивирования клеток.

В 1955 г. Г.Игл на основе раствора Эрла разработал "минимальную питательную среду", содержащую лишь 29 компонентов и предназначенную для использования только после добавления сыворотки, содержащей, как сегодня известно, не только факторы, необходимые для стимуляции роста, но и ряд других важных субстанций. В дальнейшем были разработаны рецептуры многих других сред, и в настоящее время в промышленном масштабе изготавливается несколько десятков различных сред, предназначенных для культивирования клеток, причем для решения различных научных и технологических задач обычно используются разные питательные среды.

Не менее интересна и история создания устойчивых клеточных линий, долгие годы "живущих" *in vitro*. Ее начало также восходит к началу XX в. и тесно связано с исследованиями в области экспериментальной онкологии и работой по выведению пород и чистых линий таких лабораторных животных, как мыши и крысы.

В процессе наблюдения за животными, содержащимися в вивариях, регулярно выявлялись случаи спонтанного возникновения у них злокачественных опухолей. Методом эксплантации кусочков этих опухолей и их имплантации здоровым животным того же вида отдельные исследователи сумели получить ли-

нии перевиваемых опухолей, длительно сохраняемых в сериях пассажей на животных.

Таким путем П.Эрлих еще в 1905 г. получил первую перевиваемую опухоль, изначально представленную клетками спонтанно возникшего у мышей рака молочной железы, ныне сохраняемую во многих лабораториях мира. В дальнейшем таким путем были получены и другие перевиваемые опухоли мышей и крыс.

После верификации возможности индуцировать опухоли у животных воздействием канцерогенных веществ и ионизирующей радиации, стало возможным получать опухоли путем направленной индукции - таким путем, в сочетании с методом пассирования на животных, был получен целый ряд других опухолей.

Все эти опухоли по мере пассирования на животных утрачивали свою изначальную тканевую дифференцировку и превращались в недифференцированные опухоли с высоким пролиферативным потенциалом, а их клетки при введении здоровым животным стабильно вызывали у них развитие опухолей, которые, в свою очередь, поддавались последующей перевивке другим животным.

Попытки культивировать опухолевые клетки *in vitro* в ряде случаев оказались успешными, хотя полученные культуры сохранялись на протяжении лишь непродолжительного периода. Но даже эти результаты вызвали интерес у онкологов, получивших возможность наблюдать и исследовать опухолевый рост *in vitro*. Вирусологи же увидели в таких культурах потенциальную среду, пригодную для размножения вирусов, тем более, что клетки опухолей отличались быстрым ростом и высокой способностью к выживанию. Начало их использования в вирусологии было положено в 1923 г. румынскими вирусологами К.Левадити и Ш.Николау, которые воспроизвели размножение вакцинного вируса бешенства в тканях опухоли крысы.

Наконец, в 1941-1943 гг. Дж.Джей и У.Эрл показали, что длительное культивирование клеток может приводить к спонтанному появлению в их популяции иммортализованных клеток, имплантация которых животным часто способна приводить к развитию у них опухолей. Используя метод отбора, Эрл в 1943 г. получил перевиваемую культуру фибробластов мышей, ныне обозначаемую как "L"-клетки.

Однако широкое использование опухолевых клеток в научных исследованиях стало возможным лишь в начале 50-х гг. прошлого века после создания более совершенных искусственных питательных сред. Всего за последующее десятилетие было создано несколько клеточных культур, полученных из опухолей животных и человека и обладающих способностью при их культивировании в адекватных условиях к не-

ограниченному размножению вне организма.

Десятки таких клеточных культуры передаваясь из лаборатории в лабораторию, долгие годы культивируются в научных центрах многих стран мира и получили название устойчивых "клеточных линий". Более того, разработка щадящих методов их криоконсервации (с этой целью первоначально использовался глицерин, а с середины 60-х гг. XX в. - диметилсульфоксид) позволила создать в ряде ведущих институтов "банки" клеточных линий.

Ярким подтверждением возможности многолетнего сохранения таких линий может послужить используемая уже более полувека и хорошо известная многим исследователям первая из созданных клеточных линий опухолей человека - линия HeLa, которая была получена Дж.Джеем в университете Дж.Гопкинса еще в 1951 г. из клеток плоскоклеточного рака шейки матки чернокожей пациентки по имени Henrietta Lack (отсюда и известная аббревиатура - HeLa).

В заключение отметим, что некоторые клеточные линии были получены и из клеток здоровых тканей. Отметим, что первая из таких линий, известная как "бессмертная" культура из клеток куриного эмбриона, полученная Каррелем еще в 1913 г., просуществовала около 35 лет. Сегодня широко используется и линия диплоидных клеток человека WI-38, полученная Л.Хейфликом и П.Мурхидом еще в 1961 г.

Итак, мы проследили историю периода возникновения и становления технологии получения культивируемых *in vitro* клеточных систем, но в рамках небольшого очерка не смогли коснуться второго, современного периода ее развития. Между тем, научное значение и истинные практические возможности этой технологии высветились наиболее ярко именно за последние полвека, ознаменовавшие ее расцветом. Но эти события, несомненно, заслуживают стать предметом нескольких самостоятельных эссе, способных в должной мере отразить достижения науки, не столь удаленные от нас временем.

В заключение хотим подчеркнуть, что клеточные системы успешно используются во многих областях биологии и медицины как неоценимый метод научного исследования, который и сегодня продолжает совершенствоваться. Более того, впечатляющие успехи, достигнутые в цитологической биотехнологии, и, в первую очередь, в области использования стволовых клеток, дают основания полагать, что в обозримом будущем, когда развитие науки и биотехнологии будет ставить перед исследователями все новые и новые задачи, востребованность этих систем еще более возрастет.

М.К.Мамедов, А.А.Кадырова
Международная Экоэнергетическая
Академия, г.Баку

К ДЕВЯНОСТОЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ БАКТЕРИОФАГОВ

Вирусы бактерий: на переднем крае науки и биотехнологии

Термин "бактериофаг" впервые появился в 1917 г. в статье канадского бактериолога Феликса д'Эрреля (1873-1949) из института Пастера в Париже. Этот факт нередко становится поводом для ошибочного вывода о том, что феномен бактериофагии был открыт именно д'Эррелем. Однако, в действительности, первое описание этого феномена в литературе появилось еще в 1913 г. в журнале "Lancet" в небольшом сообщении английского военного врача Уильяма Фредерика Туорта (1877-1950), проводившего исследования в одной из лабораторий Лондонского университета.

Культивируя на твердой питательной среде белый стрептококк, Туорт обнаружил "стекловидно преобразованные" (glassy transformed) колонии этих бактерий. Более того, он обнаружил, что безмикробный фильтрат суспензии бактерий, взятых из таких колоний, был способен растворять свежие колонии этих же бактерий, выросшие на других чашках. Ученый предположил, что отмеченное им явление было связано с выработкой самими бактериями растворяющего их аутолитического фермента и назвал его "передающимся лизисом". Позднее он допустил, что оно могло быть вызвано каким-то вирусом, поразившем бактерий - его вторая статья "Исследование природы ультрамикроскопических вирусов" была опубликована в том же журнале в 1915 г.

Узнав о наблюдениях Туорта, д'Эррель вспомнил о своих наблюдениях, проведенных им еще в 1910 г. в Мексике, Гвиане и Тунисе, - выращивая одну из бактерий, патогенных для саранчи, он наблюдал феномен просветления колоний, назвал его *taches vierges*, но не дал ему надлежащей трактовки, хотя и опубликовал эти данные в научных трудах института Пастера в 1916 г.

Знакомство с выводами Туорта навело его на мысль о том, что в основе его собственных наблюдений лежал антагонизм бактерий и паразитирующего на них какого-то организма. Это побудило д'Эрреля начать поиски истинной причины феномена "передающегося лизиса". А поскольку в тот период он изучал дизентерию, эти изыскания свелись к поиску бактериофага дизентерийной палочки. Вскоре ему удалось выявить "дефектные" колонии этих бактерий, выделенных у пациента, выздоравливающего от дизентерии в госпитале при институте Пастера. Во избежании путаницы, фактор, вызывающий лизис бактерий, ученый назвал "бактериофагом" (т.е. пожирающим бактерии) или кратко "фаги" (сегодня последний вариант представляется предпочтительным, поскольку уже известны вирусы, поражающие актиномицеты

и низшие водоросли).

Выделив и детально изучив первый фаг, исследователь совместно с сотрудниками своей лаборатории в течение 6 лет продолжал поиски и изучение фагов, активных против других бактерий. Не детализируя результаты, полученные д'Эррелем, можно утверждать, что к 1922 г. им были установлены следующие факты: а) фаги не являются ферментами, а представляют собой дискретные и очень мелкие (проходящие через бактериальные фильтры) живые объекты, способные к размножению и, вероятно, являющиеся вирусами бактерий; 2) фаги специфичны и каждый фаг может размножаться в бактериях лишь одного вида, а часто - только в некоторых штаммах; 3) на бактериях одного и того же вида может паразитировать несколько разных видов фага; 4) возможно, что фаг найдет применение в качестве средства для лечения соответствующих инфекционных заболеваний.

Эти результаты привлекли внимание многих ученых к невидимому возбудителю лизиса бактерий и на его дальнейшем изучении сконцентрировались несколько исследователей, которых мы назовем ниже.

В первую очередь, следует вспомнить Жюля Борде и его коллег (М.Чуке и О.Гильдемайстер) которые еще в 1921 г. в стенах института Пастера в Брюсселе показали, что бактерии могут, без видимого ущерба для себя, длительно нести в себе фаг, причем такие бактерии обретают резистентность к повторному воздействию того же фага. Это явление они назвали "лизогенией", а вызывающие ее фаги - "умеренными" (в отличие от вирулентных) или лизогенизирующими.

Немалый вклад в изучение природы фагов внес известный австралийский вирусолог, впоследствии один из основоположников современной иммунологии сэр Френк Макферлейн Бернет (1899-1985). Еще в 1923 г. с помощью серологических реакций он показал, что популяция бактериофага гетерогенна и представлена несколькими антигенными вариантами, что указывало на наличие у фагов нескольких белков. На основе результатов исследований, проведенных им в период 1929- 1936 гг., он пришел к выводу о том, что размножению фагов предшествует их обратимая адсорбция на поверхность бактерий. Изучая лизогению у кишечной палочки, в 1929 г. он показал, что клетки лизогенных бактерий способны в ряде случаев внезапно освобождаться от фага (в 1931 г. Д.де Йонг установил, что фаги у лизогенной бактерии находятся в латентном состоянии). Бернет рассматривал и вопрос о механизмах видовой нечувствительности к фагам и

приобретенной (в результате лизогении) резистентности к действию фагов.

Значительный вклад в изучение фагов внес работавший в Германии, а затем в Англии молодой венгерский биохимик Макс Шлезингер (1907-1937). В 1933 г, вопреки господствовавшему вплоть до начала 30-х гг XX в мнению о том, что вирусы и, в том числе, фаги, состоят из белков, он установил, что фаги кишечной палочки состоят примерно из равных количеств белка и нуклеиновой кислоты, и уже в 1936 г, с помощью реакции Фельгена-Розенбека показал, что последняя представлена ДНК, отметив химическое сходство фага и хроматина ядер клеток. Заметим, что наличие белка и нуклеиновой кислоты в составе вируса табачной мозаики впервые было установлено лишь через год англичанами Ф.Боуденом и Н.Пири.

Изучение строения частиц фага также начал Шлезингер, который еще в 1932-1934 гг., используя метод темного поля в микроскопии, впервые сумел увидеть частицы фага *Vac.megaterium* (имевшие вид светящихся точек) и даже сосчитать их в препарате. В 1936 г, определив скорость осаждения частиц фага при центрифугировании их суспензии и произведя расчеты, он косвенным путем установил, что размеры этих частиц колеблются от 30 до 100 нм.

В 1940 г. в Германии Э.Пфанкух и Г.Коше впервые опубликовали сообщение об электронно-микроскопической визуализации бактериофагов, а через год их коллега Э.Руска получил первые электронно-микроскопические фотографии фаговых частиц (в 1942 г. детальные фотографии фаговых частиц различного типа были сделаны Сальвадором Лурия и Томасом Андерсеном в США).

Изучение лизогении, начатое Бернетом, продолжили Эжен Вольман и Элизабет Вольман, в 1936 г. показавшие наличие в развитии фагов инфекционной и неинфекционной фаз. Год спустя они установили существование интервала между "исчезновением" из среды проникающих в бактерии фаговых частиц и выходом из бактерий новых частиц, образовавшихся в бактериях *de novo*. Этот период они назвали "эклипсом" (от греч. - затмение) - термином, в дальнейшем использованным другими вирусологами. Эти ученые высказали мысль о том, что фаги могут содержать часть наследственной информации, заимствованной ими у бактерий.

В конце 30-х гг. интенсивные исследования фагов из Германии и Франции "переместились" в США, что, во многом, связано с работой Макса Дельбрюка (1906-1981) - немецкого специалиста по квантовой физике, заинтересовавшегося генетикой. В 1938 г. он сосредоточился на изучении биологии фагов в Калифорнийском технологическом институте в Пасадене - крупном научном центре, биологическим отделом в котором последовательно руководили такие ученые как Томас Морган и Лайнус Полинг (в тот период один из сотрудников Полинга - Эмори Эллис, занимаясь изучением размножения вирусов, в качестве модели выбрал фаг). По инициативе Дельбрюка к 1940 г. в

США сложилась группа исследователей (С.Лурия, Э.Эллис, А.Херши, Т.Андерсен и др.), известная в научных кругах как "фаговая".

Исследования, проведенные "фаговой" группой, оказались весьма плодотворными и позволили выявить детали цикла развития фагов и динамику их популяций. Кроме того, используя фаг в 1943 г. Лурия и Дельбрюк разработали тест, позволивший доказать мутационную основу изменчивости бактерий. Более того, разрабатывая генетические аспекты бактериофагии, эти ученые, по существу, заложили основы молекулярной биологии. Однако, истинное значение этих работ было оценено лишь спустя четверть века, и Дельбрюк, Херши и Лурия в 1969 г. были удостоены Нобелевской премии "за открытие цикла репродукции вирусов и развитие генетики бактерий и вирусов".

После того, как в 1944 г. бактериологи из Рокфеллеровского института в Нью-Йорке Освальд Эйвери, Колин Мак-Леод и Маклин Мак-Карти, повторив опыты Ф.Гриффитса по трансформации пневмококков (1928), установили, что веществом, ответственным за трансформацию бактерий, оказалась ДНК, стало ясно, что именно ДНК является хранителем и переносчиком генетической информации. Это еще больше консолидировало усилия ученых по развитию генетики бактерий и фагов (все известные тогда фаги являлись ДНК-содержащими).

В 1946 г. американцы Джошуа Ледерберг и Эдвард Тейтум открыли процесс конъюгации бактерий, с помощью которой вскоре была построена первая генетическая карта кишечной палочки. Далее, в 1951 г. Ледерберг и Н.Циндер обнаружили, что умеренные фаги способны переносить отдельные участки хромосомы одной бактерии в другую, изменяя, таким образом, свойства последней. Такой перенос ученые назвали "трандукцией". Работа американских ученых, внесшая немалый вклад в формирование представлений о процессах генетической рекомбинации у бактерий и структуре их генетического аппарата, получила высокую оценку - Ледерберг и Тейтум (совместно с Д.Бидлом) в 1958 г. стали лауреатами Нобелевской премии.

В 1951 г. Эстер Ледерберг выделила из кишечной палочки новый фаг, названный ею фагом-лямбда. Оказалось, что трандукция, осуществляемая этим фагом, всегда сопровождается переносом из бактерии в бактерию гена, ответственного за синтез фермента галактозидазы. Такая трандукция получила название "специфической".

И, наконец, в 1952 г. в лаборатории Колд-Спринг-Харбор Альфред Херши и Марта Чейз, используя радиоактивные изотопы серы (для маркировки белков фага) и фосфора (им метили фаговую ДНК), установили, что в инфицированных фагом бактериях обнаруживается только фаговая ДНК, но не белки. Это означало, что заражение бактерии фагом происходит исключительно за счет проникновения в нее только фаговой ДНК.

Стоит упомянуть и то, что генетические исследования с фагами кишечной палочки в конце 50-х гг. XX

в. проводил и известный американский генетик Сеймур Бензер, который на основе своих наблюдений в 1957 г. ввел в генетику используемый ныне термин "цистрон".

В 1959 г. Роберт Синхеймер установил, что геном фага фХ174 представлен однонитчатой кольцевидной ДНК, а вскоре были обнаружены РНК-содержащие фаги.

Тем временем, работы по изучению фагов возобновились в послевоенной Франции, в институте Пастера. Исследования Э. и Э.Вольманов, в 1943 г. погибших в нацистском концлагере, продолжил Андре Львов (1902-1994). Уже к 1950 г. он доказал, что лизогенные бактерии могут длительно делиться, не продуцируя свободный фаг, но сохраняя способность нести в своем геноме гены фага и передавать их по наследству - их потомство сохраняет способность в определенных условиях вновь начать продукцию свободного фага. Львов пришел к выводу о том, что фаги сохраняются в бактериях в латентном состоянии и, скорее всего, представлены только их генами, которые связаны с хромосомой бактерии. Эту форму фага он назвал "профагом" (позднее этот термин преформировался в "провирус").

Дальнейшее развитие этих исследований привело Львова его колле - Франсуа Жакоба, Жака Моно и Эллие Вольмана к мысли о возможности использования трансдукции для изучения механизма регуляции активности генов бактерий. И, надо признать, что использование методики встраивания ДНК лямбда-фага в хромосому кишечной палочки и индукции лямбда-репрессора в немалой степени способствовало открытию упомянутого механизма, за которое французские ученые Львов, Жакоб и Моно в 1965 г. получили Нобелевскую премию.

Ими было установлено, что умеренный фаг подавляет активность своего генома, синтезируя особый белок - репрессор. Последний, связывая специфический участок в ДНК фага, мешает ферменту РНКполимеразе начать транскрипцию. Такой неактивный геном фага (профаг) может встраиваться в бактериальную хромосому или оставаться в свободном состоянии, в виде плазмиды. Бактерия же, несущая профаг, становится лизогенной. И, хотя лизогенное состояние довольно стабильно, но если число молекул репрессора станет ниже "порогового", немедленно возобновится транскрипция генома фага и его репродукция, приводящая к лизису бактерий. В то же время, некоторые фаги, однажды заразив бактерию, становятся ее постоянными обитателями, но не образуют профага. Они постоянно образуются в клетке и, покрываясь капсидом, выходят из нее через специфическую пору, не причиняя бактерии особого вреда.

Таким образом, менее, чем за полвека после первого сообщения Туорта, было доказано следующее: 1) фаги обладают собственным наследственным материалом, представленным не только двухнитчатой ДНК, но и другими типами генома; 2) будучи живыми, фаги могут изменять свою наследственность (мутиро-

вать) и эволюционировать; 3) фаги могут обмениваться генетическим материалом с бактериями, в которых они размножаются и 4) фаги могут переносить генетическую информацию из одной бактерии в другие и изменять наследственный материал бактерий.

За этот период использование фагов оказало заметное влияние на практическую медицину в отношении как диагностики, так и терапии бактериальных инфекций.

Применение фагов в лабораторно-микробиологической практике в свое время обеспечило осязаемое расширение возможностей этиологической диагностики бактериальных инфекций и ее техническое упрощение - простота методики фаготипирования бактерий позволила широко использовать ее в клинико-диагностических и эпидемиологических исследованиях. С другой стороны, признак фаголизальности бактерий настолько устойчив, что до сих пор включается во все определители бактерий и применяется для таксономических целей.

На возможность применения фагов для лечения бактериальных инфекций указывал еще д'Эррель, который на протяжении более 15 лет потратил много усилий на их применение для лечения раневых и, особенно, кишечных инфекций, и обобщил свои собственные многолетние наблюдения, проведенные в ряде стран Юго-Восточной Азии и Африки, в книге "Явление излечения инфекционных заболеваний", изданной в 1938 г. в Париже. Некоторое время фаги довольно успешно использовались в лечении бактериальных инфекций и другими врачами, но после открытия пенициллина этот метод в большинстве стран был оставлен (их применение с лечебной целью не прекращалось лишь в бывшем СССР).

Интерес к фаготерапии возродился после появления тревожных признаков постепенного, но неуклонного снижения эффективности антибиотикотерапии бактериальных инфекций и возрастания смертности от инфекций, не поддающихся лечению антибиотиками.

Однако сегодня отношение к методу фаготерапии и, даже, фагопрофилактики остается не однозначным, а перспективы его применения для лечения и профилактики бактериальных инфекций оцениваются довольно сдержанно. Одни исследователи, признавая за этим методом право на применение при инфекционных заболеваниях, не поддающихся антибиотикотерапии, отмечают его существенные недостатки, но другие ученые полагают, что этот метод все же имеет немалые шансы на расширение сферы клинического применения.

Какими будут итоги этой дискуссии, покажет время.

Если вирусы растений и животных были открыты приблизительно в одно и то же время (на рубеже XIX и XX веков), то бактериофаги - вирусы бактерий были открыты почти на 20 лет позже. Однако изучение именно фагов впервые позволило понять тонкие механизмы репродукции вирусов вообще и понять, как

этот процесс оказывает воздействие на организм. Более того, оказалось, что значение фагов в природе исключительно велико - они выполняют функцию одного из важных факторов эволюции бактерий, а значит, косвенно, и их хозяев - т.е. практически всех многоклеточных организмов.

В ходе работ с фагами был открыт ряд закономерностей, весьма важных для общей и частной микробиологии и инфекционной патологии, вызванной бактериями. Методические подходы, использовавшиеся в работе с фагами уже в начале 50-х гг. прошлого века позволили обнаружить в бактериях внехромосомные ДНК-элементы, ответственные за передачу бактериям резистентности к антибиотикам, названные в 1952 г. Ледербергом "плазмидами". Оказалось, что плазмиды, как и фаги, играют важную роль в природе, обеспечивая "горизонтальный" перенос генетической информации, происходивший как на ранних, так и на поздних (и современном) этапах эволюции.

Исследование роли фагов в патогенезе инфекционных заболеваний показало существование болезней, тяжесть течения которых прямо связана с фагами. Все дело в том, что умеренные фаги, проникнув в высокопатогенные бактерии, способны захватить и включить в свой геном те участки бактериальной хромосомы, в которых компактно расположены гены, детерминирующие экспрессию факторов патогенности или токсигенности этих бактерий. Перенося эти участки в менее патогенные бактерии того же вида, фаги "превращают" их в высокопатогенные возбудители. Примерами таких "профаговых" заболеваний могут быть дифтерия, скарлатина, коклюш, некоторые формы дизентерии, холеры, и возможно, даже менингит.

Теоретическое значение исследований по фагам имело исключительную ценность и для других областей биологии и медицины. Так, концепция об интеграции профага в клеточный геном оказалась чрезвычайно плодотворной при трактовке молекулярных механизмов вирусного канцерогенеза и подтверждения основных положений вирусно-генетической концепции злокачественных опухолей.

И, наконец, исследование фагов и плазмид привело к формированию теоретических основ и практических подходов, нашедших применение в генной ин-

женерии и биотехнологии. Достаточно привести лишь два примера, демонстрирующих объективность этого положения.

Так, в начале 60-х гг. XX в. было открыты механизмы контроля клеткой специфической модификации и рестрикции фага, от которых зависит, встроится ли фаговая ДНК в нового хозяина или будет экспрессироваться, иницируя литическую активность фага. Это открытие, создавшее прямую предпосылку для развития техники рекомбинаций ДНК, в 1978 г. принесло ее автору - Вернеру Арберу - Нобелевскую премию по физиологии и медицине.

Вторым примером может послужить тот факт, что в экспериментах, проведенных в 1972 г. в Стенфордском университете Полом Бергом и его коллегами, в качестве первого "вектора", переносящего клеточные гены, способные встраиваться в генетический аппарат клетки-реципиента, была использована именно ДНК фага лямбда. Как известно, эта работа привела к воссозданию первой рекомбинантной ДНК, содержащей фрагменты ДНК вируса SV40, кишечной палочки и ее бактериофага. Сегодня 1972 год, когда была осуществлена эта разработка, автор которой в 1980 г. был удостоен Нобелевской премии по химии, считается датой рождения генной инженерии.

Заметим, что благодаря использованию фага как вектора, в 1989 г. группе американских ученых удалось "вслепую" проклонировать в кишечной палочке вирусные белки, выделенные из крови больного, и на их основе создать первую иммунологическую тест-систему для диагностики вирусного гепатита С.

И, завершая этот небольшой очерк о фагах, необходимо подчеркнуть, что если даже утилитарное значение их применения в диагностической и терапевтической медицине уже исчерпано и сегодня не имеет особых перспектив дальнейшего развития, то сами фаги, по крайней мере, в обозримом будущем, наверняка, не утратят своего значения в качестве исключительно ценного инструмента при проведении широкого круга научных исследований в области биомедицины и средства для решения новых задач генной инженерии и биотехнологии.

М.К. Мамедов
Международная Экоэнергетическая
Академия, г.Баку