

**СОДЕРЖАНИЕ**  
**журнала "БИОМЕДИЦИНА"**  
**№ 3, 2007 год**

**Обзоры**

- М.К.Мамедов, А.А.Кадырова, А.Э.Дадашева*  
**3 Механизмы реализации иммуотропной активности вируса иммунодефицита человека**  
*С.М.Касумова*  
**7 Современная концепция патогенеза и принципы терапии кишечного дисбиоза у детей**

**Оригинальные статьи**

- А.М.Рашидова*  
**13 Неорганическая пирофосфатаза и реализация энергообеспечения головного мозга при белковом голодании**  
*Ф.Р.Махмудов*  
**15 Клинико-лабораторное течение рецидивирующего генитального герпеса у мужчин**  
*Г.М.Насруллаева, Н.О.Моллаева*  
**18 Влияние внутриутробных инфекций на развитие детей и формирование иммунного статуса новорожденных**  
*Р.К.Таги-заде*  
**21 Распределение эритроцитарных антигенов системы АВО и Rhesus у азербайджанцев**  
*Г.Г.Кабулов*  
**24 Распространенность симптомов аллергического ринита у детей в регионах Азербайджана**

**Краткие сообщения**

- М.К.Мамедов*  
**27 О новой международной классификации вирусов**  
*А.М.Бабаев, Л.И.Абасова*  
**29 Клиническая эффективность и влияние на когнитивные функции периндоприла у больных артериальной гипертензией**  
*Н.А.Гамидова, Д.М.Рзакулиева, М.К.Мамедов*  
**31 Сопряженность изменений показателей иммунологического и метаболического гомеостаза при заболеваниях печени**  
*Э.Ш.Абасов, С.А.Курбанова, М.К.Мамедов*  
**33 Серологические маркеры инфицирования вирусами трансфузионных гепатитов у больных ревматоидным артритом**  
*Н.Ф.Кулиева*  
**35 Характеристика функционального состояния системы гипофиз - щитовидная железа у больных с метаболическим синдромом**

**История биомедицины**

- 37 К столетию иммунохимии**

**CONTENTS**  
**"BIOMEDICINE" journal**  
**№ 3, 2007**

**Reviews**

- M.Mamedov, A.Kadyirova, A.Dadasheva*  
**3 Mechanisms of human immunodeficiency virus' immunotropic activity realization**  
*S.Kasumova*  
**7 The modern concept of pathogenesis and principles of intestinal disbioz treatment at children**

**Original articles**

- A.Rashidova*  
**13 Inorganic pyrophosphatase and energo-supply of CNS during protein-free diet**  
*F.Makhmudov*  
**15 Clinical-laboratory cause of recurrent genital herpes at male**  
*G.Nasrullayeva, N.Mollayeva*  
**18 The influence of prenatal infection (PI) upon the development of children and the formation of immune status**  
*R.Tagi-zadeh*  
**21 Distribution of erythrocytes' antigenes of ABO and Rhesus systems at Azerbaijanians**  
*H.Gabulov*  
**24 Prevalence of allergic rhinitis symptoms in children from different regions of Azerbaijan**

**Brief communications**

- M.Mamedov*  
**27 Concerning a novel international classification of retroviruses**  
*A.Babaev, L.Abasova*  
**29 Evaluation of antihypertensive effect and Influence on some mental functions of ACE inhibitor perindopril in patients with arterial hypertension**  
*N.Hamidova, D.Rzakuliyeva, M.Mamedov*  
**31 Connected changing of immunological and metabolic homeostasis parameters at patients with liver diseases**  
*E.Abasov, S.Kurbanova, M.Mamedov*  
**33 Serological markers of infecting with transfusion hepatitis viruses among rheumatoid arthritis patients**  
*N.Kuliyeva*  
**35 The characteristic of hypophysis-thyroid gland system' functional condition at patients with a metabolic syndrome**

**History of biomedicine**

- 37 To 100-th anniversary of immunochemistry**

## ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

### Механизмы реализации иммуотропной активности вируса иммунодефицита человека

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

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

Хорошо известно, что патогенетическую основу заболевания, вызванного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) составляет комплекс последствий реализации выраженной иммуотропной активности этого вируса. Именно поэтому крупный российский иммунолог Р.М.Хайтов еще в 1985 г. образно назвал синдром приобретенного иммунодефицита "инфекционным заболеванием иммунной системы" [10].

Несмотря на то, что патогенез иммунологических нарушений, отмечаемых при ВИЧ-инфекции весьма сложен, важнейшие механизмы реализации иммуотропной активности ВИЧ к настоящему времени уже раскрыты. Однако, обстоятельная характеристика этих механизмов, представленная в научной литературе, изобилует деталями и категориями, в полной мере понятными лишь узкому кругу специалистов-иммунологов. Это обстоятельство побудило нас в настоящем обзоре, в форме, максимально доступной читателю, не имеющему специальной подготовки в иммунологии, представить все известное сегодня многообразие механизмов реализации иммуотропной активности ВИЧ.

Более 20 лет назад было установлено, что в основе селективного поражения определенных клеток иммунной системы, которое и ведет к их дисфункции и/или гибели и, в итоге, приводит к функциональной несостоятельности иммунной системы, в целом, лежит высокая степень сродства поверхностного гликопротеина ВИЧ - gp120 к мембранному рецептору CD4 - основному кластеру дифференцировки всех Т-хелперных лимфоцитов (Т-х) - CD4+лимфоцитов [2].

Основными функциями CD4-рецепторов являются, осуществляемое совместно с антигенами главного комплекса гистосовместимости 2-го класса (HLA-II), распознавание антигенов, а также восприятие соответствующих сигналов от антигенпрезентирующих клеток. Отдельные домены CD4-рецептора имеют гомологию с некоторыми участками иммуноглобулинов, а также гликопротеином gp120 ВИЧ.

Кроме Т-х, CD4-рецептор имеется на поверхности не менее 40% моноцитов периферической крови (предшественников макрофагов) и примерно 5% всех В-лимфоцитов. Т-супрессорные лимфоциты (CD8+клетки) полностью лишены рецепторов CD4 и потому не подвержены патогенному воздействию вируса.

С наибольшей плотностью эти рецепторы расположены на поверхности Т-х, что и определяет максимальную чувствительность к ВИЧ именно этих клеток. С меньшей плотностью эти рецепторы представлены на поверхности макрофагов. При этом плотность расположения рецепторов CD4 (как и всех других рецепторов) зависит от функционального состояния клетки и возрастает при ее активации. Поэтому активированные CD4+лимфоциты устойчивы к вирусу, нежели находящиеся в фазе функционального покоя.

Небольшое число рецепторов CD4 имеется и на О-лимфоцитах и, в том числе, на естественных киллерных клетках (ЕКК), тромбоцитах, эозинофилах, промиелоцитах, некоторых антигенпрезентирующих клетках в лимфатических узлах, коже, слизистых оболочках, эндотелиоцитах кровеносных и лимфатических сосудов, кишечных эпителиоцитах, а также на клетках нейроглии.

Несмотря на более низкую, чем на Т-х, плотность расположения CD4-рецепторов на мембранах этих клеток, они могут быть инфицированы ВИЧ. В то же время эти клетки, как правило, малопермиссивны для репродуктивной ВИЧ-инфекции и способны поддерживать лишь персистентную и латентную ВИЧ-инфекцию, становясь резервуаром вируса.

Позднее, в середине 90-х гг. прошлого века было установлено, что обязательным условием для развития ВИЧ-инфекции является присутствие на мембранах CD4+клеток рецепторов хемокинов - особого класса цитокинов, регулирующих направленное движение иммуноцитов.

Среди более, чем 40 известных рецепторов хемокинов в патогенезе ВИЧ-инфекции наибольшее значение имеют лишь четыре: CXCR4, CCR2, CCR5 и CCR3. Именно они используются ВИЧ в качестве дополнительных рецепторов, с помощью которых они проникают внутрь клетки. При этом рецептор CXCR4 обеспечивает дополнительный путь проникновения вируса в Т-лимфоциты, а рецептор CCR5 - в Т-х 1-го типа (Th1). Рецепторы CCR2 и CCR5 обеспечивают проникновение ВИЧ в макрофаги, а рецептор CCR3 - в эозинофилы [12].

Отсутствие этих рецепторов или их химическая модификация (в результате мутаций их генов),

препятствует адсорбции вирионов клеткой и предотвращает проникновение в них ВИЧ. Поэтому лица с мутацией обоих аллельных генов, кодирующих эти рецепторы (такие мутации отмечаются, в среднем, у 1% жителей планеты), отличаются естественной невосприимчивостью к ВИЧ-инфекции - даже проникновение ВИЧ в их организм не приводит к развитию заболевания. Возможно, что у лиц с измененной структурой рецепторов хемокинов в формирование невосприимчивости к ВИЧ вносит определенный вклад наличие у них антител к измененным рецепторам - связываясь с рецептором CCR5, они блокируют его активные центры, делая невозможным его реагирование с частицами ВИЧ [1, 9].

Мутация только одного из аллельных генов, кодирующих рецепторы хемокинов, отмечается чаще (от 5% до 20%) и имеет прогностическое значение: у гетерозиготных по этим мутировавшим генам течение ВИЧ-инфекции отличается более медленным характером, а само заболевание лучше поддается противовирусной терапии [3, 13].

Взаимодействие поверхностных структур ВИЧ с названными выше мембранными рецепторами клетки приводит к фиксации вирионов к поверхности клетки - условию, необходимому для проникновения их в клетку. Последнее происходит при непосредственном участии "пептида слияния" (fusion peptide), расположенного в N-концевой части трансмембранного гликопротеина gp41, обеспечивающего слияние мембраны клетки с липидами поверхности суперкапсида ВИЧ. Такое слияние, происходящее практически сразу после взаимодействия и соединения поверхностных структур вируса и клетки, приводит к тому, что нуклеокапсид, освобожденный от суперкапсида, оказывается в цитоплазме. Именно это событие знаменует начало инфекционного процесса, в процессе развития которого реализуется патогенный потенциал ВИЧ, направленный, в первую очередь, против преимущественно инфицированных им иммунных клеток - Т-х и макрофагов [11].

Рассматривая иммунотропную активность ВИЧ следует подчеркнуть, что ему свойственны все четыре типа воздействия вирусов на иммунную систему, выделенных на основе индуцированных ими феноменов: иммуностимулирующее, иммуносупрессивное, "про-иммунопатологическое" и "анти-иммунопротективное" [5, 6]. Вместе с тем, значение каждого из этих типов воздействия в формировании конечного результата такого комплексного воздействия на иммунную систему отнюдь не равноценно. Поэтому, ниже мы кратко охарактеризуем эти воздействия в отдельности.

#### **ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ.**

Имея в своем составе "сильные" антигены, ВИЧ выступает в качестве модулятора иммунной системы и активатора функций соответствующих иммунных клеток и может, длительно персистируя в организме, индуцировать адекватный иммунный ответ.

Последний выражается в форме пролонгированной активации В-лимфоцитов и их быстрой диф-

ференцировке в плазматические, перманентно вырабатывающие антитела не только к антигенам ВИЧ, но и к различным аутоантигенам, количество и спектр которых увеличиваются по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции. В итоге развивается устойчивая поликлональная активация В-лимфоцитов.

Продуцируемые при этом вируснейтрализующие антитела отличаются низкой авидностью и не выполняют реальной защитной функции, но способствуют формированию предрасположенности организма к аутоиммунным процессам. В то же время, поликлональная активация В-лимфоцитов приводит к истощению резерва их клеток-предшественников, на что организм отвечает повышенной и ускоренной компенсаторной пролиферацией клоногенных и стволовых клеток - в результате в крови появляются функционально неполноценные клетки, что усугубляет дефект В-клеточного иммунитета и приводит к постепенному снижению продукции anti-HIV в крови, начало которого по времени совпадает с нарастанием уровня вторичной вирусемии, а темпы этого снижения прямо коррелируют с прогрессированием инфекции [14].

Иными словами, обусловленная ВИЧ стимуляция иммунной системы не обеспечивает инактивацию ВИЧ и его элиминацию из организма.

#### **ИММУНОСУПРЕССИВНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ.**

Этот тип воздействия на иммунную систему при ВИЧ-инфекции реализуется посредством нескольких взаимосвязанных механизмов, направленных против иммунных клеток и частично против клеток иного гистогенеза, косвенно участвующих в обеспечении иммунологической реактивности. При этом, важнейшей особенностью этих механизмов является то, что они направлены не только против инфицированных ВИЧ, но и неинфицированных клеток.

Допуская определенные упрощения, все эти механизмы можно условно свести к двум основным.

Первый из них связан с воздействием на инфицированные иммунные клетки процесса репродукции ВИЧ, как такового (прямое действие), а второй - с воздействием на иммунные клетки продуктов экспрессии генома ВИЧ, происходящей не в рассматриваемых, а в других иммунных клетках (опосредованное действие). В обоих случаях формирующаяся иммунодепрессия расценивается как "вирусиндуцированная".

Такая иммунодепрессия может проявляться в форме: а) гибели инфицированных иммунных клеток, приводящей к снижению численности их популяции и б) дисфункции иммунных клеток, ведущей к снижению численности функционально активных клеток, отвечающих за развитие конкретных иммунологических эффектов.

Известны три основных механизма вирусиндуцированной гибели инфицированных иммунных клеток: 1) некротическая деструкция; 2) апоптоз и 3) образование быстропогибающих синцитиев. Посредством двух последних типов гибели могут разрушаться и неинфицированные иммунные клетки [15].

Все эти типы гибели клеток характерны лишь для

Т-х, хотя апоптотической гибели может быть подвержена и часть инфицированных макрофагов и, возможно, другие инфицированные клетки, имеющие сублетальные повреждения, обусловленные репродукцией в них ВИЧ.

Дисфункция может развиваться как в инфицированных, так и неинфицированных иммунocyтaх. В первом случае он обусловлена репродукцией ВИЧ, а во втором является следствием действия на них вирусспецифических белков, образующихся в других иммунocyтaх, инфицированных вирусом. Последнее можно назвать дискоординирующим (дисрегулирующим) действием [15].

Результатом дисрегулирующего действия, обусловленного воздействием на неинфицированные клетки образующихся в ВИЧ-инфицированных клетках и оказавшихся в крови и/или тканевой жидкости, различного рода иммуносупрессивных и иных субстанций могут стать: 1) нарушения у иммунocyтoв адекватной чувствительности к регуляторным цитокинам и их способности продуцировать такие цитокины; 2) развитие метаболических нарушений, препятствующих выполнению иммунocyтaми функций, имеющих прямое отношение к обеспечению их иммунологической активности.

Гибель иммунocyтoв и их дисфункция может быть обусловлена и аутоиммунными процессами. Последние мы рассмотрим ниже. Однако, учитывая это обстоятельство, основные механизмы гибели и дисфункции иммунocyтoв уже здесь можно представить в виде схемы, показанной на рисунке.

Имуносупрессивное воздействие может быть направлено на иммунocyтaты, обеспечивающие как антиген-зависимые компоненты иммунного ответа, так и ответственные за неспецифическую иммунологически обусловленную резистентность.

"ПРО-ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКОЕ" ВОЗДЕЙСТВИЕ. Регулярное развитие на фоне ВИЧ-инфекции разнообразных по проявлениям иммунопатологических процессов является одной из важных особенностей этой инфекции. Значение этих процессов в патогенезе ВИЧ-инфекции столь велико, что ряд исследователей рассматривают СПИД как своеобразное

"аутоиммунное заболевание вирусной этиологии".

Генез таких иммунопатологических процессов обусловлен, по меньшей мере, двумя механизмами, что позволяет рассматривать ВИЧ как мощный индуктор иммунопатологических процессов.

Первый механизм реализуется при взаимодействии вирусных антигенов (т.е. вирусспецифических белков) и антител к ним. В условиях длительной и активной репродукции ВИЧ и образования антител к его антигенам, этот механизм приобретает важное значение [4].

В то же время, поскольку ВИЧ-инфекция имеет длительное течение и сопровождается, с одной стороны, активной модификацией белков организма вирусспецифическими белками, а с другой стороны, выраженной модуляцией гуморального звена иммунитета, наибольшее патогенетическое значение приобретает второй механизм. В его основе лежит взаимодействие серологически активных компонентов тканей организма, так или иначе, поврежденных в ходе развития ВИЧ-инфекции (т.е. аутоантигенов) с антителами, образующимися в ответ на их появление в организме (т.е. с аутоантителами).

В результате реализации обоих механизмов в организме появляется большое количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови и тканях, которые, оказывая на клетки и органы токсическое повреждающее действие, формируют соответствующие клинические проявления аутоиммунной патологии.

Однако, при ВИЧ-инфекции важнейшим патогенетически значимым проявлением аутоиммунных реакций является альтерирующее действие продуктов этих реакций на иммунocyтaты. При этом, многообразие возможных вариантов формирования иммунопатологических повреждений иммунocyтoв, может быть сведено к 4 основным механизмам: 1) повреждения, обусловленные комплексами "вирус-антитело-комплемента"; 2) повреждения, обусловленные комплексами "аутоантиген-аутоантитело-комплемента"; 3) повреждения, обусловленные антителами, взаимодействующими, при участии комплемента, с антигенами ВИЧ, находящимися на клеточных мембранах и 4)

Гибель иммунocyтoв	Инфицированных ВИЧ	Прямое цитопатическое действие Включение апоптоза Образование синцитиев Аутоиммунные воздействия
	Неинфицированных ВИЧ	Включение апоптоза Образование синцитиев Аутоиммунные воздействия
Дисфункция иммунocyтoв	Инфицированных ВИЧ	Под воздействием репродукции ВИЧ Дискоординирующие воздействия Аутоиммунные воздействия
	Неинфицированных ВИЧ	Дискоординирующие воздействия Аутоиммунные воздействия

**Рисунок. Важнейшие механизмы гибели и развития дисфункции иммунocyтoв, отмечаемых при ВИЧ-инфекции**

повреждения, обусловленные цитотоксическими иммуноцитами, которые взаимодействуют со свободными или связанными с клетками антигенами ВИЧ.

Реализация этих механизмов повреждения иммуноцитов, в зависимости от интенсивности аутоагрессивного воздействия, может вести к гибели этих клеток или развитию их дисфункции. С другой стороны интенсивное течение аутоиммунных реакций приводит к неоправданным затратам клеточных и гуморальных факторов, "расходуемых" в процессе течения этих реакций и, соответственно, к перенапряжению резервов иммунной системы [7].

Иначе говоря, способность ВИЧ индуцировать развитие в организме иммунопатологических процессов вносит свой, и надо признать немалый, вклад в формирование иммунодепрессии [8].

**"АНТИ-ИММУНОПРОТЕКТИВНОЕ" ВОЗДЕЙСТВИЕ.** Данный тип воздействия ВИЧ на иммунную систему выделен условно, поскольку низкая эффективность противовирусного иммунообусловленного "ответа" на инфекцию на самом деле является не результатом действия ВИЧ на иммунную систему, а представляет собой лишь проявление некоторых биологических свойств самого ВИЧ, наличие которых позволяет ему "ускользнуть" из под контроля иммунологического надзора, что проявляется в форме несостоятельности протективной функции иммунной системы в отношении ВИЧ, которая оказывается неспособной к его инактивации и элиминации из организма.

Среди механизмов, обеспечивающих ВИЧ способность "защищаться" от факторов иммунной защиты организма можно выделить генетические и эпигенетические [12].

К генетическим механизмам, в первую очередь, следует отнести генетическую "маскировку" ВИЧ, находящегося в клетке в форме провируса - интеграта ДНК-копии вирусного генома, недоступную для эффекторных факторов иммунной системы.

К этой же группе механизмов относится и быстрая изменчивость антигенов ВИЧ, позволяющую ему быстро, с "опережением" формируемого в организме специфического иммунного ответа (в форме продукции вируснейтрализующих антител), образовывать новые генетические и, соответственно, антигенные варианты. Вновь образующиеся вирионы в антигенном отношении отличаются от предшественников и менее подвержены воздействию нейтрализующих антител. В силу этого в организме постоянно идет селекция более вирулентных и агрессивных (быстро репродуцирующихся) штаммов ВИЧ.

Один из эпигенетических механизмов связан со способностью ВИЧ персистировать в клетках иммунологически "привилегированных" (иммунонеприкосновенных) тканей, т.е. участков организма, труднодоступных для эффекторных иммуноцитов и антител за счет функционирования гистогематических (микроваскулярных) барьеров. Наиболее важной иммунопривилегированной частью организма, "привлекательной" для ВИЧ считается центральная нервная

система, защищенная от протективных факторов иммунной системы такой надежной преградой, как гематоэнцефалический барьер. К этой же группе может быть отнесена способность ВИЧ распространяться из клетки в клетку по межклеточным каналам, стенки которых экранируют вирионы от контакта с антителами.

Другой эпигенетический механизм - нейтрализация действия "противовирусных" цитокинов и конкурентное связывание их рецепторов, а также синтез "имитационных" цитокинов.

Как известно, цитокины, большинство из которых продуцируется активированными макрофагами и Т-лимфоцитами, являются важнейшими регуляторами кооперации иммуноцитов в процессе формирования иммунного ответа. Однако, некоторые белки ВИЧ обладают способностью "вмешиваться" в процесс передачи цитокинами регуляторных импульсов. Такое "вмешательство" сводится к конкурентному связыванию цитокинов со структурными аналогами их рецепторов (виорецепторы) или к экранированию цитокиновых рецепторов вирусными пептидами, сходными по структуре с соответствующими естественными цитокинами.

Из-за характерного для ВИЧ-инфекции ослабления Th1-лимфоцитов контроль иммунного ответа переходит к Th2-клеткам, что приводит к резкому снижению "ответственности" лимфоцитов на специфические антигенные стимулы и увеличению в крови титра поликлональных, но низкоаффинных антител, не обладающих вируснейтрализующей активностью. В результате вирус "ускользает" от действия факторов иммунного ответа и продолжает не только персистировать, но и репродуцироваться.

ВИЧ способен ослаблять презентацию своих антигенов и, тем самым, ухудшать их иммунологическое распознавание. Такое ослабление достигается за счет взаимодействия вирусных белков с антигенами системы главного комплекса гистосовместимости HLA и с другими иммуновспомогательными молекулами на поверхности инфицированных клеток. Кроме того, возможен и другой механизм, реализуемый опосредованно, путем подавления секреции цитокинов, стимулирующих экспрессию антигенпрезентирующих молекул, а также через ослабление чувствительности ВИЧ-инфицированных клеток к действию такого рода медиаторов. И, наконец, определенную роль в "ускользании" ВИЧ из-под контроля иммунной системы может играть феномен "мимикрии" вирионов, когда поверхностные антигены последних изначально имеют или, в силу тех или иных причин, приобретают значительное структурное сходство с клеточными антигенами. Это не только снижает эффективность распознавания вирусных антигенов, но и может провоцировать развитие иммунопатологических процессов.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. ВИЧ-инфекция. Элиста: АПП Джангар, 2006, 224 с.;
2. Букринская А.Г., Жданов В.М. Молекулярные основы патогенности вирусов. М.: Медицина, 1991;
3. Гранитов В.М. ВИЧ-инфекция/СПИД, СПИД-ассоциированные инфек-

ции и инвазии. Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2003, 120 с.; 4. Мамедов М.К. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека: успехи, перспективы и проблемы. - Биомедицина, 2006, N.1, с.41-47; 5. Мамедов М.К. Типы воздействия вирусов на иммунную систему: подходы к классификации иммунологических эффектов. - Биомедицина, 2006, N.3, с.30-32; 6. Мамедов М.К., Курбанова С.А. Механизмы развития иммунологических нарушений при вирусных инфекциях. - Биомедицина, 2006, N.4, с.3-10; 7. Мамедов М.К., Гаибов Н.Т., Рустамов Р.Ш. Синдром приобретенного иммунодефицита. Баку: Ишыг, 1991; 8. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Гулиева А.А. Субклинические вирусные инфекции как потенциальная причина депрессии неспецифической иммунологической резистентности. - Экоэнергетика, 2004, N.2, с.24-26; 9. Рахманова А.Г., Виноградова Е.Н., Воронин Е.Е., Яковлев А.А. ВИЧ-инфекция. СПб.: ООО Двадцатый век, 2004, 696 с.; 10. Хаитов Р.М. Инфекционные заболевания иммунной системы. - Иммунология, 1985, N.5, с. 7-11; 11. Collier L., Oxford J. Human virology. NY: Oxford University Press, 2006; 12. Freed E., Martin M. HIVs and their replication. - In: Field's Virology. 5-th ed. Philadelphia: Wolter Kluwer and Lippincott Williams & Wilkins, 2007, v.2, p.2107-2185; 13. 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; 14. Mims C. Interraction of viruses with immune system. - Clin. Exp. Immunol., 1986, v.66, p.1-16; 15. Rubbert A., Ostrowski M. Pathogenesis of HIV-1 infection. -In: HIV Medicine. Eds. C.Hoffmann et al. Paris: Flying Publ., 2005, p.59-84.

**SUMMARY**

***Mechanisms of human immunodeficiency virus' immunotropic activity realization***  
***M.Mamedov, A.Kadyirova, A.Dadasheva***

*In the review the authors presented the main mechanisms of human immunodeficiency virus influence to immune system: immunostimulating, immuno-suppressive, immunopathological and "anti-immunoprotective and have briefly characterized each of them.*

Поступила 11.05.2007

## Современная концепция патогенеза и принципы терапии кишечного дисбиоза у детей

**С.М.Касумова**

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

В последние десятилетия достигнуты большие успехи в изучении микроорганизмов, населяющих кишечник человека [4, 5, 12]. Сформировалось учение о дисбактериозе кишечника [6, 13, 14]. В клинической практике это бактериологическое понятие нередко ошибочно отождествляется с самостоятельной нозологической формой.

Термин "дисбактериоз", впервые введен Nissle в 1916 году, который под дисбактериозом первоначально понимал изменения, касающиеся только кишечной палочки. Л.Г. Перетц (1962) определял дисбактериоз как патологическое состояние кишечной микрофлоры, которое характеризуется уменьшением общего количества типичных кишечных палочек, понижением их антагонистической и ферментативной активности, появлением лактозонегативных эшерихий и кишечных палочек, дающих гемолиз на кровяном агаре, увеличением количества гнилостных, гноеродных, спороносных и других видов микробов.

В литературе можно найти несколько определенных "дисбактериоза". А.М. Уголев (1972) определял дисбактериоз как изменения качественного и количественного состава бактериальной флоры кишечника, возникающие под влиянием различных факторов: характера питания, изменения перистальтики кишечника, возраста, воспалительных процессов, лечения антибактериальными препаратами, изменения физико-

химических условий жизнедеятельности бактерий и пр.

Главной особенностью, позволяющей отнести это биологическое явление к дисбактериозу, по мнению А.М. Уголева, является его стойкий характер и нарушенные механизмы аутостабилизации.

До настоящего времени широко использовалось и другое определение дисбактериоза как состояния, характеризующегося нарушением подвижного равновесия кишечной микрофлоры, в норме заселяющей нестерильные полости и кожные покровы, возникновением качественных и количественных изменений в микробном пейзаже кишечника [1, 7, 25, 29]. Некоторые авторы [27, 28, 31] рассматривают дисбактериоз как изменения микробиоценозов различных биотопов человеческого организма, выражающиеся в нарушениях инфраструктурного отношения анаэробы/аэробы, популяционных изменениях численности и состава микробных видов биотопов, в том числе в появлении нерезидентных для данного биотопа видов (контаминация, транслокация), изменениях их метаболической активности, которые являются этиопатогенетическим механизмом многих патологических состояний.

Термин "дисбактериоз" используют только в отечественной литературе. Анализ литературных источников, проведенный В.В.Василенко [5], показывает,

что этот термин присутствует в заголовках 257 научных работ, опубликованных с 1966 по 2000 г, 250 из них - в русскоязычных медицинских журналах, еще 4 принадлежат авторам из стран прежнего социалистического лагеря.

В зарубежной литературе применяется термин Bacterial overgrowth syndrome - синдром избыточного бактериального роста, включающий в себя изменение количественного и видового состава микроорганизмов, характерных для биотопа, и в ряде случаев включает феномены контаминации и транслокации [5, 20, 23, 24, 30]. Основное отличие понятия "синдром избыточного бактериального роста" от термина "дисбактериоз кишечника" заключается не столько в терминологических нюансах, сколько в том содержании, которое в него вкладывается: при синдроме избыточного бактериального роста бактерий речь идет не об изменении "микробного пейзажа" толстой кишки, а об изменении состава микрофлоры тонкой кишки.

К причинам синдрома избыточного бактериального роста можно отнести следующие факторы: снижение желудочной секреции, нарушение функции или резекция илеоцекального клапана, нарушение кишечного переваривания и всасывания, нарушение иммунитета, непроходимость кишечника, последствия оперативных вмешательств (синдром приводящей петли, энтеро-энтеро-анастомозы, структурные нарушения стенки кишечника).

Нормальная микробная флора кишечника и ее роль в физиологии человека.

Общая численность микроорганизмов, обитающих в различных биотопах человеческого организма, достигает величины порядка  $10^{15}$ , т. е. число микробных клеток примерно на два порядка превышает численность собственных клеток макроорганизма. Отношения в этом сообществе имеют филогенетически древнее происхождение и жизненно важны для обеих сторон системы организм-микробиота [1, 2, 3, 17, 18]. Количество микроорганизмов увеличивается в дистальном направлении и в толстой кишке в 1 г кала содержится 10<sup>11</sup> бактерий, что составляет 1/3 сухого остатка кишечного содержимого [13, 26, 27].

Значительная часть (около 60%) микрофлоры заселяет различные отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), примерно 15-16% приходится на ротоглотку. Урогенитальный тракт, исключая вагинальный отдел (9%), заселен довольно слабо (2%). Остальная часть приходится на кожные покровы [16, 17, 19, 21].

В любом микробиоценозе всегда имеются постоянно обитающие виды бактерий (главная, автохтонная, индигенная, резидентная микрофлора) - 90%, а также добавочные (сопутствующая, факультативная) - около 10% и транзиторные (случайные виды, аллохтонная, остаточная микрофлора) - 0,01% [14, 15, 16].

В толстой кишке можно обнаружить также представителей и других анаэробных бактерий (*Gemiger*, *Anaerobiospirillum*, *Metano-brevibacter*, *Megasphaera*, *Bilophila*), различных представителей непатогенных простейших (родов *Chilomastix*, *Endolimax*,

*Entamoeba*, *Enteromonas*) и более десяти кишечных вирусов. Ранее считали, что тонкая кишка стерильна. Однако позднее было установлено, что в тощей кишке здоровых людей количество бактерий не превышает  $10^4$ - $10^5$  в 1 мл кишечного содержимого. Здесь обнаруживаются стрептококки, стафилококки, молочнокислые палочки, другие грамположительные аэробные бактерии и грибы. В дистальном отделе повздошной кишки количество микробов увеличивается до  $10^7$ - $10^8$ , в первую очередь за счет энтерококков, кишечные палочки, бактероидов, и анаэробных бактерий. Просвет кишки заселяют быстроразмножающиеся микробы-лактобациллы и клостридии. На поверхности ворсинок находятся преимущественно грамотрицательные формы, в глубине крипт-факультативные анаэробные формы.

Анализируя видовой, численный состав и инфраструктуру микробного ценоза макроорганизма, можно кратко сформулировать три основных положения. Во-первых, общее число присутствующих видов микроорганизмов составляет более 500. Во-вторых, к основным, по своей патогенетической сущности, следует отнести род бифидобактерий и семейство бактероидов (последнее в связи с трудностью анаэробного культивирования и, следовательно, с высокой стоимостью исследования во многих лабораториях не определяют). В-третьих, отношение анаэробов к аэробам в норме постоянно и составляет 10:1 или 102-3:1, что зависит от биотопа [14, 16]. Облигатных и факультативных анаэробов всегда на порядок больше, чем аэробов, как в "анаэробных органах" (толстая кишка), так и на кожных покровах. В расселении различных видов бактерий обнаруживается своеобразная "этажность" по вертикали: в непосредственном контакте с эпителием находятся строгие анаэробы (бифидобактерии, бактероиды), далее располагаются факультативные анаэробы, еще выше - аэробы [13, 16, 19].

Взгляды на роль микрофлоры менялись со временем и были представлены крайними вариантами от признания его абсолютного патогенного значения до утверждения безусловной пользы для макроорганизма от такого симбиоза [1, 2, 26, 27]. Важнейшей функцией микробиоты является трофическая. В физиологии принято различать дистанционное, просветное, аутолитическое и мембранное пищеварение, осуществляемое собственными ферментами организма, и симбиотное пищеварение, обеспечиваемое микрофлорой. Последний вид пищеварения длительное время считался только прерогативой жвачных. Однако стало ясно, что энергообеспечение клеток эпителиальных тканей человека также базируется на утилизации в рамках цикла Кребса низкомолекулярных метаболитов (летучих жирных кислот: в первую очередь, уксусной, пропионовой, масляной), получающихся в результате отщепления моносахаридных фрагментов слизи, гликокаликса и продуктов экзогенного происхождения посредством внеклеточных гликозидаз анаэробов-сахаролитиков с последующим брожением этих сахаров. Кроме того, при расщеплении полисахаридов и

гликопротеидов внеклеточными гликозидазами микробного происхождения образуются моносахара (глюкоза, галактоза и т.д.), при окислении которых в окружающую среду выделяется в виде тепла не менее 60% их свободной энергии [6, 7, 11]. Другой важный эффект состоит в стимуляции локального иммунитета, что обеспечивается в первую очередь усилением секреции секреторного Ig A [20, 25].

Низкомолекулярные метаболиты сахаролитической микрофлоры, в первую очередь летучие жирные кислоты, лактат и др. обладают заметным бактериостатическим эффектом [1, 2, 4]. Они ингибируют рост сальмонелл, дизентерийных шигелл, многих грибов. В то же время их бактерио-статический эффект не распространяется на резидентную микрофлору. Низкомолекулярные метаболиты, блокируя своими адгезинами рецепторы эпителиоцитов, препятствуют адгезии патогенной микрофлоры к эпителию и обладают способностью индуцировать хемотаксис бактерий [3, 4, 6]. Этот эффект, с одной стороны, дает возможность нормальной микрофлоре, не обладающей локомоторным аппаратом (например, бактероидам), но ассоциированной с подвижными видами, заселять свои экологические ниши. С другой стороны, низкомолекулярные метаболиты и некоторые короткие пептиды играют роль репеллентов по отношению к ряду болезнетворных бактерий [10, 11, 12].

Имеются также данные о ключевом участии микрофлоры в обеспечении противовирусной защиты хозяина. Благодаря феномену молекулярной мимикрии и наличию рецепторов, приобретенных от эпителия хозяина, микрофлора приобретает способность перехвата и выведения вирусов, обладающих соответствующими лигандами [13, 17, 18].

Следует также подчеркнуть, что резидентные виды микрофлоры помогают эпителию поддерживать необходимые значения физико-химических параметров гомеостаза - редокс-потенциал, pH, реологические характеристики в контактной зоне. Системные функции микробиоты осуществляются путем реализации дистанционных и внутриклеточных взаимодействий [14, 16, 19]. Дистанционные взаимодействия поддерживаются за счет обмена метаболитами, в основном низкомолекулярными и "сигнальными молекулами" "микробиотного" происхождения: монокарбоновыми и дикарбоновыми кислотами и их солями, циклическими нуклеотидами, оксикислотами, аминокислотами, аминами и др. Например,  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК) - антистрессорный медиатор, продуцируется в больших количествах бактериальной микрофлорой, образует единый пул вместе с эндогенной фракцией ГАМК. Микробиота является своего рода хранилищем микробных плазмидных и хромосомных генов [4, 5, 6, 31] и обменивается генетическим материалом с клетками хозяина. Реализуются внутриклеточные взаимодействия путем эндоцитоза, фагоцитоза и др. При внутриклеточных взаимодействиях достигается эффект обмена клеточным материалом. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие

антигены, присущие хозяину и делающие ее "своей" для иммунной системы макроорганизма. Эпителиальные ткани в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены [27, 29].

Системная стимуляция иммунитета - одна из важнейших функций микробиоты. Известно, что у безмикробных лабораторных животных иммунитет не только подавлен, но и происходит инволюция иммунокомпетентных органов [16, 18]. Другая важнейшая функция - участие в поддержании ионного гомеостаза организма, поскольку всасывание эпителием монокарбоновых кислот тесно сопряжено с транспортом натрия [16, 29]. Еще один эффект обусловлен продуцированием вторичных метаболитов, т.е. веществ стероидной природы - конъюгатов желчных кислот с образованием эстрогеноподобных субстанций, оказывающих влияние на дифференцировку и пролиферацию эпителиальных и некоторых других тканей, оказывая влияние на экспрессию генов или изменяя характер их действия [15, 23].

Микробиота выполняет витаминизирующую функцию (витамины группы В и К), является поставщиком коферментов (токоферолов,  $\beta$ -аланина, необходимого для синтеза пантотеновой кислоты и т.д.) [4, 7, 11]. Участие в регуляции газового состава кишечника и других полостей организма хозяина осуществляется функционированием метанообразующих бактерий, использующих водород для своего метаболизма. Известно, что водород создает восстановительную среду в просвете кишечника, а чрезмерное понижение окислительно-восстановительного потенциала приводит к блокированию ферредоксинсодержащих терминальных ферментов редокс-цепей анаэробов [24, 26]. Газы диффундируют в кровоток, образуя нестабильные комплексы с гемоглобином, впоследствии высвобождаются в легких, влияя на регуляцию кислородного обмена [15, 18]. Микробиота принимает участие в детоксикации экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов (аминов, меркаптанов, фенолов, мутагенных стероидов и др), с одной стороны, представляя собой массивный сорбент, вывода из организма токсические продукты с кишечным содержимым, с другой стороны, утилизируя их в реакциях метаболизма для своих нужд [12, 20].

Взаимоотношения хозяин-микробиота носят сложный характер, реализующийся на метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и генетическом уровнях [9, 12, 23, 25].

Действие микрофлоры на различные функции организма чрезвычайно многообразно. На основании экспериментальных данных, опубликованных в зарубежной литературе, активно обсуждается участие микрофлоры в обеспечении и контроле моторной активности кишечника [27, 28]. Некоторые исследователи высказывают даже крайнюю точку зрения, состоящую в том, что синдром раздраженного кишечника (СРК) является метаболическим следствием дисбактериоза [22, 24] *in vitro* установлено влияние пропионовой, масляной, валериановой кислот на возникнове-



ние сокращений изолированных сегментов толстой кишки [17, 21]. Специального внимания заслуживает упомянутая выше способность микрофлоры обеспечивать совместно с эндогенной фракцией ГАМК единый пул этого антистрессорного медиатора. Известно, что снижение уровня ГАМК у больных СРК совпадает с наличием низких порогов возбуждения, склонностью к повышенной возбудимости и тревожности, понижением порога болевой чувствительности у таких пациентов по сравнению со здоровыми лицами [14, 17].

Хотя специальный диагноз дисбактериоза не предусмотрен в перечне нозологических форм в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ 10), установление состояния и нарушения микрофлоры является важнейшей задачей. Значение этого лишнего раз подчеркивается тем, что, с одной стороны, нарушение микрофлоры является следствием разнообразной основной патологии, сформировавшейся у пациента, причем с органолокализацией не только в кишечнике. С другой стороны, во всех разделах клинической медицины, в особенности в профилактической медицине, педиатрии, неонатологии необходимо учитывать воздействия микрофлоры и ее метаболитов в обеспечении и формировании функций макроорганизма.

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИСБАКТЕРИОЗА.** Избыточное бактериальное обсеменение тонкой кишки иногда происходит без клинических проявлений. Дисбактериоз может быть одним из патогенетических факторов хронической рецидивирующей диареи, а при некоторых болезнях (например, дивертикул тонкой кишки), при частичной кишечной непроходимости или состоянии после оперативных вмешательств на желудке и кишечнике - вызывать тяжелую диарею, стеаторию и В12-дефицитную анемию [1, 2, 4].

В большинстве случаев показатели бактериологического исследования кала не позволяют определить особенности клинического течения заболевания у лиц с различными дисбактериозами толстой кишки. Можно отметить, что у пациентов с хроническими заболеваниями кишечника чаще наблюдаются острые кишечные инфекции, что вероятно, обусловлено ослаблением антагонистических свойств нормальной микрофлоры кишечника, прежде всего из-за частого отсутствия бифидобактерий.

Особенно большую опасность представляет псевдомембранозный колит, развивающихся у некоторых больных, длительно лечившихся антибиотиками широкого спектра действия. Эту форму дисбактериоза вызывают токсины, которые выделяет синегнойная палочка *Clostridium difficile*, размножающаяся в кишечнике при угнетении нормальной микробной флоры.

Таким образом, оценка клинической значимости дисбиотических изменений должна основываться прежде всего на клинических проявлениях, а не только на результатах исследования микрофлоры кала.

#### МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ДИСБАКТЕРИОЗА.

Наиболее распространенные методы диагностики состояния микробиоценоза (дисбактериоза) - рутинное бактериологическое исследование кала, ПЦР-диагностика, хромато-масс-спектрометрия [6, 8] и исследование микробных метаболитов [14, 19]. В результате многолетнего изучения кишечной микрофлоры Р.В. Эпштейн-Литвак и Ф.Л. Вильшанская (1970) разработали методы лабораторной диагностики дисбактериоза. В зависимости от оснащения лаборатории количество определяемых показателей колеблется от 14 до 25.

Наиболее информативным является микробиологическое исследование микроорганизмов в биоптатах, полученных из различных отделов кишечника. Однако в силу технических сложностей проведение этого исследования на практике ограничено.

В последние годы широкое распространение получил способ определения видов микроорганизмов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР-диагностика). В основе метода ПЦР лежит комплементарное достраивание участка геномной ДНК или РНК возбудителя, осуществляемое *in vitro* с помощью фермента термостабильной ДНК-полимеразы. С помощью ПЦР-диагностики определяются некоторые представители микрофлоры с внутриклеточной или мембранной локализацией. Метод отличает быстрота выполнения. Однако информативность исследования высока только в отношении ограниченного круга условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и вирусов. Данный метод применяется в основном для верификации инфекционной патологии. В диагностике родового состава сообщества микроорганизмов, выполняемой с помощью использования метода хромато-масс-спектрометрии [1, 2, 13] и внедренной в клиническую практику в конце 80-х годов XX столетия, определяется 35-40 показателей. К преимуществам метода можно отнести специфичность диагностики анаэробных инфекций, особенно родов клостридий, возможность оценки живых и мертвых микроорганизмов, определения малых концентраций клеток микроорганизмов на преобладающем фоне биологической жидкости, быстроту получения результата (в течение 3 ч). Универсальность этого диагностического метода доказывается результатами сопоставления с методом ДНК-ДНК гибридизации и амплификации гена. Однако широкое использование метода ограничено целым рядом обстоятельств, к которым относятся необходимость многократных исследований для анализа широкого спектра микроорганизмов, ограниченная база данных и особенности компьютерной обработки результатов испытаний, дороговизна оборудования и, соответственно, высокая стоимость исследования.

Существуют методы диагностики дисбактериоза кишечника по определению метаболитов (индикан, паракрезол, фенол,  $14\text{CO}_2$ , аммиак и др.) микрофлоры. Эти методы позволяют быстро получить результат. Однако они различаются специфичностью (от 50 до

90%) и чувствительностью (от 25 до 100%) в отношении анаэробно-аэробных популяций микроорганизмов.

Несмотря на довольно большой перечень методов, которые могут быть использованы для оценки состояния микрофлоры, "золотым стандартом" лабораторной диагностики остается метод микробиологического исследования.

Как уже упоминалось, микрофлора хозяина представлена приблизительно 500 видами микроорганизмов. Наиболее доступными методами выявляется несравненно меньшее число видов. Положение осложняется еще и тем, что используемый методический подход в лучшем случае является полуколичественным. Отсюда следует, что в реальных условиях очень трудно четко классифицировать дисбактериоз конкретного пациента.

**КЛАССИФИКАЦИЯ ДИСБАКТЕРИОЗА.** В последнее время предприняты попытки создания принципиально новой классификации, отражающей пусковые молекулярно-биохимические механизмы нарушений метаболизма, как всей популяции микроорганизмов, так и ее отдельных представителей [5, 12], однако и в ней нет количественной доказательности. Поэтому взаимосвязанные проблемы диагностики и классификации дисбактериоза остаются по-прежнему чрезвычайно актуальными. В.Н. Красноголовец выделяет латентную, распространенную (с бактериемией) и распространенную, протекающую с генерализацией, инфекции (сепсис, септикопиемия).

**ЛЕЧЕНИЕ ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА.** Лечение дисбактериоза должно быть комплексным. Оно включает: 1) устранение избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки; 2) восстановление нормальной микробной флоры толстой кишки; 3) улучшение кишечного пищеварения и всасывания; 4) восстановление нарушенной моторики кишечника; 5) стимулирование реактивности организма.

Современные принципы лечебной коррекции дисбиотических сдвигов и восстановления эубиоза включают следующие необходимые подходы.

- Селективную деконтаминацию патогенной и условно-патогенной микрофлоры с помощью антибактериальной терапии - кишечных антисептиков широкого спектра действия (интетрикс, эрсефурил), культур бактерий, обладающих антагонистической активностью (бактисубтил, энтерол и др.) или использованием энтеросорбентов (смекта, полифепан, карболен и т.п.).

- Коррекцию аутохтонной микрофлоры - применение препаратов эубиотиков (бифидумбактерин, лактобактерин, бификол, аципол, примадофилус и др.), симбиотиков (нутралин) на фоне приема препаратов пребиотиков (хилак форте).

- Коррекцию местного и системного иммунитета - комплексные иммунные препараты (КИП) [12, 13], рекомбинантные пробиотики (субалин, бифилиз, вигел).

- Функциональное питание с большим количест-

вом балластных веществ (пищевые волокна, отруби), продукты, обогащенные живыми культурами бактерий.

**ПРОФИЛАКТИКА ДИСБАКТЕРИОЗА.** Первичная профилактика дисбактериоза, учитывая многочисленные причины его возникновения, является очень сложной задачей, решение которой связано с общими проблемами профилактики: улучшением экологии, рациональным питанием, улучшением благосостояния и прочими факторами внешней и внутренней среды.

Вторичная профилактика направлена на рациональное (обоснованное) применение антибиотиков и других лекарственных препаратов, нарушающих эубиоз, своевременное и эффективное лечение заболеваний органов пищеварения, сопровождающихся нарушением микробиоценоза.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** На основании вышеизложенного можно констатировать следующее: не оставляет сомнений, что микрофлора существует, и, следовательно, существуют ее изменения вне зависимости от используемого определения "дисбактериоз" или "синдром избыточного бактериального роста" и вне зависимости от анализируемого биотопа (тонкая или толстая кишка, ротоглотка, урогенитальный тракт и др.). Дисбактериоз-бактериологическое понятие, это состояние наблюдается в той или иной степени у большинства больных с патологией кишечника и других органов пищеварения. Дисбактериоз может быть одним из проявлений или осложнением основного заболевания, но не самостоятельной формой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская М.Д. Диагностическое значение содержания короткоцепочечных жирных кислот при синдроме раздраженного кишечника. - Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2000, N.3, с.36-41; 2. Ардатская М.Д., Мишушкин О.Н., Масловский Л.В., Сергеев А.В. Короткоцепочечные жирные кислоты и внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы у больных с хроническим панкреатитом. Материалы 31-й конференции "Негативные эффекты лечения. Сочетанные болезни органов пищеварения и отягощение их другой патологией: различные аспекты диагностики и лечения в гастроэнтерологии". Смоленск. 2003, с.209-215; 3. Ардатская М.Д., Мишушкин О.Н., Прихно Н.И., Дубинин А.В. Летучие жирные кислоты и их диагностическое и прогностическое значение в гастроэнтерологической клинике. - Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2000, N.5, с.63-70; 4. Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин А.В., Кондракова О.А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры. - Росс. хим. журн. (ЖРХО им. Менделеева), 1994, т. 38(6), с.66-78; 5. Василенко В.В. Дисбактериоз - синдром раздраженного кишечника: эссе-анализ проблемы. - Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000, N.6, с.10-13; 6. Григорьев П.Я., Коровина В.И., Жуховицкий В.Г., Яковенко Э.П. и др. Изменения родового состава кишечной микрофлоры и степени обсемененности кишечника: бактериологическая характеристика, клиническое значение, вопросы терапии. - Практикующий врач. 1999, N.16(3), с.14-19; 7. Козьминных Ю.В., Зорин А.Ю., Р.Р. Кильдиярова. Сравнительные клинические и микробиологические аспекты применения у детей с дисбиозами сухих и жидких бифидобактеринов. - В сб. "Человек и лекарство" М, 1998, с.275; 8. Касумова С.М., Использование полимеразной ценной реакции (ПЦР) в диагностике латентной инфекции - Azərbaycanca Pediatriyanın aktual problemləri. Elmi əsərlər toplusu, Bakı, 2002, с.64-71; 9. Касумова С.М., Гулиев Н.Д., Прескриптивный прогноз иммунного дефицита у детей с гетерозиготной талассемией. - Azərbaycan Tibb Jurnalı, N.1, с.111-113; 10. Матвеев В.А., Есенина

О.И., Карпова Е.Ю. и др. Энтерол в лечении дисбиоза кишечника. - В сб. "Человек и лекарство", М, 1998, с.135; 11. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д. Позволяет ли изучение короткоцепочечных жирных кислот выбрать фармпрепарат для адекватного лечения больных неспецифическим язвенным колитом. - Российский медицинский журнал, 2002, N.5, с.15-19; 12. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Бабин В.Н. и др. Дисбактериоз кишечника. - Российский медицинский журнал, 1999, N.3, с.40-45; 13. Минушкин О.Н., Минаев В.И. (ред). Комплексная диагностика, лечение и профилактика дисбактериоза (дисбиоза) кишечника в клинике внутренних болезней МЦ УД ПРФ (методические рекомендации). М., 1997, с.45; 14. Парфенов А.И. Клинические проблемы дисбактериоза. - Рос. гастроэнтерологический журнал, 1999, N.4, с.49-55; 15. Прихно Н.И., Минушкин О.Н., Ардатская М.Д. и др. Изучение состава короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях и сыворотке периферической крови у пациентов, страдающих желчекаменной болезнью и значения КЖК для изучаемого заболевания. - Клин. мед., 2001, N.4, с.37-40; 16. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. М., 1998, в 3 томах; 17. Berg R.D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. - Trends Microbiol., 1995, v.3, p.149-154; 18. Berg R.D. Bacterial translocation. In Blum H.E., Bode J.C., Bode C., Sartor R.B. (eds.) Gut and Liver. - In: Proceeding of the Falk Symposium N.100, 1998, p.47-60; 19. Cherbut C., Aube A.C., Blottiere H.M., Galmiche J.P. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility. - Scand. J. Gastro-enterology, 1997, v.32, Suppl.222, p.58-61; 20. Corazza GR, Sorge M., Stocchi A., et al. Non-absorbable antibiotics and small bowel bacterial overgrowth. - Ital. J. Gastroenterol., 1992, v.24, p.4-9; 21. Farthing MJG, Bacterial Overgrowth of the Gastroenterology, Misiewicz G (ed) - New York, 1993, v.2, p.45; 22. Fried M., Siegrist H., Frei R., et al. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole. - Gut. 1994, v.35 (1), p.23-6; 23. Haboubi NY, Lee GS, Montgomery RD Duodenal mucosal morphology of elderly patients with small intestinal bacterial overgrowth: response to antibiotic treatment. - Age-Ageing, 1991, v.20, p.29-32; 24. Hill M.J. (editor) Role of gut bacteria in human toxicology and pharmacology. Basingstoke: Burgess Science Press. 1995; 25. Levin MS.

Medical management of diseases of the small intestine. - Curr. Opin Gastroenterol., 1992, v.8, p.224-31; 26. Ozcelic M.F., Pekmezci S., Altinli E. et al. Lactulose to prevent bacterial translocation in biliary obstruction. - Dig. Surg., 1997, v.14, p.267-271; 27. Parks R.W., Clements W.D., Pope C., et al. Bacterial translocation and gut microflora in obstructive jaundice. - J. Anat., 1996, v.189, p.561-565; 28. Salminen S., Isolauri E., Onela T. Gut flora in normal and disordered states. Chemotherapy, 1995, v.41 (Suppl 1), p.5-15; 29. Salminen S., Salminen E. Lactulose, lactic acid bacteria, intestinal microecology and mucosal protection. - Scand. J. Gastroenterol. 1997, v.32, Suppl.222, p.45-48; 30. Saltzman JR; Kowdley KV; Pedrosa MC; et al: Bacterial overgrowth without clinical malabsorption in elderly hypochlorhydric subjects. - Gastroenterology, 1994, v.106 (3), p.615-23; 31. Sedman P.C., Macfie J., Sagar P. et al. The prevalence of gut translocation in humans. - Gastroenterology, 1994, v.107, p.643-649.

**SUMMARY**

***The modern concept of pathogenesis and principles of intestinal disbioz treatment at children***  
**S.Kasumova**

*This literature review demonstrates importance of intestinal microbial flora and its modification in the disease for normal functioning of human's organism. The author stresses, that disbacteriosis is rather a condition than a disease observed in many intestinal and other gastro-intestinal tract pathologies. Clinical fetures of smaller and larger intestines disbacteriosis, as well as diagnostic patterns and treatment methods are presented.*

Поступила 15.05.2007

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## Неорганическая пирофосфатаза и реализация энергообеспечения головного мозга при белковом голодании

А.М.Рашидова

Институт Физиологии им. А.И.Караева НАНА, г.Баку

Одна из важнейших проблем современной биохимии - выяснение механизмов образования и использования, богатых энергией фосфорных соединений, центральное место среди которых, бесспорно, принадлежит соединениям адениловой системы. В настоящее время имеются данные, указывающие на важную роль в ряде биохимических превращений простейшего ангидрида ортофосфорной кислоты - неорганического фосфата (PPi) [7, 13, 14].

Установлено, что у высших эукариот в процессе окислительного фосфорилирования может синтезироваться не только АТФ, но и PPi [15].

Неорганическая пирофосфатаза (PPi-ase; КФ3.6.1.1) как фермент, вовлеченный в регуляцию гликолиза, выполняет функцию поддержания уровня PPi и синтеза АТФ на уровне ферментов гексокиназы (ГК) и фосфофруктокиназы (ФФК) для поддержания гомеостаза глюкозы в аэробном цикле гликолиза. На уровне ферментов ГК и ФФК, для поддержания гомеостаза глюкозы в аэробном цикле гликолиза ведет себя как надмолекулярная система, для выполнения функции гликолитических процессов в ЦНС. Учитывая тот факт, что при недостатке белка в пище развивающегося организма одним из уязвимых органов является головной мозг, в данной работе изучали динамику изменения активности PPi-ase на уровне ткани и субклеточных фракций различных отделов головного мозга на модели белкового голодания (БГ).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Для исследования активности фермента PPi-ase и содержания общего белка в тканях и субклеточных фракциях структур головного мозга брали орбитальную (ОК), сенсомоторную (СМК), лимбическую кору (ЛК), гипоталамус (Г) и мозжечок (М) 36 беспородных белых крыс годовалого возраста, заранее разделенных на две группы: контрольную и опытную по 18 особей в каждой. Опытную группу крыс содержали на рационе БГ, включающий крахмал, масло подсолнечное, целлюлозу, витаминную и солевую смеси. В рацион контрольных групп животных добавляли также белок казеин.

По 6 особей крыс из каждой группы декапитировали на 10-, 20- и 30-ые сутки БГ. Исследуемые структуры мозга идентифицировали по атласу Светухиной И.М. [9].

Выделение субклеточных фракций производили дифференциальным центрифугированием. Активность PPi-ase

определяли в два этапа двумя взаимосвязанными методами [5, 11] по следующей схеме:

*I этап:*

Реагенты:	Конечная концентрация:
1 mM PPi	6 mM
4 mM MgCl <sub>2</sub>	24 mM
0.1 mM EDTA	0.6 mM
0.05 M Трис-HCl буфер, pH 8.0	0.3 mM
H <sub>2</sub> O	0.9 мл

После 30-минутной инкубации при 25°C, добавив 0,1 мл образца и 50%-ТХУК, смесь инкубировали еще 10 минут и перешли к следующему этапу.

*II этап:*

Добавляли инкубационную смесь, содержащую 0,1 М ацетатный буфер (pH 7.4); 1%-ный раствор молибденово-кислого аммония, приготовленный на 0,001 М растворе H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 1%-ый раствор сернистой меди.

За единицу активности фермента принимали его количество, гидролизующее 1 мкмоль PPi в 1 минуту, при  $\lambda=630$  нм. Количество белка определяли по методу Бредфорда [10]. Обработку экспериментальных данных подвергали вариационной статистике с применением критерия Стьюдента [8]. Были использованы реактивы фирмы Reanal (Венгрия), Sigma (США) и приборы ULTRALAB - системы LKB (Швеция), СФ-26 (Россия), центрифуги К-24 и VAC - 25 (Германия).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Активность фермента PPi-ase на 10 день безбелкового питания в гомогенате тканей исследуемых отделов головного мозга (ОК и СМК, Г и М) несколько выше, кроме ЛК, где она почти в 2 раза выше контроля.

В митохондриальной фракции она находилась в пределах показателей контроля. В цитозольной фракции активность фермента довольно высокая в СМК и ЛК (3-4 раза), а в других исследованных отделах мозга активность в пределах контрольного уровня (график).

Такое состояние активности фермента в изучаемых отделах головного мозга можно объяснить тем, что на этот срок БГ содержание водорастворимых белков существенным изменениям не подвергается и даже принимает тенденцию к повышению. Возбудимость в СМК и ЛК довольно высокая и связана с фактором ответственности этих отделов коры за поведением и внутренним гомеостазом БГ [6, 12].

Если на фоне 20 и 30 суточного БГ в тканях и субклеточных фракциях ОК, ЛК, Г и СМК активность фермента не высокая, то в М, наоборот, почти в 100 раз выше контроля.

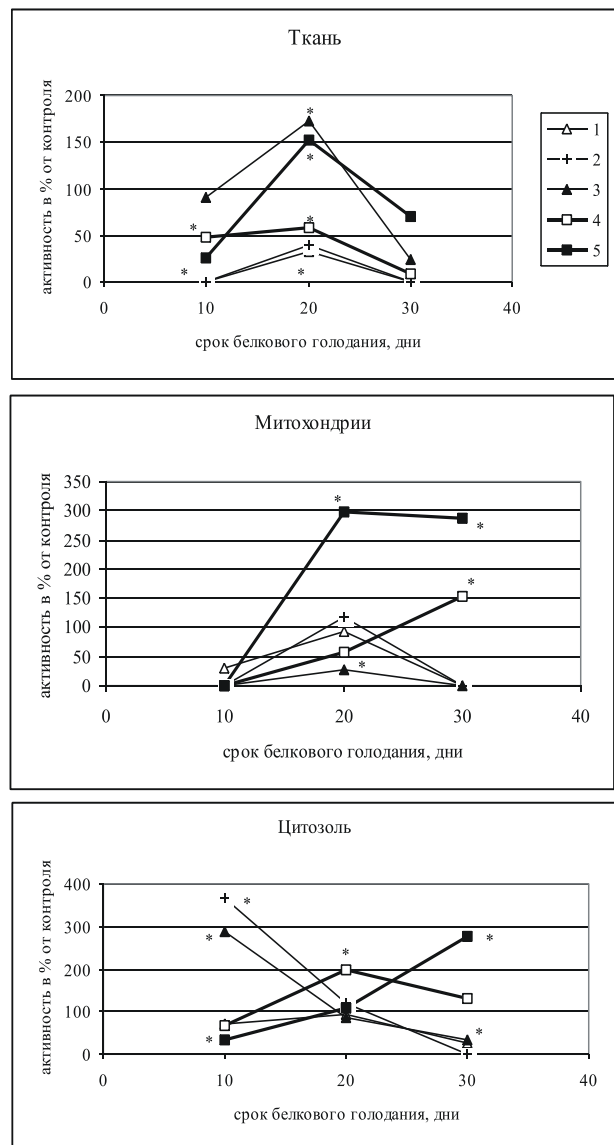
Такое состояние активности фермента на этот срок БГ связано с интенсивностью энергозависимого синтеза РРi для биосинтеза АТР. Начиная с 20 суток БГ, при интенсивном обновлении структурных белков, активность кислых пептидгидролаз повышается [1]. Это, в свою очередь, способствует нарушению вязкости внутренней мембраны митохондрий. Изменение состояния липидов внутренней мембраны МТХ способствует переключению фосфорилирования с образованием АТР на фосфорилирование с образованием РРi. На 30 сутки заметное повышение активности фермента, особенно, в МТХ и Ц фракциях Г и М является доказательством глубокого нарушения внутриклеточных гомеостатических вегетативных центров мозга и связано с координацией поведенческой деятельности животных [2]. Но в других отделах коры головного мозга активность фермента существенно не нарушается. Эти факты свидетельствуют о том, что 30 суточное БГ не нарушает генерацию энергии в структурах мозга (СМК, ЛК и ОК), но сопровождается существенным повышением генерации АТР в гомеостатическом (Г) и координационном (М) отделе мозга, что свидетельствует о существенной активации механизмов энергообеспечения и механизмов внутриклеточной компенсации РРi.

Необходимо отметить, что роль РРi-ase в механизме энергообеспечения ЦНС на модели БГ связано, по-видимому, с генерацией АТР на МТХ уровне. Некоторое снижение активности фермента на 30-сутки безбелкового питания связано со снижением активности фермента гексокиназы (ГК) и повышением активности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД) на этот срок БГ [3].

Из литературы известно, что в мозге интактных животных ГК находится преимущественно в ингибированном состоянии. Но некоторая высокая активность фермента в Ц фракции Г и ЛК свидетельствует о том, что лимбическая система, "как висцеральный мозг", находится относительно на высоком уровне функционирования по сравнению с другими структурами. На 20-30 сутки БГ некоторое повышение активности фермента во всех исследованных структурах мозга можно связать с взаимопереходами солибилизированной и связанной с митохондриями ГК, что обеспечивает значительный "запас мощности" фермента, позволяет быстро менять скорость фосфорилирования глюкозы при сдвигах энергетического баланса мозга без изменения скорости реакции фермента. Этот механизм контроля активности ГК, чутко реагирующий на сдвиги таких балансовых показателей энергетического обмена, как АТР/АМР и уровень РРi, играет важную роль в регуляции энергетического метаболизма в мозге [4, 6]. Этот механизм четко проявляется и в наших экспериментах. С другой стороны, как показали предыдущие исследования по изучению

активности ферментов гликолитического цикла и пентозофосфатного шунта: Г6ФД, ГК, ПК и ЛДГ, при белковом дефиците увеличение их активности первые 30 дней БГ рассматривалось как защитная функция центральной нервной системы [2, 3]. Но, учитывая многократное увеличение активности РРi-ase по сравнению с изученными ферментами при БГ, можно выделить РРi-ase как показательный фермент-маркер состояния центральной нервной системы первых 30 дней белкового дефицита.

На основании проведенных исследований и литературных данных можно сделать определенное заключение о том, что при белковом голодании активность фермента РРi-ase подвергается изменениям, зависящим от морфофункциональных особенностей структуры мозга, уровня исследуемой субклеточной фракции и длительности белковой депривации. В то же



**График зависимости динамики удельной активности РРi-ase от срока белкового голодания.**

1 - орбитальная кора; 2 - сенсомоторная кора; 3 - лимбическая кора; 4 - гипоталамус; 5 - мозжечок;

\* - достоверность различий по сравнению с контролем;  $p < 0,05$ .

время, при БГ возрастание активности PPI-ase может говорить об усилении защитной функции организма при алиментарной недостаточности, а именно, белковым дефиците.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агаев Т.М., Садигова А.М. Активность нейтральной пептидгидролазы в тканях разных областей коры головного мозга, мозжечка и гипоталамуса крыс при зрительной депривации. - Проблемы Физиологии и Биохимии. Труды Института Физиологии им. А.И.Караева НАНА, Баку, 2004, т. XXII, с.175-182; 2. Аскеров Ф.Б., Мовсум-заде К.М., Рашидова А.М., и др. Некоторые особенности механизма энергообеспечения мозга на модели безбелкового питания крыс годовалого возраста. - Изв. НАН Азербайджана, 2006, N.3-4, с.111-121; 3. Баба-заде С.Н. Белковое голодание и энергетический обмен в головном мозге белых крыс. - Проблемы Физиологии и Биохимии. Труды Института Физиологии им. А.И.Караева НАНА, Баку, т. XXII, 2004, с.203-212; 4. Вульфсон Е.Н., Козлов И.А., Мураталиев М.Б. Механизм функционирования митохондриальной F1-АТФ-азы. III. Кооперативность в связывании ADP и неорганического фосфата в каталитическом центре F1-АТФ-азы. - Биол. мембр., 1985, т.2, с.160-169; 5. Ефремович Н.В. и др. Выделение и первичная характеристика двух форм неорганической пирофосфатазы из митохондрий сердечной мышцы быка. - Биохимия, 1980, т.45, вып.6, с.1033-1039; 6. Ещенко Н.Д. Энергетический обмен в головном мозге. Биохимия мозга. - СПб.: Изд.-во С-Петербур. Универс., 1999, с.124-159; 7. Курганов Б.И., Любачев А.Е. Проблемы биохимической организации. - Биохимия, 1991, т.56, N.1, с. 19-30; 8. Лакин Г.Ф. Биометрия, М.: Наука, 1980, 293 с.; 9. Светухина И.М. Цитоархитектоника новой коры мозга в отряде грызунов. - Архив анатомии, эмбриологии, гистологии, 1968, т.42, N.2, с.31-45; 10. Филиппович Ю.Б., Егорова Т.А. и др. Практикум по общей биохимии. - М.: "Просвещение", 1982, с. 78; 11. Baykov A.A., Artuykov A.A., Agayeva S.M. BBA, 1976, v.429, p.982-992; 12. Darnell J.E. Jr., Kerr J.M., Stark G.R. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. - Science, 1994, v.264, p.1415-1421; 13. Larner A.C., David M., Feldman G.M. et.al. Tyrosine phosphorylation of

DNA-binding protein by multiple cytokines. - Science, 1993, v.261, p.1730-1733; 14. Luc Pellerin and Pierre J. Magistretti. How to balance the brain energy budget while spending glucose differently. - J.Physiol., 2003, v.546, N.2, p.325; 15. Offenbacher S, Kline H. Evidence for polyphosphate in phosphorylated none histone nuclear proteins. - Arch. Biochem. and Biophys., 1984, v.231, p.114-123.

#### SUMMARY

**Inorganic pyrophosphatase and energy-supply of CNS during protein-free diet**  
**A.Rashidova**

*Study of PPI-ase activity in the subcellular fractions of various brain structures during prolonged protein starvation showed that on the 10 and 20th days of the experiment ATP generation on the mitochondrial level didn't disturb. Some decrease of this enzyme's activity on the 30th day of protein less feeding is likely to be related to the decrease of enzymatic activity of hexokinase and increase of G6PD activity.*

*On the strength of conducted studies and available data one can make a conclusion that under protein starvation the activity of PPI-ase undergoes some changes which probably depends on the morphofunctional features of the studied brain structures, the level of the studied brain subcellular fractions and duration of protein starvation. At the same time some increase of PPI-ase can be related to the intensification of protective function of the body under alimentary insufficiency, namely, protein deficit.*

Поступила 02.05.2007

## Клинико-лабораторное течение рецидивирующего генитального герпеса у мужчин

**Ф.Р.Махмудов**

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Генитальная герпетическая инфекция - одна из самых актуальных проблем в группе заболеваний, передающихся преимущественно половым путём [2, 5].

Причинами роста заболеваемости в значительной мере является разнообразие клинических форм генитальной герпесвирусной инфекции, рецидивирующее течение заболевания, отсутствие полной элиминации вируса из организма при использовании известных лекарственных препаратов. Известно, что реактивация вируса происходит в виде пузырьковых и/или эрозивных высыпаний, атипичной клинической картины, зуда, жжения, сопровождается развитием воспалительных процессов мочеполовых органов или без проявления симптоматики [1, 4, 3, 6].

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Клинико-лабораторное исследование и наблюдение было проведено нами на 380 больных рецидивирующим генитальным герпесом мужского пола в возрасте от 18 до 65 лет на базе Республиканского кожно-венерологического диспансера.

Лабораторная диагностика герпетической инфекции основывалась на определении в клиническом материале ДНК ВПГ-1,2 (метод ПЦР) в совокупности с уровнем антител классов IgG и IgM (метод ИФА). Результат считался положительным в случае совпадения двух используемых методов.

Забор материала проводился со специфических герпетических высыпаний слизистых половых органов мужчин, а также при использовании сыворотки венозной крови обследуемых. Материалом для исследования при манифестных

рецидивах служили содержимое пузырьков и эпителиальные клетки с поверхности эрозий, при субклинической форме - соскобы эпителиальных клеток уретры.

Исследования отделяемого из уретры у мужчин проводилось путём посева на питательные среды. Взятие проб для микробиологического исследования осуществляли в асептических условиях с использованием одноразового инструментария.

Выделенные чистые культуры грампозитивных и грамотригативных микроорганизмов идентифицировали общепринятыми методами.

Для обнаружения возбудителей инфекций, передающихся половым путем, (хламидии, трихомонады, микоплазмы, уреаплазмы) использовался метод ПЦР диагностики.

Материалы исследования обрабатывали методами непараметрической статистики (U-критерий Манна-Уитни-Вилкоксона) с использованием прикладных статистических программ, входящих в пакет Microsoft Excel 2000. Для графического отображения результатов применяли программу "Microsoft Excel XP™".

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Распределение больных по длительности заболевания представлено на рисунке 1.

При этом длительность заболевания сроком до 1 года была отмечена у 30 (7,9%), 1-3 год - у 47 (12,3%), 3-5 лет - у 83 (21,9%), 5-10 лет - у 98 (25,8%), 10-15 лет - у 61 (16,0%), 15-20 лет - у 37 (9,7%), 20-30 лет - у 19 (5,0%) и 30-40 лет - у 5 (1,4%) больных.

У всех больных диагноз был выставлен на основании эпидемиологических и клинических данных и подтвержден лабораторными методами обследования.

При клиническом обследовании больных уточнялись и анализировались данные анамнеза (давность заболевания, частота рецидивов заболевания, наличие соматической отягощенности). При сборе анамнеза особое внимание уделялось следующим моментам:

- оценке сексуального поведения пациента (половые контакты, количество половых партнеров, последняя смена партнера, отсутствие использования презервативов, наличие трансмиссивно-сексуальных инфекцией в анамнезе);
- установлению взаимосвязи срока полового кон-

такта и появления различных клинических симптомов (для определения продолжительности инкубационного периода);

- определению и оценке клинических проявлений самим пациентом и причинам их возникновения.

Большинство обследованных пациентов обращались с жалобами на раздражительность, слабость, болезненность, зуд в области гениталий. Местно наблюдались везикулезные элементы с серозным содержимым, окруженные гиперемией, незначительной отечностью кожи, а также отмечался регионарный лимфаденит. Продолжительность местных симптомов после инкубационного периода в области половых органов в среднем составляла 5-8 дней.

При клиническом обследовании проводили анализ динамики клинической симптоматики (прекращение свежих высыпаний, исчезновение болезненности, начало инволюции кожных высыпаний).

Локализация очагов воспаления у больных генитальным герпесом представлена в таблице 1.

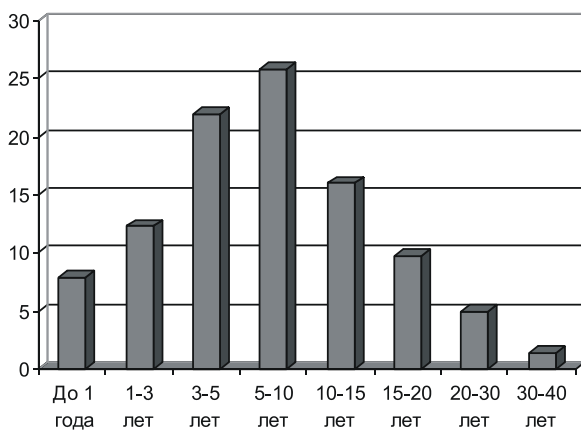
При этом наиболее часто локализация пузырьковых высыпаний у обследованных пациентов была в области венечной борозды - 30,5% случаев. У больных герпетические высыпания также локализовались на кожных покровах лобковой области, промежности и мошонки - у 27,1% лиц. В 25,0% наблюдений высыпания отмечались на теле полового члена, в 8,4% - на головке полового члена. В перианальной области и области наружного отверстия уретры частота герпетических высыпаний была небольшой и составила 2,4% и 1,6% соответственно. Необходимо отметить, что слизистые оболочки крайней плоти также редко поражались пузырьковыми высыпаниями (5,0% наблюдений), что, вероятно, связано с этническим обрядом обрезания листков крайней плоти у мужчин-мусульман.

Герпетический уретрит наблюдался у 64 (16,8%) больных генитальным герпесом, субъективно характеризовался жжением, повышенной болевой чувствительностью, режаниями в начале мочеиспускания. При клиническом обследовании определялась гиперемия и отечность губок уретры, периодически появлялось скудное слизистое отделяемое из наружного отверстия уретры. В отделяемом уретры при микроскопическом исследовании мазка преобладали эпителиальные клетки и слизь.

У 22 (5,8%) больных отмечался герпетический цистит, когда ведущими клиническими симптомами являются частые позывы, а также боли в конце мочеиспускания. Герпетический цистит у мужчин, как правило, вторичен и развивается как осложнение при обострении герпетического уретрита или простатита.

В 18 наблюдениях (4,8% больных) был отмечен герпетический простатит, протекающий как обострение хронического процесса.

Клинические формы генитальной герпесвирусной инфекции у обследованных нами больных были представлены следующим образом: манифестная форма заболевания - в половине наблюдаемых случаев (50,5%), abortивная форма - 26,8%, субклиническая



**Рисунок 1. Распределение больных по длительности заболевания (в %)**

Таблица 1. Локализация очагов воспаления

Локализация процесса	Число обследованных больных (n=380)	
	абс.	%
Головка полового члена	32	8,4
Слизистые оболочки крайней плоти	19	5,0
Тело полового члена	95	25,0
Область венечной борозды	116	30,5
Кожные покровы лобковой области, промежности и мошонки	103	27,1
Область анального отверстия и ягодицы	9	2,4
Область наружного отверстия уретры	6	1,6
Всего	380	100,0

форма - в 13,0%, атипичная - в 9,7% наблюдений.

При клиничко-лабораторном обследовании первичный эпизод заболевания был выявлен у 21 больного (5,5%), у 149 больных (39,2%) установлены рецидивы генитального герпеса и у 210 больных (55,3%) - ремиссия заболевания.

Анализ частоты рецидивов в течение года у больных рецидивирующим генитальным герпесом показал, что 56,6% больных имели от 1 до 4 рецидивов, а 43,4% больных - от 5 до 10 рецидивов в год. Была отмечена зависимость частоты рецидивов в год от типа ВПГ. Так, у больных рецидивирующим генитальным герпесом, вызванным ВПГ-1, рецидивы возникали реже (в среднем 3-4 раза в год), по сравнению с больными, инфицированными ВПГ-2 (в среднем 6-7 раз в год).

В момент рецидива у большинства больных были выражены слабость и общее недомогание (65,1%), снижение настроения и работоспособности (65,8%). У 22,1% больных отмечалась головная боль, у 26,8% больных - мышечная боль, у 20,1% больных - увеличение паховых лимфатических узлов, у 26,8% больных - повышение температуры тела преимущественно до субфебрильных значений. Субъективные расстройства (зуд, жжение, саднение, болезненность) встречались у большинства больных (94,6%).

Данные по тяжести проявления рецидивирующей герпетической инфекции у больных представлены на рисунке 2.

По тяжести заболевания большинство больных с рецидивирующей герпетической инфекцией (59,7%) имели среднетяжелое течение заболевания (от 4 до 6 рецидивов в год, с ремиссиями по 2-3 месяца). У 28,2% пациентов наблюдалось тяжелое течение заболевания (с рецидивами от 7 до 10 раз в год и с ремиссиями до 6 недель). Больные с легким течением заболевания составили 12,1% наблюдений (рецидивы 1-3 раза в год, с ремиссиями не менее 4 месяцев).

О неблагоприятном течении рецидивирующей герпетической инфекции свидетельствовало также то, что у 45,6% пациентов (68 человек) длительность рецидивов превышала 10 дней, а у 26,2% (39 человек) - более 20 дней.

Тяжесть течения генитальной герпесвирусной инфекции характеризовалась частотой обострений,

продолжительностью рецидива, нарушением физического и психического самочувствия, снижением субъективной оценки качества жизни в период и вне рецидива.

При анализе сопутствующих заболеваний было установлено, что у больных с тяжелым и среднетяжелым течением рецидивирующего генитального герпеса с высокой частотой выявлялись маркеры вторичного иммунодефицитного состояния в виде хронических инфекционно-воспалительных заболеваний различной локализации (респираторного, желудочно-кишечного тракта, урогенитальной системы), что свидетельствует о прогрессирующем снижении защитных сил организма больных, не способных противостоять воспалительному процессу на местном уровне.

Обращает на себя внимание и тот факт, что более половины больных (52,7%) предъявляли жалобы на депрессию, раздражительность, снижение памяти и другие нарушения физического и психического состояния и когнитивных функций не только в период рецидива, но и в межрецидивном периоде.

Генитальный герпес выявлялся в качестве моноинфекции у 39,7% заболевших. Смешанные урогенитальные инфекции отмечались у 60,3% больных данной патологией.

При комплексном клиничко-лабораторном обследовании этих больных сочетание генитальной герпесвирусной инфекции с хламидийной инфекцией выявлено у 8,6%, с кандидозом - у 10,0%, с анаэробной инфек-



Рисунок 2. Распределение больных рецидивирующей герпетической инфекцией по степени тяжести заболевания



цией - у 23,9%, с ЦМВ-инфекцией - у 5,9%, с микоплазменной инфекцией - у 7,1% пациентов. Сочетание ВПГ с двумя и более ИППП наблюдалось в 4,8% случаев.

Бактериологическое исследование секрета предстательной железы позволило выявить наличие неспецифической бактериальной флоры с высоким микробным числом у 37,8% пациентов. При этом *St.epidermidis* был обнаружен у 13,9%, *St.aureus* - у 16,0%, *E.coli* - у 27,9%. У 72,8% больных микроорганизмы обнаруживались в многочисленных (двух- и трехкомпонентных) микробных ассоциациях.

Таким образом, полученные нами данные обосновывают необходимость тщательного клинико-лабораторного обследования больных генитальным герпесом с целью выявления сочетаний патогенных агентов, а также углубленного изучения патогенеза смешанных инфекций урогенитального тракта, что позволит проводить дифференцированную комплексную терапию генитальной герпесвирусной инфекции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Зудин А.Б., Кузовкова Т.В. Генитальный герпес. Екатеринбург, Уральский университет, 2001. 136 с.;
2. Махмудов Ф.Р. К вопросу о здоровом обществе: вирусная уг-

роза. - *Dirçalış XXI ər Jurnalı*, 2007, N.112-113, с.412-421; 3. Махмудов Ф.Р., Давадтарова М.М. Клинико-иммунологические аспекты интерферонотерапии при генитальном герпесе. - *"Sağlamliq"*, 2007, N.3, с.123-128; 4. Семёнова Т.Б. Простой герпес, клиника, диагностика, лечение, профилактика (Клинико-лабораторное исследование): Автореф. дис...докт. мед. наук - М., 2000; 5. Quinn T.C. Recent advances in diagnosis of sexually transmitted diseases. - *Sex. Trans. Dis.*, 1994, v.21, p.19-27; 6. Whitley R.J. Optimizing the management of genital herpes. - *Round Table Series*, 2000, N.69, p.66.

#### SUMMARY

**Clinical-laboratory cause of recurrent genital herpes at male**  
**F.Makhmudov**

*In the article shown data of clinical-laboratory investigation of 380 males with recurrent genital herpes.*

*The conclusion, about necessity of careful clinical-laboratory investigation of genital herpes with the purpose of revealing combinations of pathogenic agents, and also the profound studying of pathogenesis of the mixed urogenital infections. The results will allow carrying out differentiated complex therapy of genital herpes infections.*

Поступила 07.05.2007

## Влияние внутриутробных инфекций на развитие детей и формирование иммунного статуса новорожденных

Г.М.Насруллаева, Н.О.Моллаева

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Создание оптимальных условий для сохранения женщиной функции материнства, обеспечение рождения здорового потомства и его дальнейшего нормального развития являются основными задачами акушерства и неонатологии. Плод развивается в сложных условиях взаимоотношений с организмом матери, поэтому наличие у беременных очагов инфекции всегда является фактором риска для развития различных патологических состояний плода и новорожденного. Увеличение частоты этой патологии может быть обусловлено возрастанием инфицированности женщин фертильного возраста. Внутриутробная инфекция является причиной всего спектра антенатальной патологии: инфекционных заболеваний плода, мертворождений, недонашиваний, задержки внутриутробного развития плода и аномалий развития. Наряду с острым течением инфекции у плода может наблюдаться длительная персистенция возбудителя с формированием латентного или медленно текущего хронического инфекционного процесса [1, 7]. Ведущая роль внутриут-

робных инфекций среди причин неблагоприятных перинатальных исходов определила характер всестороннего изучения этой проблемы.

Согласно ряду исследований, внутриутробные инфекционные заболевания выявляют у 50 - 60% госпитализированных доношенных и у 70% недоношенных детей [2]. По данным результатов вскрытий новорожденных у 37,5% умерших детей инфекционная патология явилась основной причиной смерти, сопутствовала или осложняла течение основного заболевания. К сожалению, и в наши дни мы не имеем достоверных представлений о распространенности перинатальных инфекций, о причинах и вероятности заражения и заболевания плода от инфицированной матери, о резистентности новорожденного к инфекционным агентам в ранний постнатальный период.

Среди основных демографических показателей важнейшее место занимает младенческая смертность. Хотя за последние десятилетия этот показатель удалось существенно снизить, он тем не менее должен расцени-

ваться как довольно информативный показатель здоровья детского населения при сравнении с большинством развитых стран (Финляндия - 4,0, Япония - 4,2, Германия - 5,3, Франция - 5,0, США - 8,0) [3]. Снижение младенческой смертности происходило в основном за счет сокращения числа летальных исходов в неонатальном периоде в связи с развитием медицинских технологий. К сожалению, в Азербайджанской Республике несмотря на все принимаемые меры, младенческая смертность все еще находится на высоком уровне и сопоставима со странами третьего мира. В связи с этим, исследования по изучению причин ранней смертности детей, являются актуальными в нашей стране.

По данным ВОЗ в 2006 году инфицированность женщин детородного возраста, определяемая серологически, варьирует в разных странах от 5 % (Швейцария) до >90% (Африка, Южная Америка). Частота рождения инфицированных детей составляет, по данным различных авторов в пределах 0,1-1 на 1000 доношенных и 1-10 на 1000 недоношенных новорожденных, при этом тяжелые поражения ряда органов и систем новорожденного регистрируются в США у 1 из 8000, во Франции - у 1-2 из 1000, в России - у 1 из 2000-4000 новорожденных, частота инфицирования у новорожденных составляет 0,5-2 % в зависимости от исследуемой материнской популяции [5, 6]. В структуре смертности наиболее часто встречаются: микоплазмоз - 12%, герпес - 10%, хламидиоз - 8%, ОРВИ - 8%, цитомегаловирусная инфекция - 6%, кандидоз 2-3%, листериоз 1-2% и др. [4, 8]. В детской популяции увеличилась прослойка так называемых иммунодефицитных детей, у которых легко возникают инфекционно - воспалительные заболевания, многочисленные осложнения, хронизация процессов, неэффективность проводимой терапии и, как результат этого, нередко наблюдается летальный исход. На наш взгляд, нельзя исключить, что внутриутробное инфицирование плода приводит к значительным нарушениям в период формирования органов и систем, особенно в первый триместр беременности. Такое поражение плода, несомненно затрагивает кроветворную и иммунную систему, и может обуславливать формирование первичных (врожденных) иммунодефицитных состояний при рождении ребенка. Это сопровождается снижением защитных сил организма новорожденного и предрасполагает, наряду с другими факторами, к развитию тяжелой рецидивирующей бактериальной и вирусной инфекции [7].

Целью исследования явилось определение частоты внутриутробных инфекций у новорожденных как причины первичных иммунодефицитных состояний и изучение иммунного статуса для раннего выявления иммунокомпроментированных детей с врожденными ИДС.

Под наблюдением находилось 50 младенцев в возрасте от 1 дня до 6 месяцев, рожденных от инфицированных матерей с выявленной токсоплазменной, цитомегаловирусной, хламидийной, герпетической и др инфекциями.

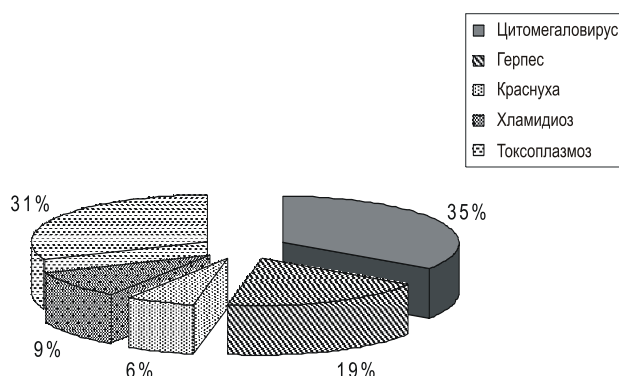


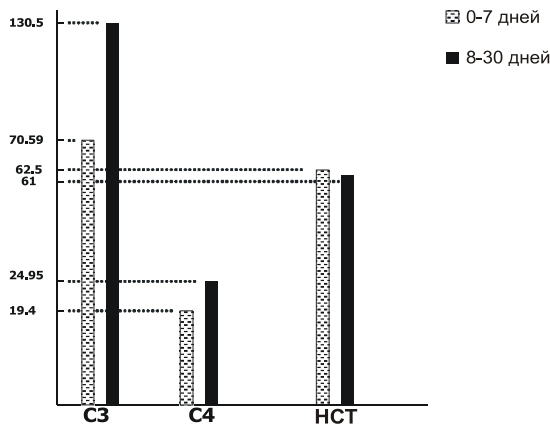
Рис. 1. Частота внутриутробных инфекций у младенцев

Наибольшее число больных детей родились от матерей с сочетанной инфекцией: герпес + цитомегаловирус - 12%, токсоплазмоз + цитомегаловирус - 26%, отдельные инфекции у матери встречались реже: ЦМВ - 22%, токсоплазмоз - 20%, краснуха - 4%, хламидия - 6%.

Как известно, при инфекционном заболевании матери во время беременности на эмбрион и плод воздействуют не только возбудители, но и токсичные продукты, образующиеся при нарушении метаболизма у матери, бактериальные токсины при остром воспалительном процессе.

Многие инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности имеют общие черты: обычно инфицирование плода и новорожденного может быть вызвано как острой инфекцией матери, так и активацией хронической, персистентной инфекции во время беременности. Как известно, большая часть заболеваний беременных, приводящих к внутриматочной инфекции, протекает в латентной или субклинической форме и не вынуждает молодых женщин обращаться к врачу и своевременно получить специфическое лечение. Кроме того, активация персистирующей инфекции возможна при любом нарушении гомеостаза в организме беременной, что часто наблюдается при наличии хронических заболеваний, таких как анемия, ревматизм, диабет, бронхиальная астма и др. Нами выявлено, что матери инфицированных детей нередко страдали нижеперечисленными заболеваниями: анемия - в 6% случаев, ревматизм - 2%, аллергические заболевания - 4% и носительство гепатита В - в 2% случаев.

Нами тщательно изучен акушерский анамнез матерей обследуемых детей. Анализ возрастного состава обследованных матерей показал, что 64% матерей были в возрасте от 20 до 30 лет, 36% - от 30 до 40 лет. Установлено, что у 14% матерей больных детей имел место отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. По поводу бесплодия лечилось свыше 10% матерей, причем 6% из них получали лечение свыше 3-лет; лечились по поводу внутриутробных инфекций во время беременности - 44% матерей, но зачастую повторного обследования они не проходили. Мертворождаемость и выкидыши имели место



**Рис 2. Показатели неспецифического иммунитета у детей с ВУИ**

у - 38% (у 11 матерей было 2-3 эпизода, а у 8 женщин - 1 эпизод). Два ребенка (4%) родились при наличии Rh-конфликта между матерью и плодом, от родителей близкородственного брака родились 8% новорожденных. Среди обследуемых детей на грудном вскармливании были 48%, на раннем искусственном вскармливании (с 1 месяца жизни) - 20%, на смешанном - 32% младенцев.

Важную, а иногда и ведущую роль в развитии заболевания играет срок гестации. В прегимплантационный период (первые 6 дней после оплодотворения) под влиянием возбудителя инфекции зигота или гибнет или полностью регенерирует. В период эмбрио- и плацентогенеза (с 7-го дня до 8 недель) возможны гибель эмбриона, развитие уродств, первичной плацентарной недостаточности. В раннем фетальном периоде (с 9 - 10 до 28 недель) плод и плацента приобретают чувствительность к возбудителю. Возможно развитие уродств (так называемые псевдоуродства), а также склеротических изменений в органах и тканях. Внутриутробная инфекция приводит к нарушению дальнейшего развития уже сформировавшегося органа. После 28-й недели гестации плод приобретает способность специфически отвечать на внедрение возбудителя инфекции лейкоцитарной инфильтрацией, гуморальными и тканевыми изменениями.

При инфицировании плода незадолго до родов проявления внутриутробной инфекции зависят от стадии болезни. Если на момент родов заболевание находится в начальной фазе, то инфекция манифестирует в первые 3 суток после рождения. Если роды приходится на конечную стадию болезни, чаще наблюдается синдром дезадаптации в раннем неонатальном периоде, в дальнейшем возможны хронизация процесса, персистирующая латентная инфекция [3].

Внутриутробная инфекция у обследуемых нами детей проявилась разнообразными клиническими проявлениями в виде ОРЗ у 20% младенцев, анемии - 6%, гипотрофия - 10%, пневмония - 4%, болезнь Лейнера - 2%, сепсиса - 4%, конъюгационная желтуха

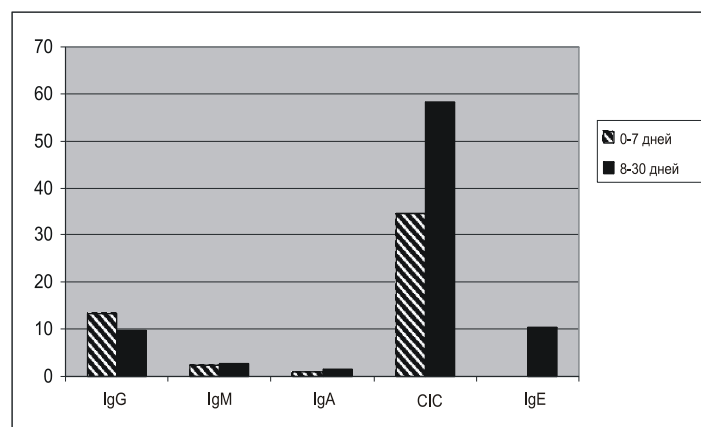
- у 4% больных. Исход внутриутробной инфекции в отдельных случаях заканчивался рождением недоношенного ребенка 1-2 степени в 6% случаев, врожденный порок сердца наблюдался у 4%, задержка внутриутробного развития у 10% больных.

Иммунный статус детей в периоде новорожденности и в первые годы жизни в значительной степени связан с особенностями течения беременности у их матерей. Функциональная незрелость лейкоцитов, неполноценность клеточной кооперации в формировании иммунного ответа определяют высокую предрасположенность новорожденного к инфекции.

Известно, что ведущая роль в реализации инфекционного процесса у новорожденного принадлежит иммунной системе. Формирование системы иммунитета определяется всей совокупностью взаимоотношений между матерью и плодом и течением периода ранней адаптации ребенка к условиям внеутробной жизни. На наш взгляд такой мощный неблагоприятный фактор, как наличие ВУИ у беременных сказывается как на анатомическом формировании, так и на функциональной активности различных органов и систем плода. Как известно, наиболее чувствительным звеном организма является иммунная система плода.

Как показали результаты иммунологического обследования детей с ВУИ с первых дней жизни у них выявляется ослабление факторов неспецифической защиты. В норме именно фагоцитоз и комплементарная система должны обеспечивать иммунную защиту ребенка в период новорожденности, так как механизмы адаптивного иммунитета все еще находятся в стадии становления, в частности процесс антителогенеза. Однако, мы установили, что активность фагоцитоза по результатам НСТ-теста понижена (51-52,5% при норме выше 70%). Уровень C3 компонента будучи низким в первые 7 дней жизни, к концу 1 месяца достигает нормальных значений. C4 компонент хотя и имеет тенденцию к росту, но и у детей 1-месячного возраста достигает уровня 24,9 мкг/мл, что в 2 раза ниже нормы.

При изучении показателей гуморального иммунитета нами установлено, что наибольшие изменения касаются синтеза IgG и IgA. Если при рождении



**Рис.3. Показатели гуморального иммунитета у младенцев с ВУИ**

уровень IgG был в пределах 13,0 г/л, то к 30 дню жизни он снизился до 9,5 г/л, что свидетельствует о стремительном снижении уровня материнских антител и практически отсутствующем синтезе собственных антител этого класса. Именно в это время дети подвергаются максимальной антигенной атаке, отсутствие соответствующей защиты приводит к частой повторной заболеваемости, что может быть одним из наиболее ранних показателей иммунодефицитного состояния. В то же время, только начинается постепенный синтез IgA, значительных изменений в содержании IgM в динамике роста ребенка отмечено не было.

Таким образом, действие вирусов (герпеса, краснухи, цитомегаловирус), паразитов (токсоплазма, листерия), приводящих к антенатальному поражению плода и развитию внутриутробных инфекций не только усугубляет акушерский анамнез инфицированных женщин, но и приводит к множественным порокам развития отдельных органов и систем ребенка, в первую очередь снижению его защитно-приспособительных возможностей. В случае значительного и продолжительного воздействия возбудителей ВУИ на плод могут наблюдаться выраженные функциональные нарушения в иммунной системе, вплоть до первичных иммунодефицитных состояний.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е.А. Врожденный токсоплазмоз. - Эпидемиология и инфекционные болезни, N.1, 2006, с.49-52; 2. Внутриутробные ин-

фекции. - Referat med. Lib.ru; 3. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов В. Клиническая иммунология. - Москва, 2005, 319 с.; 4. Матвиенко Н.А. Внутриутробные инфекции и иммунитет. - <http://www.qabr.org/article/30.htm>, 2004; 5. Стецюк О.У., Андреева И.В. Кафедра клинической фармакологии, НИИ антимикробной химиотерапии СГМА г. Смоленск. Проблема внутриутробных инфекций в акушерско-гинекологической практике; 6. Хаитов Р.М. Иммунология - Москва, 2006, 311 с.; 7. ESID Registry. <http://www.cnt.ki.se/esidregistry/intro.html>; 8. Stiehm E.R. Immunodeficiency disorders - In: E.R. Stiehm (ed.), Immunologic Disorders in Infants and Children (3rd ed.). Philadelphia: W.B.Saunders, 1989.

#### SUMMARY

#### *The influence of prenatal infection (PI) upon the development of children and the formation of immune status*

*G.Nasrullayeva, N.Mollayeva*

*The contemporary information about the expansion of PI among the woman of children-bearing age and newborns is presented in this article.*

*The analysis of the rates of the physical development, the frequencies of different clinical manifestation and the concomitant diseases of newborns with PI was carried on. The negative influence of PI was determined on the formation of the whole immune system, the functional state of non-specific resistance and adaptive immunity of newborns.*

Поступила 10.05.2007

## Распределение эритроцитарных антигенов системы АВО и Rhesus у азербайджанцев

**Р.К.Таги-заде**

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

Изучение частоты встречаемости групповых антигенов, эритроцитарных фенотипов в регионе важно для понимания того, насколько часто и при каких условиях происходит аллосенсибилизация к групповым антигенам, а также для выработки мер предупреждения посттрансфузионных осложнений. Кроме того, знание частоты распределения антигенов и фенотипов позволяет рационально планировать заготовку компонентов крови, определять потребность в стандартных сыворотках и эритроцитах, проводить оценку демографических показателей региона [1, 2]. Ранее в Азербайджане предпринимались попытки изучения групп крови системы АВО и антигенов системы Резус. Однако, учитывая миграционные процессы происшедшие за последние 20 лет, мы посчитали необходимым

еще раз исследовать частоту встречаемости вышеназванных антигенов. Распределение же минорных антигенов в Азербайджане практически не изучено.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Изучали распределение эритроцитарных антигенов системы АВО, резус (D, C, E, c, e, Cw) среди лиц коренной национальности в возрасте от 18 до 60 лет, не состоящих друг с другом в кровном родстве. Исследования проводили в гелевом тесте с использованием ID карт (Dia Med, Швейцария и Bio-Rad, Франция) и традиционными иммуногематологическими методами [2].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Результаты исследований по распределению групп крови по системе АВО у 4655 лиц азербайджанской национальности представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Частота распределения групп крови системы АВОи RH у доноров Азербайджана**

Фенотип	Частота встречаемости n=4655	
	абс	%
O(I)Rh+	1387	29,8%
O(I)Rh-	361	7,8%
A(II) Rh+	1444	31,0%
A(II)Rh-	228	4,9%
B(III)Rh+	931	20,0%
B(III)Rh-	95	2,0%
AB(IV)Rh+	190	4,1%
AB(IV)Rh-	19	0,4%

**Таблица 2. Распространенность антигенов "A1" и "A2" у доноров крови**

Фенотип	Частота встречаемости антигена n=1273	
	абс	%
A <sub>1</sub>	665	52,2 ± 1,40
A <sub>2</sub>	608	47,8 ± 1,40

Как можно видеть, большинство (37,6%) доноров имеют первую группу крови O(I), из них 29,8% D-положительные и 7,8% (четвертая часть или 26%) - D-отрицательные. Вторая группа крови - A(II) встречается у 35,9% доноров. Из них 4,9% относятся к D-отрицательным, что составляет почти 16% и 31% к D-положительным. Распространенность B(III) - третьей и AB(IV) четвертой групп составляет соответственно 22% (D-положительные-20%, D-отрицательные-2%) и 4,5% (D-положительные - 4,1% и D-отрицательные - 0,4%).

Примерно у 80% людей с группой крови A или AB эритроциты агглютинируются анти-A<sub>1</sub> и классифицируются как A<sub>1</sub> и анти-A<sub>1</sub>B соответственно. Остальные 20% людей, эритроциты которых агглютинируются анти-A, но не анти-A<sub>1</sub>, объединяются в A<sub>2</sub>- или A<sub>2</sub>B- подгруппы. Более слабые, чем A<sub>2</sub> подгруппы встречаются редко и, как правило, характеризуются меньшим числом молекул антигена A на поверхности эритроцитов. Подгруппы представляют собой АВО фенотипы, различающиеся количеством антигенов, присутствующих на поверхности эритроцитов, и содержащихся секретов в слюне. Подгруппы антигена A встречаются чаще и имеют большее значение, чем для B-антигена. Две наиболее важные подгруппы A-антигена - A<sub>1</sub> и A<sub>2</sub>. В трансфузионной практике удается очень редко наблюдать эритроциты подгруппы A<sub>x</sub>, A<sub>cl</sub>, A<sub>int</sub> или A<sub>3</sub> [3].

Учитывая вышеизложенное, а также значение "слабых" вариантов антигена A в трансфузионной практике нами изучена распространенность среди азербайджанцев этих антигенов (табл. 2).

Как оказалось в результате наших исследований среди доноров имеющих антиген A (группа крови A и AB) с достаточно высокой частотой встречаются группа крови A<sub>2</sub> и A<sub>2</sub>B. Так, среди азербайджанцев

частота встречаемости антигена A<sub>2</sub> составляла - 47,8%, в то время как у европейцев она приближалась к 20% и соответственно встречаемость A<sub>1</sub> была ниже чем у европейцев (52,2% против 80%). В то же время при обследовании больных получающих множественные гемотрансфузии мы обнаружили, что из 360 состоящих на учете больных талассемией у 9 больных были проблемы с переливанием крови. У всех девяти пациентов мы отметили тяжелое течение заболевания, отсроченные гемолитические реакции. Типирование по эритроцитарным антигенам выявило принадлежность этих пациентов к подгруппе A<sub>2</sub>, а проведенные тесты на определение антиэритроцитарных антител показало, что у всех девяти имеются антитела анти-A<sub>1</sub>. Это были преимущественно холодовые антитела, которые проявляли активность при комнатной температуре, но иногда и при 37°C. Подбор совместимой крови для этих больных осложнялся в связи с тем, что типирование по остальным 9 антигенам эритроцитов доноров крови процедура требующая материальных затрат и соответствующих инструкций, обязывающих проведение претрансфузионного типирования и скрининга на антитела (типирование по 9 эритроцитарным антигенам, тесты на определение антиэритроцитарных антител у доноров и больных, тем более выявление подгрупп антигена A). Все изложенное давало основание заключить, что подгруппы должны учитываться при повторных переливаниях часто производимых онкогематологическим пациентам (больные с апластической анемией, талассемией, лейкемией и гемолитическими анемиями). Таким пациентам при переливании крови необходимо переливать кровь соответствующей подгруппы.

Важно так же в целях предотвращения замедленных гемолитических реакций при проведении гемотрансфузионной терапии больным, получающим многократные переливания каждый раз проводить тесты на антиэритроцитарные антитела и у больных, и у доноров с регистрацией антител соответственно в истории болезни и в карте донора. Кроме того, учитывая междонорскую гемолитическую реакцию в случае переливания двух единиц крови одному больному обязательно проводить тест на совместимость между обоими донорами и самим больным [4, 5, 6].

Изучение частоты встречаемости групп крови системы Резус 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 представлены в таблице 3.

Частота фактора D у азербайджанцев (84,9%) среди сравниваемых популяций практически соответствует частоте этих факторов у русских и жителей коми. Практически с одинаковой частотой встречаются в этих же популяциях и антигены hr1(c) -79,2% и hr11(e) - 99,6%.

Среди исследованных нами образцов крови частота встречаемости антигена E (28,6%) почти совпадает с частотой этого фактора у русских (22,3%) и коми (37,2%), в то время как у представителей монголоид-

Таблица 3. Сравнительная частота встречаемости антигенов и фенотипов системы резус

Антигены фенотипы	Собственные исследования азербайджанцы N=4655	Донсков С.И 2004, русские N=14378	Е.Хромова 2003, Ханты N=302	Ч.Шараф 1970 монголы N=535	А.Абдина 2000г хакасы N=429	В.Мороков,1992, Коми N=18090
D	84,9	82,0	99,3	99,4	95,9	85,5
C	56,7	68,7	61,2	82,6	89,1	67,1
E	28,6	22,3	72,5	52,7	53,8	37,2
c	79,2	78,6	86,4	66,0	89,1	82,2
e	99,6	98,2	76,8	89,7	88,4	95,7
CcDee	23,3	35,6	11,9	14,8	29,6	29,2
CCDee	19,2	20,1	13,6	32,0	9,8	17,8
CcDEe	12,2	10,4	35,8	32,7	36,4	18,0
ccDEe	14,7	9,7	13,9	7,7	3,3	14,6
ccDEE	0,4	1,7	23,2	9,4	1,6	4,4
ccDee	14,3	2,6	1,3	0	2,6	1,4
ccddee	12,7	16,8	0,7	0,4	2,9	12,2
Ccddee	0,8	1,9	0	0,2	0	0,7
ccddEe	0	0,2	0	0	0	0,2

ных рас ханты и хакасов отмечается особенно высокая частота этого антигена, соответственно 72,5% и 53,8%. Антиген С по частоте встречаемости среди азербайджанцев (56,7%) можно сравнить с русскими (68,7%), ханты (61,2%) и коми (67,1%). Среди представителей других монголоидных рас - хакасов он встречается с частотой 89,1%. Имеются данные, свидетельствующие за то, что хакасы в процессе онтогенеза занимали промежуточное положение между европеоидной и монголоидной расами [1].

Таким образом исследования показали, что распределение эритроцитарных антигенов групповых систем АВО и Резус у азербайджанцев имеют свои особенности, которые необходимо учитывать при проведении гемотрансфузионной терапии особенно для больных получающих повторные переливания крови (больные с апластической анемией, талассемией, лейкоемией и гемолитическими анемиями).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Донсков С.И. Группы крови системы Rhesus - Москва, 2005, с.160; 2. Минеева Н.В. Группы крови человека (основы иммунологии). - Санкт-Петербург, 2004, 185 с.; 3. Техническое руково-

дство американской ассоциации банков крови. - Пер с англ. Милан Европейская школа трансфузионной медицины, 2000, 1056 с.; 4. Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, et al. Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. - Transfusion, 2002, v.42(1), p.37-43; 5. Dorothy Stainsby et. al. Haemovigilance in the UK-the SHOT scheme. - J. Blood Banking and Transfusion Medicine, 2004, v.1, N.1, p.27-30; 6. Duran Canatan et.al. Red cell antibodies in patient with  $\beta$ -thalassemia major. - Blood Banking and Transfusion Medicine, 2004, v.1, N.1, p.31-34.

**SUMMARY**

***Distribution of erythrocytes' antigens of ABO and Rhesus systems at Azerbaijanians R.Tagi-zadeh***

*In the article shown results of study dedicated to distribution of erythrocytes' antigens of ABO and Rhesus factor systems among 4655 persons of Azerbaijanian nationality in the age range of 18-60 years, which are not blood relatives.*

*Was carried out that distribution of blood groups among Azerbaijanians are following: O (I) - 57,6%, A (II) - 35,9%, B (III) - 22% and AB (IV) - 4,5%.*

Поступила 14.05.2007

## Распространенность симптомов аллергического ринита у детей в регионах Азербайджана

Г.Г.Кабулов

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Аллергический ринит (АР) относится к одной из самых распространенных патологий детского возраста. Исследование распространенности аллергического ринита по программе ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood), охватившее детей 6-14 лет в 56 странах, показало, что частота симптомов АР варьирует в разных популяциях от 0,8 до 39,7% [2, 4]. На распространенность АР оказывают влияние такие факторы, как возраст, пол, климатогеографические условия, состояние окружающей среды. В целом обобщенные эпидемиологические данные, согласно международным рекомендациям по АР, свидетельствуют, что 10-25% населения страдает этим заболеванием [1, 8].

К настоящему времени этиологические факторы АР хорошо изучены и представлены широким спектром аэроаллергенов, с которыми традиционно связывают две основные формы заболевания: сезонную (САР) и круглогодичную (КАР) [1, 2]. В развитии КАР определяющее значение придается внутрижилищным аллергенам: клещам домашней пыли, эпидермису животных, тараканам, плесневым грибам. Этиология САР характеризуется большими региональными особенностями, что связано с климатогеографическими условиями, видовым составом растений, календарем их цветения, аллергенностью пыльцы. Так, в США и России основным аллергеном способствующим манифестации АР является пыльца амброзии [3, 6]. В большинстве стран Европы и центральных районах европейской части России чаще всего в формировании АР повинны аллергены пыльцы луговых трав, в меньшей степени - деревьев и сорняков [5]. В Восточной Сибири, в отличие от центральноевропейских регионов, в этиологии САР больший удельный вес занимает пыльца березы и полыни [2].

Существенной характеристикой АР, кроме высокой распространенности, является его частая ассоциация с бронхиальной астмой (БА). Так, у 20-77% больных АР отмечается БА и, наоборот, пациенты с БА в 60-80% случаев страдают АР [3, 7]. Тесная взаимосвязь АР и БА обусловлена, с одной стороны, общностью механизмов аллергического воспаления в слизистой оболочке верхних и нижних дыхательных путей, а с другой - сложными и многообразными ринобронхиальными взаимоотношениями, важным проявлением которых является бронхиальная гиперреактивность, часто определяемая при АР без каких-либо клинических проявлений БА. Результаты эпидемиологических, патофизиологических и клинических ис-

следований послужили основанием для того, чтобы рассматривать АР как предвестника или в качестве фактора риска БА, что говорит о серьезности этой болезни [6, 9]. Вместе с тем отмечается существенная гиподиагностика АР не только в отдельных клинических ситуациях, но и на популяционном уровне. Это убедительно свидетельствует, что показатели заболеваемости аллергическим ринитом, основанные на оценке обращаемости к врачам, ни в коей мере не отражают истинного распространения данной патологии и ещё раз подтверждают важность стандартизированных эпидемиологических исследований.

Целью проведенного нами исследования было установить распространенность симптомов аллергического ринита у детей в различных климатогеографических регионах Азербайджана в рамках международной программы "ISAAC".

Работа проводилась в четырех отличающихся между собой в климатогеографическом плане региона Азербайджана: промышленный город, расположенный в полупустыне - далее город (п-п); сельские районы, расположенные в полупустынном климатическом поясе - далее село (п-п); районы, расположенные в субтропическом климатическом поясе - далее субтропики; районы, расположенные вдоль южных склонов Большого Кавказского хребта, далее - горный регион.

В общей сложности к анкетированию (первая фаза исследования по программе "ISAAC") было привлечено около 15 тысяч учащихся восьмых классов в указанных выше регионах. Анализ анкет показал примерно одинаковое участие детей обеих полов во всех четырех регионах республики в исследовании.

Для выявления детей с симптомами аллергического ринита, были проанализированы ответы школьников на шесть вопросов стандартной анкеты программы "ISAAC", относящихся к АР (13-18 вопросы).

Результаты анализа анкет представлены в таблице 1.

Согласно полученным данным на 13-й вопрос анкеты "У Вас когда-нибудь были чихание, насморк или заложен нос, когда у Вас не было простуды или гриппа?" в городском регионе положительно ответили 817 (17,2%) ребенка (397 мальчиков, 420 девочек). Больше всего утвердительных ответов на данный вопрос анкеты было зарегистрировано в сельском регионе - 548 (18,2%) школьников (260 мальчиков, 288 девочек). В субтропиках симптомы аллергического ринита когда-нибудь констатировали 530 (16,92%) опрошенных (203 мальчиков и 327 девочек). Меньше всего, детей с симптомами аллергического ринита было выявлено в

**Таблица 1. Результаты анализа ответов учащихся восьмых классов на 13-18 вопросы анкет, выявляющие наличие симптомов аллергического ринита в %**

Вопросы анкеты ISAAC (с 13 по 18)	РЕГИОНЫ				
	Город (п-г)	Село (п-п)	Субтропики	Горный	
13. У Вас когда-нибудь были чихание, насморк или заложен нос, когда у Вас не было простуды или гриппа?	17,2	18,21	16,92	6,86	
14. За последние 12 месяцев у Вас были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас не было простуды или гриппа?	14	11,66	11,27	5,29	
15. За последние 12 месяцев сопровождалось ли заболевание носа зудящимися и слезящимися глазами?	8,9	6,28	7,12	2,74	
16. В какой из прошедших 12-и месяцев возникало это заболевание носа?	январь	1,26	1,73	1,98	0,53
	февраль	0,86	0,83	1,63	0,31
	март	0,53	0,33	0,61	0,25
	апрель	0,23	0,19	0,70	0,14
	май	0,15	0,63	0,42	0,03
	июнь	0,38	0,67	0,45	0,03
	июль	0,15	0,13	0,13	0,17
	август	0,3 2	0,83	0,51	0,31
	сентябрь	0,86	2,53	2,46	1,68
	октябрь	2,39	2,39	2,49	0,76
	ноябрь	3,92	1,66	0,51	0,22
декабрь	3,39	0,47	0,58	0,36	
17. За прошедшие 12 месяцев как сильно это заболевание носа мешало Вашей ежедневной активности?	никогда	4.4	5,25	8,14	0,98
	один раз	7,2	6,05	4,92	3,28
	несколько раз	3,48	2,53	1,95	0,92
	сильно	0,5	0,27	0,67	0,25
18. У Вас когда-нибудь были сенная лихорадка, поллиноз, сезонный ринит?	1,72	1,99	4,59	0.62	

районах расположенных вдоль Южных склонов Большого Кавказского хребта. В горном регионе на 13 вопрос анкеты положительно ответили всего 245 (6,86%) проанкетированных школьников (111 мальчиков, 134 девочек). Статистический анализ показал, что в горном регионе детей с симптомами аллергического ринита было достоверно меньше чем в городе ( $\chi^2=151,8$ ;  $p<0,001$ ), в сельской местности ( $\chi^2=153,8$ ;  $p<0,001$ ) и в субтропическом климатическом поясе ( $\chi^2=129,5$ ;  $p<0,001$ ).

За последние 12 месяцев у себя чихание, насморк или заложенность в носу, при отсутствии симптомов простуды или гриппа из 14479 школьников во всех регионах отмечали 1559 опрошенных детей.

В городском регионе таких детей было больше, чем в остальных регионах - 666 (14%). В сельском регионе полупустынного климатического пояса на этот вопрос утвердительно ответили 351 (11,66%) ребенок. Примерно столько же детей, в субтропическом климатическом поясе констатировали у себя симптомы ал-

лергического ринита за последние 12 месяцев - 353 (11,27%). На 14 вопрос анкеты, положительно ответили 189 (5,29%) детей, проживающих в горном регионе. Статистическое сравнение, результатов полученных при анализе ответов на 14 вопрос анкеты обнаружило, что в горном регионе детей с симптомами аллергического ринита за последние 12 месяцев было достоверно меньше, чем в городе ( $\chi^2=142,7$ ;  $p<0,001$ ), в сельской местности ( $\chi^2=73,53$ ;  $p<0,001$ ) и в субтропическом климатическом поясе ( $\chi^2=67,24$ ;  $p<0,001$ ).

Согласно вопроснику "ISAAC", 15 вопрос анкеты имеет самую высокую положительную предсказывающую оценку (78%) при определении аллергии среди детей, страдающих аллергическими ринитами. Ответы на этот вопрос в регионах распределились примерно также как и на предшествующие вопросы анкеты. Так, в городском регионе на этот вопрос положительно ответили 423 (8,9%) респондента. В сельском регионе у 189 (6,28%) детей, заболевания носа, сопровождались зудящими и слезящимися глазами. Несколько



больше таких детей было зарегистрировано в субтропическом климатическом поясе 223 (7,12%). Меньше всего детей, отметивших у себя за последние 12 месяцев симптомы риноконъюнктивита было в горном регионе - 98 (2,7%). При статистическом анализе результатов ответов на 15-й вопрос анкеты выявлено, что в горном регионе детей, констатирующих у себя симптомы аллергического риноконъюнктивита за последние 12 месяцев было значительно меньше чем в городе, в сельской местности и в субтропическом климатическом поясе ( $p < 0,001$ ).

Следующий, 16-й вопрос анкеты позволяет выявить детей, страдающих симптомами сезонного и круглогодичными аллергического ринита. Этот вопрос увеличивает точность при классификации, он лишен субъективных определений "сезона" и может быть использован в любой стране, несмотря на климат. Результаты ответов на этот вопрос детей, проживающих в различных климатогеографических регионах страны имели характерные территориальные особенности и представлены в таблице 1.

Несмотря на то, что 17-й вопрос анкеты ("За прошедшие 12 месяцев как сильно заболевание носа мешало Вашей ежедневной активности?") является необработанной качественной мерой тяжести заболевания, он находится в определенном соотношении с другими индикаторами заболеваемости, включая симптомы тяжести, нарушение обычного распорядка жизни и использование медицинской помощи. В городском регионе 209 (4,4%) детей на этот вопрос ответили отрицательно. В сельском регионе полупустынного климата таких детей оказалось 158 (5,25%), в субтропическом климатическом поясе 255 (8,14%), в горном регионе 35 (0,98%). Один раз за прошедший год, заболевание носа сильно мешало 345 (7,2%) детям, проживающим в промышленном городе и 182 (6,1%) проанкетированным, проживающим в том же климатическом поясе, но в сельской местности. В субтропическом регионе таких детей было 154 (4,92%), а в горах - 117 (3,28%). Более одного раза в течение 12 месяцев заболевание носа нарушало покой у 166 (3,48%) городских школьников, 76 (2,53%) детей из сельского региона, 61 (1,95%) опрошенных из субтропиков и 33 (0,92%) жителей горного региона. На 17-й вопрос анкеты 23 (0,5%) ребенка из города дали утвердительный ответ. В сельском регионе таких детей оказалось 8 (0,27%), в субтропиках 21 (0,67%), в горном регионе 9 (0,25%). Статистический анализ по критерию  $\chi^2$  Пирсона показал, что в субтропиках дети достоверно часто указывали на сильное негативное влияние заболевания носа на ежедневную активность по сравнению с сельским ( $\chi^2 = 4,74$ ;  $p = 0,034$ ) и горным ( $\chi^2 = 5,59$ ;  $p = 0,018$ ) регионами.

На прямой вопрос "У Вас когда-нибудь были сенная лихорадка, поллиноз, сезонный ринит?" в городском регионе положительно ответили 82 (1,72%), в

сельском регионе 60 (1,99%), в субтропическом климатическом поясе 144 (4,59%), в горном регионе 22 (0,62%) из опрошенных детей.

Таким образом, исходя из результатов анализа ответов на вопросы анкеты "ISAAC", ориентированных на выявление симптомов аллергического ринита у школьников восьмых классов общеобразовательных школ, проживающих в различных климатогеографических регионах Азербайджанской республики можно констатировать, что распространенность симптомов аллергического ринита обнаруживает зависимость от климатогеографических факторов. Причём, симптомы аллергического ринита у детей проживающих в городском и сельском регионах полупустынного климата, а также в субтропиках встречаются примерно с одинаковой частотой, в то время как, у детей в районах расположенных в горной местности эти же симптомы встречаются значительно реже.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергический ринит у детей. Пособие для врачей. М., 2002, 80 с.;
2. Ласица О. Л., Ласица Т. С., Недельска С. М. Аллергология детского возраста. К.: Книга плюс, 2004;
3. Лопатин А.С. Аллергический ринит: современные клинические рекомендации и роль оперативного лечения. Избранные лекции по аллергологии в педиатрии. - М., 2003, 24 с.;
4. Эюбова А.А., Мугараб-Самеди В.В., Аллахвердиева Л.И., и др. Частота аллергического ринита тинейджеров Баку, выявленная на основании использования стандартного международного протокола (ISAAC). - Аллергология и иммунология, 2000, т.1, N.2, с. 57;
5. Aas K., Aberg N., Bachert C. et al. European Allergy White Paper. Allergic diseases as a public health problem (Epidemiology: Prevalence of allergic diseases), Brussels: The USB Institute of Allergy, 1997, p.14-47;
6. Berger W.E. Allergic rhinitis in children. - Curr Allergy Asthma Rep., 2001, Nov, N.1, v.6, p.498-505;
7. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA workshop report. - J. Allergy Clin. Immunol, 2001, v.108, N.5, p.147-334;
8. Schoenwetter W.F. Allergic rhinitis: Epidemiology and natural history. - Allergy Asthma Proc., 2000, v.21, p.1-6;
9. Vitalpur G.V., Moore C.M., Mangat R.K. et al. Allergic rhinitis and asthma: the emergency department for acute asthma care. - J. World Allergy Organization, 2004, v.16, p.15-16.

## SUMMARY

### *Prevalence of allergic rhinitis symptoms at children from different regions of Azerbaijan* *H.Gabulov*

*The purpose of the carried out research was to establish prevalence of allergic rhinitis symptoms at children from various climatic-geographical regions of Azerbaijan within the framework of the international "ISAAC" program. Results of research have shown the dependence of prevalence of allergic rhinitis symptoms from climatic-geographical factors. At children living in industrial city and rural region situated in a semi-desert climate, and also in subtropics, symptoms of an allergic rhinitis are met with approximately identical frequency, while, at children from mountain region the same symptoms are found considerable rarely.*

Поступила 17.05.2007

## **КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ**

### **О новой международной классификации вирусов**

**М.К.Мамедов**

Национальный центр онкологии, г. Баку

Существование первых вирусов, впоследствии отнесенных к семейству *Retroviridae* было доказано еще в самом начале XX в. Ими оказались вирус инфекционной анемии лошадей, существование которого было показано французскими исследователями А.Балле и А.Карре еще в 1904 г, вирус эритромиелоза кур, экспериментально обнаруженный датчанами В.Эллерманом и О.Бангом в 1908 г. и вирус саркомы птиц, описанный американцем П.Раусом в 1911 г.

Почти через 25 лет, в 1936 г. американец Д.Биттнер идентифицировал "фактор молока", оказавшийся вирусом рака молочных желез мышей. В 1951 г. Л.Гросс в США открыл вирус лейкоза мышей, а позднее были идентифицированы другие вирусы животных, которые сегодня относятся к ретровирусам [3].

После того, как в 1961 г. П.Купер предложил, в зависимости от того, какой нуклеиновой кислотой представлен вирусный геном, разделить все известные вирусы на ДНК- и РНК-содержащие, данный подход, будучи применен к этим вирусам, выявил их первое общее свойство - геномы всех этих вирусов были представлены РНК.

Учитывая, что большинство этих вирусов обладало онкогенной активностью, в литературе их стали именовать "онкорнавирусами" (от греч. *oncos* - опухоль и англ. *RNA* - РНК). Однако это название не было использовано как официальное и в проекте первой классификации, разработанной созданным в 1966 г. Международным комитетом по номенклатуре и таксономии вирусов (МКТВ) эти вирусы были объединены в одну группу под провизорным названием "лейковирусов" [4].

В окончательном варианте этой классификации, изданной МКТВ в 1970 г. под редакцией П.Уайльди под названием "лейковирусов" фигурировала объединенная в один род группа РНК-содержащих вирусов, в составе которой были выделены 4 подрода: А - вирусы лейкозов-сарком; В - вирусы опухолей молочных желез; С - вирус прогрессирующей пневмонии и вирус висны и D - "пенящие агенты" [6].

Заметим, что еще в 1964 г. Г.Темина предположил, что у РНК-содержащих онкогенных вирусов первоначально на РНК-матрице синтезируется ее ДНК-копия, которая встраивается в клеточную ДНК. Между тем, такой путь противоречил "центральной догме молекулярной биологии", которая постулировала возможность "переноса" генетической информации только от ДНК к РНК. Только в 1970 г. Г.Темина и Д.Балтимора доказали

реальность такой возможности и впервые идентифицировали фермент, катализирующий этот процесс и получивший название "обратной транскриптазы". Вскоре было показано, что большинство РНК-содержащих вирусов обладало собственной обратной транскриптазой. Более того, оказалось, что наличие этого фермента - общий биологический признак всех известных в то время РНК-содержащих онкогенных вирусов.

Это послужило основанием для предложения объединить эти вирусы под общей рубрикой - "ретровирусы" (от лат. *retro* - назад). Уже в 1979 г. под таким названием эта группа вирусов была представлена в "Классификации и номенклатуре вирусов", разработанной МКТВ и изданной под редакцией Р.Мэтьюза в журнале *Intervirology* [7].

Незадолго до этого, в 1976 г. японские исследователи во главе с К.Такацуки описали ранее неизвестный лимфолейкоз, названный ими "Т-клеточным лейкозом взрослых" (*T-cell adults leukemia*), предположив, что это заболевание имеет вирусную этиологию. Позднее выяснилось, что его возбудитель оказался идентичным тому ретровирусу, который был идентифицирован Р.Галло в 1978 г. и назван им лимфотропным вирусом человека - *Human T-cell lymphotropic virus*, обозначив его аббревиатурой *HTLV*.

В 1982 г. Р.Галло у больного Т-клеточным вариантом волосатоклеточного лейкоза изолировал второй лимфотропный вирус, который был обозначен как *HTLV-2*. Эти два вируса, в дальнейшем обозначаемые как *HTLV-1* и *HTLV-2*, были признаны не только первыми ретровирусами человека, но и возбудителями лейкозов человека [1, 2].

В 1983 г. Л.Монтанье во Франции и Р.Галло в США идентифицировали вирус, вызывающий описанное в 1981 г. заболевание - СПИД. Этот вирус был весьма близок к ретровирусам человека - первоначально его обозначили как *HTLV-3*, но вскоре он был назван "вирусом иммунодефицита человека" (*ВИЧ*) - *Human immunodeficiency virus*.

Детальное изучение молекулярно-генетических свойств ВИЧ показало, что несмотря на его таксономическую близость к ранее открытым двум ретровирусам, он имел ряд особенностей, сближавших его с возбудителями "медленных инфекций", которые было предложено называть "лентивирусами".

Отметим, что интенсивные исследования в области изучения ретровирусов привели к открытию у обезьян

аналогов всех трех ретровирусов человека: Simian Human T-cell leukemia/lymphoma viruses (STLV-1 и STLV-2) и Simian immunodeficiency virus (SIV).

Открытие ретровирусов человека и обезьян, а также успехи в изучении биологии возбудителей "медленных инфекций" стимулировали пересмотр существовавшей классификации ретровирусов.

В 1986 г. специалистами МКТВ был разработан новый вариант такой классификации. В этой классификации все ретровирусы были объединены в семейство Retroviridae, в составе которого были выделены три подсемейства: oncovirinae, lentivirine и spumavirinae [5].

В состав подсемейства "онковирусов" были включены все онкогенные вирусы животных, а также HTLV-1, HTLV-2, STLV-1 и STLV-2. К подсемейству "лентивирусов" были отнесены вирусы инфекционной анемии лошадей, вирус артрита/энцефалита коз, вирус висна/меди, а также HIV-1, HIV-2, SIV-1 и SIV-2. Подсемейство спумавирусов было представлено только одним пенящим вирусом.

За минувшие с того времени почти 20 лет представления о молекулярных и генетических свойствах вирусов вообще и стратегии их геномов, равно как и сведения об их филогенезе (палеогенезе), значительно обогатились. Интенсивное развитие, с одной стороны, молекулярной онкологии и изучение тонких механизмов канцерогенеза, а с другой стороны, расширение знаний об инфекционных свойствах ретровирусов настоятельно требовало очередного пересмотра и дополнения классификации этого семейства вирусов.

Работа в этом направлении, начатая специалистами МКТВ еще в конце 90-х гг. XX в была завершена лишь в 2005 г. и во вновь пересмотренной международной классификации ретровирусов, основанной на результатах более детального ультрамикроскопического и молекулярно-генетического исследования сходства и различий как отдельных представителей этого семейства, так и внутри каждого из вновь выделенных таксонов, существенно изменена вся таксономическая структура классификации и иерархическая соподчиненность основных таксономических групп ретровирусов [8].

В частности, в новой классификации упразднены подсемейства, а члены семейства Retroviridae распределены между 7 обособленными родами. При этом, вместо подсемейства онковирусов выделено 5 родов ретровирусов, обозначенных греческими буквами от "альфа" до "эпсилон", а вместо подсемейств лентивирусов и спумавирусов введены два рода ретровирусов, за которыми оставлены прежние названия соответствующих двух подсемейств.

Эта классификация почти в оригинальном виде представлена в таблице (на русский язык переведены только названия колонок).

**Таблица. Таксономия семейства Retroviridae в новой Международной классификации ретровирусов (с сокращениями)**

Названия родов	Наиболее изученные представители
Alpharetrovirus	Avian leukosis virus Rous sarcoma virus
Betaretrovirus	Mouset mammary tumor virus Mason-Pfizer monkey virus Jaagsiekte sheep virus
Gammaretrovirus	Murine leukemia virus Feline leukemia virus Gibbon ape leukemia virus Reticuloendotheliosis virus
Deltaretrovirus	HTLV-1, HTLV-2 Bovine leukemia virus STLV-1, STLV-2, STLV-3
Epsilonretrovirus	Walleye dermal sarcoma virus Walleye epidermal hyperplasia virus
Lentivirus	Human immunodeficiency virus 2 Human immunodeficiency virus 2 Simian immunodeficiency virus Equine infectious anemia virus Caprine arthritis encephalitis virus Visna meadi virus
Spumavirus	Humam foamy virus

Остается надеяться на то, что новая классификация ретровирусов сможет сыграть роль более эффективного инструмента для дальнейшего, более сконцентрированного изучения каждого из новых таксонов ретровирусов и сумеет стимулировать дальнейший прогресс не только в области углубления и расширения познаний о фундаментальных биологических свойствах вирусов, относящихся к каждому из вновь выделенных родов, но и в области практического использования этих знаний в медицине и ветеринарии.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Вирусология. Под ред. Б.Филдса и Д.Найпа. М.: Мир, 1989, т.1,2 и 3; 2. Киселев Ф.Л., Павлиш О.А., Татосян А.Г. Молекулярные основы канцерогенеза у человека. М.: Медицина, 1990; 3. Мамедова С.И. К 100-летию вирусной теории рака. - Биомедицина, 2003, N.2, с.31-36; 4. Феннер Ф., Мак-Ослен Б., Мимс С. и др. Биология вирусов животных. М.: Мир, 1977, т.1-2; 5. Collier L., Oxford J. Human virology. NY: Oxford University Press, 2006; 6. Wildy P. Classification and nomenclature of viruses: first report of the International committee on nomenclature of viruses. Monographs in Virology, 1971, v.5, p.1-96; 7. Matthews R. Classification and nomenclature of viruses. - Intervirology, 1979, v.2, N.3-5; 8. Goff S. Retroviridae: the retroviruses and their replication. - In: Field's Virology. 5-th ed. Philadelphia: Wolter Kluwer and Lippincott Williams & Wilkins, 2007, v.2, p.2001-2069.

**SUMMARY**

**Concerning a novel international classification of retroviruses**  
**M.Mamedov**

*The paper contains data reflected evolution of views to retroviruses and basic steps of them classification development led to new international classification. The last one is presented in the communication in original form.*

Поступила 21.05.2007

# Клиническая эффективность и влияние на когнитивные функции периндоприла у больных артериальной гипертензией

А.М.Бабаев, Л.И.Абасова

НИИ кардиологии им. Д.Абдуллаева, г. Баку

Основная цель лечения артериальной гипертензии (АГ), наряду с достижением целевых уровней артериального давления (АД) - это снижение общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и воздействие на наибольший диапазон критериев стратификации риска [1, 14]. АГ является одним из важнейших факторов риска церебрального инсульта. Помимо острых нарушений мозгового кровообращения, АГ вызывает развитие хронического сосудистого поражения головного мозга, одним из самых значимых симптомов которого являются когнитивные расстройства. При нейропсихологическом тестировании у лиц с АГ отмечаются несколько худшие показатели кратковременной памяти, у них достоверно чаще развивается деменция, чем у людей с нормальным АД [5, 7]. Развитие деменции у пациентов с АГ может быть следствием перенесенных инсультов, включая клинически "немые" инфаркты, поражения белого вещества (лейкоареозом), а также ускорения дегенеративных процессов в коре головного мозга. Значительная часть инфарктов у пациентов с АГ локализуется в функционально "немых" зонах (скорлупа, отделы белого вещества полушарий головного мозга) и поэтому клинически протекает бессимптомно, часто являясь случайной находкой на магнитно-резонансной томографии [9]. У пациентов, имеющих множественные "немые" инфаркты, имеется более значительное снижение когнитивных функций и увеличивается риск развития деменции в последующие несколько лет [10, 11]. В большинстве случаев когнитивные расстройства носят нейродинамический характер, не вызывают социальной и бытовой дезадаптации, однако пациенты с когнитивными расстройствами являются группой риска развития более тяжелого когнитивного дефекта и деменции, и, в особенности в тех случаях, когда они не получают адекватной антигипертензивной терапии [2, 11]. Проводимые в последнее десятилетие крупномасштабные научные исследования свидетельствуют, что одним из перспективных направлений профилактики развития сосудистых поражений головного мозга может быть адекватная антигипертензивная терапия [2, 12]. Однако вопрос приоритетного выбора антигипертензивных препаратов с учетом их церебропротективных свойств у пациентов с АГ является достаточно дискуссионным.

Многолетний клинический опыт применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), а также ряд международных многоцентровых исследований показали, что длительное применение ИАПФ способствует значительному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений [13, 14]. Препараты этого класса не оказывают

отрицательного влияния на состояние центральной и автономной нервной систем, что позволяет сохранять хорошее качество жизни (КЖ), в том числе при применении у лиц пожилого возраста [5, 9]. Указаний на неблагоприятное воздействие ИАПФ на мозговое кровообращение в настоящее время нет. Более того, имеются данные о том, что, снижая АД, они вызывают дилатацию артерий мелкого и среднего калибра, в частности средней мозговой артерии, вследствие чего мозговой кровоток сохраняется на достаточном уровне в ходе антигипертензивной терапии [7, 10]. ИАПФ улучшают эндотелиальную функцию сосудов, уменьшая выраженность их гипертрофии и, в том числе, у больных перенесших ишемический инсульт [4, 13].

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности и безопасности ИАПФ периндоприла и его влияние на КЖ и когнитивные функции у больных эссенциальной артериальной гипертензией.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Было исследовано 44 больных эссенциальной АГ разной степени тяжести со средней продолжительностью заболевания  $6,3 \pm 1,7$  года. Средний возраст пациентов -  $51,23 \pm 4,6$ ; из них мужчин было 24, а женщин - 20. У 4 больных в анамнезе имелись преходящие нарушения мозгового кровообращения (НМК) в виде транзиторных ишемических атак, у 7 - перенесенный ишемический инсульт (давностью не менее 1 года), у 5 - АГ протекала на фоне сахарного диабета (СД) II типа.

Критериями исключения из исследования были острые НМК и острые коронарные синдромы в течение 1 года до включения в исследование, вторичные формы АГ, стеноз почечных артерий, выраженные нарушения сердечного ритма и проводимости, выраженная сердечная недостаточность, декомпенсированный СД, выраженные нарушения функции печени и почек, психические расстройства.

Комплекс исследований включал клинический осмотр больного и инструментальные методы: суточное мониторирование АД (СМАД), ЭХО-КГ, ЭКГ.

Субъективное состояние пациентов оценивали с помощью теста САН и многофакторного опросника личности СМОЛ.

Оценка умственной работоспособности и когнитивных функций (памяти и внимания) проводилась с помощью методики Мюнстерберга, "Оперативная память" "Память на числа" "Расстановка чисел" [3].

Изучение препарата проводилось поэтапно: за 2 недели до проведения лечения всем пациентам отменяли гипотензивную терапию и препараты, воздействующие на нейрофизиологический статус. В течение этих 2-х недель больные принимали только плацебо. В конце фазы плацебо проводили комплексное исследование больных, результаты которого считали исходными. Затем проводилась 12 недельная терапия периндоприлом. Начальная доза препарата составила 4 мг в день (утром, перед едой). При необходи-

**Таблица. Динамика среднесуточного артериального давления систолического (САД) и диастолического (ДАД) на фоне 12-ти недельной терапии периндоприлом**

	САД (мм рт ст)	ДАД (мм рт ст)
Исходные данные	169,98±3,4	108,48±2,15
2 неделя лечения	135,35±3,6***	91,12±2,8***
4 неделя лечения	133,97±2,9***	90,76±3,5***
6 неделя лечения	130,75±1,9***	87,35±2,2***
8 неделя лечения	133,96±3,1***	92,73±2,8***
10 неделя лечения	135,97±2,9***	96,36±1,8***
12 неделя лечения	125,36±3,4***	83,02±2,3***

Примечание: \*\*\*-  $p < 0,001$

мости после 1 месяца лечения доза увеличивалась до 8 мг. Среднесуточная доза периндоприла составила 6,5 мг.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программного пакета Statistica 5.0. Арбитражный уровень ошибки первого рода был принят за 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Исследование завершили 42 пациента. Отмечено два случая возникновения побочных эффектов в виде сухого навязчивого кашля, что потребовало в дальнейшем отмены препарата.

На фоне терапии наблюдали достоверное снижение АД: эффективность монотерапии периндоприлом по данным СМАД составила 67,8%. Динамика среднесуточных показателей АД на фоне лечения представлена в таблице.

Проведенное нами исследование субъективного состояния пациентов с помощью тестов САН и СМОЛ показало отсутствие отрицательного влияния периндоприла на психологический статус пациентов. Более того, к концу курса лечения выявлено улучшение настроения, уменьшение эмоциональной лабильности и напряженности больных с достоверным ( $p < 0,001$ ) снижением Ну, Pd теста СМОЛ и повышением активности (по данным теста САН).

Известно, что ухудшение когнитивных функций сопровождается социальной дезадаптацией и значительным ухудшением КЖ, особенно у пожилых больных АГ. В связи с этим одним из важных показателей эффективности антигипертензивного лечения является характер его влияния на интеллектуальное функционирование. При анализе результатов исследования когнитивной функции у наших больных, принимавших периндоприл, выявлена положительная динамика (достоверное повышение показателей интеллектуального функционирования по методике Мюнстерберга ( $p < 0,01$ ), увеличение объема и точности кратковременной зрительной памяти по методике "Память на числа"  $p < 0,01$ ). Необходимо отметить, что имеются сообщения о позитивном влиянии на когнитивные функции не только ИАПФ, но и регулярной антигипертензивной терапии препаратами других фармакологических групп [5, 6]. Можно предположить, что улучшение интеллектуального функционирования на фоне длительной антигипертензивной терапии является, в определенной степени, результатом адекватного контроля АД. Однако недавно были получены данные, позволяющие допустить и вероятность непосредственного лекарственного воздействия на клетки головного мозга. Так, на фоне применения проникающих в мозг ИАПФ

(каптоприла или периндоприла) в отличие от приема не проникающих в мозг ИАПФ (эналаприла и имидаприла) наблюдали замедление темпов снижения познавательных функций у больных старше 65 лет со слабовыраженной или умеренной болезнью Альцгеймера [8].

Анализ полученных нами результатов также показал, что адекватный контроль АД при монотерапии периндоприлом сопровождается улучшением КЖ пациентов, а также положительной динамикой некоторых показателей когнитивных функций.

Вероятно, дальнейшие исследования ответят на многие вопросы, связанные с влиянием длительной антигипертензивной терапии на состояние высших психических функций у больных эссенциальной артериальной гипертензией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бритов А. Н., Быстрова М. М. Новые рекомендации по предупреждению, диагностике и лечению артериальной гипертензии (ССША). - Кардиология, 2003, v.11, p.93-97; 2. Верещагин Н. В., Суслина З. А., Максимова М. Ю. Артериальная гипертензия и цереброваскулярная патология: современный взгляд на проблему. - Кардиология, 2004, v.3, p.4-8; 3. Карелин А.А. Психологические тесты. Москва, 1999, с.229-246; 4. Кириченко П. П., Ярыгина М. А., Королёв А. П. и др. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла на функцию эндотелия артериальных сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. - Кардиология, 2004, v.10 p.54-57; 5.Остроумова О.Д., Десницкая И.В., Поликарпов В.А. Артериальная гипертензия у пожилых больных и состояние высших психических функций. - Кардиология, 2006, v.4, p.85-88; 6. Collins R., Petro R., Macmahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. - Lancet, 1990, v.335, p.827-839; 7.Hansson L., Lindholm L. H., Ekblom T. et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patient: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish trial in old patient with Hypertension-2 study. - Lancet, 1999, v.353, p.1751-1756; 8. Ohnui T., Tomita N., Sato-Nakagawa T. et al. Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. - Neurology, 2004, v.63, p.1324-1325; 9. Messerli F. N., Hanley D.F., Gorelick J. et al. Blood pressure control in stroke patients: What should the consulting neurologist advise. - Neurology, 2002, v.59, p.23-25; 10. Kuriyama Y., Nakamura M., Kyougoki I. et al. Readaptation of cerebral blood flow auto regulation after long-term antihypertensive therapy in stroke patients. - Stroke, 1990, v.21, p.50-51; 11. Stradgard. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on tolerance to acute, drug-induced hypertension. - Circulation, 1976, v.53, p.720-727; 12. Vagoactive drugs for acute stroke - The blood pressure in acute stroke collaboration in the Cochrane Library, issue 4, 2002. Oxford: Update Software; 13. Randomized trial of perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke of transient ischcemic attack. - Lancet, 2001, v.385, p.1033-1041; 14. Whelton P. K. Epidemiology of hypertension. - Lancet, 1993, v.344, p.101-106.

## SUMMARY

**Evaluation of antihypertensive effect and Influence on some mental functions of ACE inhibitor perindopril in patients with arterial hypertension**  
**A. Babaev, L. Abasova**

*The study was undertaken to evaluate the antihypertensive effect and Influence on some mental functions of ACE inhibitor perindopril in patients with arterial hypertension. Forty-four patients with arterial hypertension were examined. The patients received therapy with perindopril for 12 weeks.*

*The data of 24-hour blood pressure monitoring noted antihypertensive effects in 67,8% of patients. Moreover, antihypertensive effect was accompanied with positive influence to the life quality and some mental functions in patients with arterial hypertension.*

## Сопряженность изменений показателей иммунологического и метаболического гомеостаза при заболеваниях печени

Н.А.Гамидова, Д.М.Рзакулиева, М.К.Мамедов

Азербайджанский медицинский университет,  
Национальный центр онкологии, г. Баку

Печень является ведущим органом, непосредственно участвующим в регуляции метаболического гомеостаза (МГ) и потому патология печени закономерно отражается на многих показателях, отражающих состояние МГ [5]. А поскольку структурный гомеостаз (СГ) поддерживается на метаболической основе, патология печени, рано или поздно, приводит к нарушению СГ и, в частности, его важнейшей составляющей - иммунологического гомеостаза, лежащего в основе иммунологического надзора за фенотипической гомогенностью клеточных популяций гомеостаза [11, 9].

Подобная взаимосвязь МГ и СГ при хронической патологии печени наиболее ярко демонстрируется данными о непосредственном участии печени, с одной стороны, в адекватном обеспечении иммунитов пластическими и энергетическими материалами, а с другой стороны, в предотвращении появления во внутренней среде организма (и, в частности, в крови и лимфе) иммунотоксических веществ. Именно поэтому патология печени зачастую сопровождается развитием не только биохимических, но и иммунологических сдвигов в организме [2].

Косвенным подтверждением существования такой взаимосвязи могут послужить данные о том, что у больных хроническими заболеваниями печени регулярно отмечается повышение чувствительности к патогенным и, даже, условнопатогенным, инфекционным агентам, а длительно текущие диффузные заболевания печени могут ощутимо повышать риск появления некоторых злокачественных опухолей [8, 12].

В настоящем сообщении представлены данные, подтверждающие то, что обусловленные гепатоцеллюлярной дисфункцией сдвиги в МГ вносят немалый непосредственный вклад в развитие иммунологических сдвигов, отмечаемых у больных с острыми и хроническими заболеваниями печени.

Эти данные были получены при анализе результатов иммунологического обследования групп больных острыми и хроническими гепатитами, вызванными вирусами гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС), осуществленного с целью определения наиболее характерных изменений важнейших показателей неспецифической иммунологически обусловленной резистентности (НИОР) - важнейшего компонента СГ. Среди обследованных было: 36 больных острыми вирусны-

ми гепатитами В и С (ОВГ); 63 больных хроническими гепатитами В и С (ХГВ); в) 57 внешне здоровых лиц с субклиническими ВГВ- и ВГС-инфекциями [1].

Образцы крови этих пациентов были исследованы с помощью комплекса лабораторно-иммунологических методов оценки показателей, отражающих состояние НИОР [10]. Выявленные при этом у этих больных иммунологические нарушения по спектру, в целом, соответствовали ныне существующим представлениям об особенностях изменения иммунного статуса у больных ОВГ и ХВГ.

В то же время, уже располагая результатами этого обследования, мы подсчитали количество пациентов, у которых определенные нами показатели НИОР выходили за пределы диапазона физиологических колебаний - последний ранее был определен по результатам обследования представительной группы здоровых взрослых лиц, жителей г.Баку [6]. Определив процент этих лиц, отражавший частоту встречаемости изменения каждого из показателей НИОР, можно было легко и наглядно сравнить между собой разные группы обследованных пациентов.

Такое сравнение показало, что наиболее часто снижение величин всех пяти определенных нами показателей отмечалось у больных ОВГ, причем частота снижения иммунологических показателей среди больных ОВГ В не имела статистически устойчивого отличия от таковой у больных ОВГ С. В то же время, выраженность изменений показателей НИОР зависела от тяжести этих заболеваний и, в частности, от степени повышения у этих пациентов уровня билирубина в крови. В большинстве случаев чем выше была концентрация билирубина в крови, тем более выраженным было снижение иммунологических показателей.

Снижение величин этих же показателей у больных ХВГ отмечалось заметно реже, по сравнению с больными ОВГ. При этом статистически устойчивое различие между частотой выявления снижения величин всех этих показателей между группами больных ХВГ В и больных ХВГ С не выявилось.

Среди лиц с субклиническими инфекциями, вызванными ВГВ и ВГС частота выявления "выхода" величин иммунологических показателей за границы диапазона их физиологических колебаний оказалась минимальной, причем и в этой группе больных частота

выявления сниженных показателей НИОР мало зависела от этиологии субклинической инфекции.

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

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

В то же время, однозначно связать отмеченные сдвиги в иммунограмме с наличием у этих больных дисфункции печени не представлялось возможным, поскольку выявленные изменения иммунологических показателей могли быть обусловлены не патологией печени, как таковой, а названными выше вирусными гепатотропными инфекциями, тем более, что хорошо известна способность их возбудителей индуцировать развитие в организме широкого спектра иммунопатологических процессов [7].

Это побудило нас осуществить иммунологическое и биохимическое исследование крови 38 больных с компенсированным ЦП, из которых у 14 пациентов не были выявлены серологические маркеры инфицирования ВГВ и ВГС [3].

Исследование крови этих больных, помимо определения показателей НИОР, включало определение концентрации восстановленного глутатиона в крови, а также определение в крови уровня среднемолекулярных пептидов - "средних молекул", который принимался за показатель интенсивности эндогенной интоксикации. Судя по полученным результатам, изменения показателей НИОР у больных ЦП были сопоставимы с таковыми, ранее выявленными у больных ХВГ и, в целом, хорошо согласовывались с данными по этому вопросу, имеющимися в литературе [4].

Сравнение результатов иммунологического исследования крови пациентов, у которых были выявлены специфические маркеры инфицирования ВГВ и/или ВГС и пациентов, у которых эти маркеры отсутствовали показало, что достоверная разница между этими группами выявилась в отношении показателей, отражающих состояние НИОР не выявилась. Это косвенно свидетельствовало о том, что развитие иммунологических сдвигов у больных ЦП печени было обусловлено, главным образом, именно патологией печени, а "вклад" в развитие депрессии НИОР, вносимый вирусными инфекциями, менее значим.

Сопоставление результатов биохимического и иммунологического исследования крови одних и тех же больных ЦП показало, что отклонения показателей состояния НИОР оказались наиболее выраженными у тех больных, у которых отмечались более высокие

уровни в крови билирубина и "средних молекул" и более низкое содержание в крови восстановленного глутатиона.

И если пренебречь негативным иммунотропным влиянием вирусных инфекций на НИОР, то можно было бы с определенностью утверждать, что у больных циррозом печени изменения основных показателей, отражающих состояние НИОР сопряжено с изменением ряда биохимических показателей, отражающих степень выраженности дисфункции печени.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Н.А., Ахундова Д.М., Гамидова Н.А. и др. Изменение показателей иммунологической реактивности при клинически манифестных и субклинических инфекциях, вызванных вирусами гепатитов В и С. - *Здоровье*, 2004, N.9, с.80-82; 2. Гамидова Н.А., Мамедов М.К. Роль печени в обеспечении структурного гомеостаза. - *Современные достижения азербайджанской медицины*, 2007, N.3, с.56-60; 3. Гамидова Н.А., Кадырова А.А., Гулиева А.А. и др. Сопряженность изменений показателей иммунобиохимического гомеостаза у больных с субклинически протекающим циррозом печени. - *Биомедицина*, 2007, N.1, с.34-36; 4. Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени. Донецк, 2002; 246 с.; 5. Иваников И.О., Сюткин В.Е., Говорун В.М. *Общая гепатология*. М.: Медпрактика, 2003; 159 с.; 6. Кадырова А.А., Кабулов Г.Г., Мамедов М.К. и др. Показатели неспецифической иммунологически обусловленной резистентности у здоровых жителей г.Баку. - *Экоэнергетика*, 2004, N.1, с.24-27; 7. Курбанова С.А., Мамедли Ф.М., Мамедов М.К. Патогенез иммунологических нарушений при инфекциях, вызванных вирусами гепатитов В и С. - *Азерб. Ж. онкологии*, 2006, N.2, с.71-73; 8. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Экспериментальная патология печени и противоопухолевая резистентность. М.: Кристалл, 2003, 140 с.; 9. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Современные представления о гомеостазе. - *Азерб.Ж.онкологии*, 2003, N.2, с.129-138; 10. Мамедов М.К., Гиясбеги С.Р., А.А.Кадырова А.А., Гамидова Н.А., Гулиева А.А. Комплекс лабораторных методов оценки состояния неспецифической иммунологической резистентности для использования в профилактических и клинико-экспериментальных исследованиях. Методические рекомендации. Баку, 2005, 18 с.; 11. Hamidova N. About linked changes of structural-metabolic homeostasis at chronic pathology of the liver. - *Azerb.J.oncolohy*, 2001, v.8, p.89; 12. *Comprehensive clinical hepatology*. Eds.B.Bacon et al.2-nd ed. Philadelphia: Elsevier ltd, 2006, 792 p.

## SUMMARY

### **Connected changing of immunological and metabolic homeostasis parameters at patients with liver diseases**

**N.Hamidova, D.Rzakullyeva, M.Mamedov**

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

Поступила 14.06.2007

# Серологические маркеры инфицирования вирусами трансфузионных гепатитов у больных ревматоидным артритом

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

Азербайджанский медицинский университет,  
Национальный центр онкологии, г. Баку

Несмотря на наличие данных, косвенно указывающих на вероятную связь ревматоидного артрита (РА) с вирусными инфекциями, до настоящего времени не удалось изолировать какой-либо вирус, реально претендующий на роль "возбудителя" (РА) [1]. Поэтому сегодня в качестве потенциальных этиопатогенетических факторов развития РА все чаще рассматриваются те вирусные агенты, которые могли бы стать инициаторами "перестройки" иммунологической реактивности на иммунопатологический лад и обусловить активацию иммунокомпетентных клеток с последующей инфильтрацией ими синовиальных оболочек суставов [2].

Это побудило нас провести серологическое обследование группы больных РА с целью определения широты распространения среди них некоторых вирусов, обладающих выраженной иммунотропной активностью и способностью вызывать целый ряд внепеченочных патологических процессов и заболеваний [4, 6].

Настоящее сообщение содержит результаты обследования такой группы больных РА, специально предпринятого для оценки широты распространения среди них инфекций, вызванных вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС), которые, как известно, способны инициировать развитие иммунопатологических процессов и, в том числе, приводящих к артропатиям [5, 8, 9].

**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 ревма-

тоидному 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 коммерческих диагностических наборов фирмы "Диагностические системы" (Н.Новгород, Россия) были определены: поверхностный антиген ВГВ (HBsAg) и антитела к ВГС (anti-HCV). Учет результатов иммуноферментной реакции осуществляли с помощью автоматического фотометра "StatFax".

Все сыворотки, в которых был обнаружен HBsAg были повторно исследованы на наличие в них антител класса IgM к сердцевинному антигену ВГВ (IgM-anti-HBc). Соответственно, все сыворотки, в которых были выявлены anti-HCV были повторно исследованы на наличие в них IgM-anti-HCV. Эти исследования также были проведены с использованием коммерческих наборов фирмы "Диагностические системы".

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

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

Как видно из этой таблицы, HBsAg-позитивными оказалось 2,5% обследованных нами здоровых лиц. Данный показатель хорошо согласовался с результатами подобных исследований, ранее проведенных среди здоровых жителей г.Баку [10].

Среди обследованных больных РА HBsAg был выявлен лишь в 3,5% случаев, причем данный показатель не имел статистически устойчивого отличия от предыдущего показателя в интервале  $p < 0,05$ . Это означало, что ВГВ-инфекция среди здоровых лиц и больных РА имела примерно равную широту

**Таблица. Частота обнаружения антител к ВПГ у больных ревматоидным артритом и здоровых лиц (доноров крови)**

Группы обследованных лиц и их число	Выявлен HBsAg	Выявлены anti-HCV
Больные РА (202)	7 / 3,5+1,3%	10 / 5,0+1,5%
Здоровые (200)	5 / 2,5%	7 / 3,5%
Всего (402)	12 / 3,0%	17 / 3,7%



распространения.

Серопозитивными в отношении ВГС оказалось 3,5% здоровых лиц, что соответствовало имеющимся в литературе данным о частоте выявления anti-HCV у взрослого здорового населения г.Баку [10].

При обследовании крови больных РА на наличие anti-HCV последние были выявлены лишь в 5,0% случаев. Очевидно, что и в этом случае частота выявления антител к ВГС у больных РА не имела статистически достоверного отличия от аналогичного показателя, определенного у здоровых взрослых лиц. Данный факт не позволял утверждать, что инфицированность больных РА ВГС была выше инфицированности этим же вирусом здоровых лиц.

Однако, антигенпозитивность и серопозитивность обследованных нами лиц сама по себе, отражала лишь факт имевшего места их контакта с вирусом безотносительно активности имеющихся у них инфекционных процессов. Поэтому, с целью исключения нерепликативной инфекции у обследованных лиц, оказавшихся инфицированными ВГВ и для исключения анамнестической природы выявленных антител к ВГС мы повторно исследовали все 12 HBsAg-позитивных сывороток на наличие в них серологического маркера репликации ВГВ - IgM-anti-HBc и все 17 серопозитивные в отношении ВГС сыворотки на наличие в них IgM-anti-HCV, считающихся серологическим маркером активно текущей (репродуктивной) ВГС-инфекции.

Судя по полученным результатам, IgM-anti-HBc не были выявлены в сыворотках крови здоровых лиц и присутствовали лишь в 1 из 7 HBsAg-позитивных сывороток больных РА. Это не давало оснований для вывода о том, что репликативная ВГВ-инфекция чаще выявлялась у больных РА, нежели у здоровых лиц.

IgM-anti-HCV присутствовали лишь в 1 серопозитивной сыворотке здоровых лиц и в 1 серопозитивной сыворотке, полученной у больного РА. Это также не давало оснований утверждать, что ВГС-инфекция у больных РА чаще, чем у здоровых лиц протекала в репликативной форме.

В заключении мы сопоставили результаты серологического обследования больных РА на наличие в их крови серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС с имеющимися данными, отражающими особенности клинического течения у них основного заболевания. Однако, какую либо взаимосвязь между этими результатами и системными проявлениями и

активностью заболевания у них выявить не удалось. Это позволило считать, что инфицированность этими вирусами больных РА, сама по себе, едва ли оказывала существенное влияние на клиническое течение основного заболевания.

Резюмируя результаты проведенного нами серологического обследования на наличие серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС группы здоровых лиц и группы больных РА, мы пришли к заключению о том, что эти маркеры среди представителей этих двух групп выявлялись примерно с равной частотой.

## **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. Курбанова С.А. Ревматоидный артрит - вирусассоциированное заболевание.- Современные достижения азербайджанской медицины, 2006, N.2, с.52-54;
3. Курбанова С.А., Мамедли Ф.М., Мамедов М.К. Патогенез иммунологических нарушений при инфекциях, вызванных вирусами гепатитов В и С. - Азерб. Ж. онкологии, 2006, N.2, с.71-73;
4. Мамедов М.К., Курбанова С.А. Механизмы развития иммунологических нарушений при вирусных инфекциях. - Биомедицина, 2006, N.4, с.3-10;
5. Семенов Т.А. Гепатит С - иммунологические аспекты. - Биомедицина, 2005, N.2, с.11-16;
6. Хронический вирусный гепатит. Под ред. В.В.Серова и З.Г. Апросиной. М.: Медицина, 2002;
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. Chisari F., Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. - Ann. Rev. Immunol., 1995, v.13, p.29-60;
9. Cosserat J., Cacoub P., Blotry O. Immunological disorders in C virus chronic hepatitis. - Nephrol. Dial. Transplant., 1996, v.11, N.4S, p.31-35;
10. Mamedov M., Dadasheva A., Kerimov A., Tagizade R. Features of spreading of viral hepatitis B and C in Azerbaijan. - In: Proceeding of 9-th Baku Int. Congress: Energy, ecology, economy. Baku, 2007, p.316-318.

## **SUMMARY**

### ***Serological markers of infecting with transfusion hepatitis viruses among rheumatoid arthritis patients***

***E.Abasov, S.Kurbanova, M.Mamedov***

*The paper contains results of serologic examination 202 patients with rheumatoid arthritis (RA) and 200 blood donors for detection of surface antigen of hepatitis B virus (HBsAg) and antibodies to hepatitis C virus (anti-HCV) with the help of ELISA.*

*Data obtained demonstrated that these serologic markers were detected in RA patients and blood donors with the practically equal frequencies.*

Поступила 15.06.2007

# Характеристика функционального состояния системы гипофиз - щитовидная железа у больных с метаболическим синдромом

**Н.Ф.Кулиева**

Азербайджанский государственный институт совершенствования врачей им. А. Алиева, г. Баку

Последнее десятилетие все больше растет интерес к патогенетическим механизмам развития метаболического синдрома (МС), основными составляющими которого являются инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия (ГИ), нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) или сахарный диабет типа 2 (СД типа 2), абдоминальное ожирение (АО), артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия [1-4].

Установлено, что все перечисленные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний могут встречаться при нарушении функции щитовидной железы (ЩЖ), так например АГ, является одним из наиболее частых осложнений, как гипотиреоза, так и гипертиреоза [10]. Известно, что клинически выраженные формы гипо- и гипертиреоза оказывают существенное влияние на липидный обмен, параметры гемодинамики, толерантность к физической нагрузке, систолическую и диастолическую функцию миокарда [12, 13]. Ожирение и дислипидемия также сопутствуют гипотиреозу [14, 15].

Целью исследования явилось изучение функции щитовидной железы у больных с СД типа 2, с наличием и отсутствием МС.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 92 женщины, с диагнозом СД типа 2. 71 больная составила группу Метаболического Синдрома (МС). Диагноз МС ставили по критериям ВОЗ 1999 года. [16, 17, 18]. В контрольную группу вошла 21 больная с СД типа 2 без МС.

Для исследования состояния гипофизарной регуляции ЩЖ определяли уровень тиреотропного гормона (ТТГ), а для исследования функциональной активности ЩЖ уровни трийодтиронина (Т3), тетрайодтиронина (свободный Т4), с помощью иммуноферментного анализатора " StatFax" (США), и реактивов фирмы "Нитан". За нормальные величины принимались следующие: ТТГ - 0,8-5,6 мкЕд/мл, Т3 - 0,8-2,0 нг/мл, свободный Т4 - 0,8- 2,0 нг/дл.

Статистический анализ материала проводили с помощью статистической программы SAS. Использовали стандартные методы статистики с определением критериев Стьюдента [19].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Возраст больных в группе с МС колебался от 38 до 74 лет, в контрольной группе с СД типа 2, от 35 до 72 лет. Средний возраст больных в исследуемой группе составил  $56,5 \pm 1,08$ , в контрольной -  $53,9 \pm 2,46$ . Различия в возрасте между группами не были статистически значимы ( $P > 0,05$ ).

На рис.1 представлены результаты функционального состояния ЩЖ у больных МС и СД типа 2.

Как видно из рис. 1, анализ функционального состояния ЩЖ, показал: в группе больных МС (n=71), у 50 больных ( $70,4 \pm 5,46\%$  случаев) функциональное состояние системы гипофиз-щитовидная железа оставалось в пределах нормы. У 20 больных ( $28,2 \pm 5,38\%$  случаев) был выявлен синдром гипотиреоза. У одного больного ( $1,4 \pm 1,40\%$  случаев) был выявлен синдром гипертиреоза.

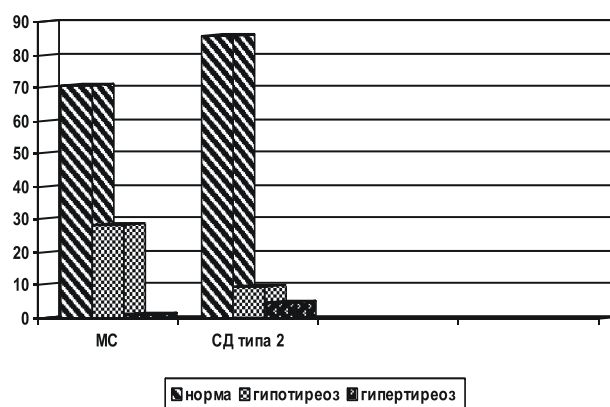
В контрольной группе (n=21), у 18 больных ( $85,7 \pm 7,83\%$  случаев) функциональное состояние системы гипофиз-щитовидная железа оставалось в пределах нормы. У двух больных ( $9,5 \pm 6,56\%$  случаев) был выявлен гипотиреоз. У одного больного ( $4,8 \pm 4,78\%$  случаев) был выявлен гипертиреоз.

Таким образом, различия в частоте встречаемости нормальной функции ЩЖ и гипертиреоза между группой больных МС и контрольной группой не были статистически значимы ( $P > 0,05$ ). Гипотиреоз выявлялся чаще в группе больных МС ( $P < 0,05$ ).

На рис. 2 представлены данные о средних уровнях ТТГ в группе больных МС и в контрольной группе.

Как видно из рис. 2, средний показатель ТТГ в группе больных МС составил  $7,093 \pm 1,2600$  мкЕд/мл, а средний показатель ТТГ контрольной группы -  $4,051 \pm 0,6799$  мкЕд/мл. Различия между группами в уровне ТТГ были статистически значимы ( $P < 0,05$ ).

Уровень ТТГ в в группе больных МС колебался - от 0,50 до 63,40 мкЕд/мл, а в контрольной группе от



**Рис. 1. Функциональное состояние системы гипофиз-щитовидная железа у больных МС и в контрольной группе**

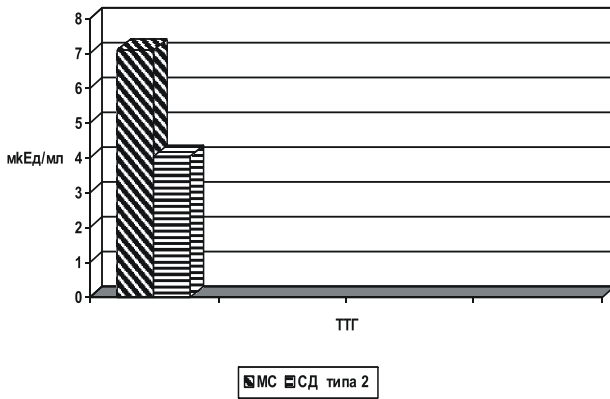


Рис. 2. Средние показатели ТТГ у больных с СД типа 2, с наличием и отсутствием МС

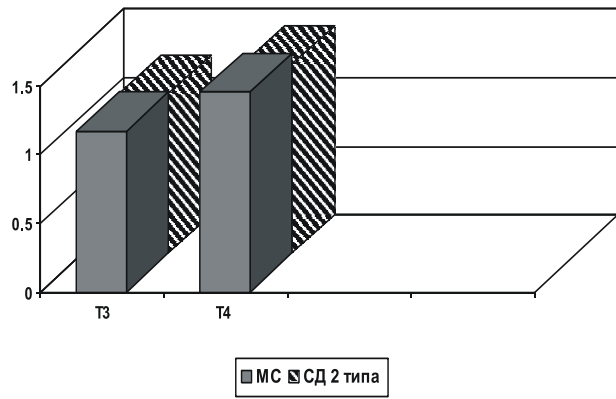


Рис. 3. Средние показатели Т3 и Т4 у больных с СД типа 2, с наличием и отсутствием МС

0,60 до 15,50 мкЕд/мл.

На рис. 3 представлены данные о средних уровнях Т3 и свободного Т4 в анализируемых группах.

Уровень Т3 в группе больных МС колебался от 0,10 до 2,80 нг/мл. Средний показатель Т3 в этой группе составил -  $1,174 \pm 0,0585$  нг/мл. В контрольной группе уровень Т3 колебался от 0,67 до 2,19 нг/мл, а средний показатель составил  $1,460 \pm 0,0918$  нг/мл. Различия в уровне Т3 между группами были статистически значимы ( $P < 0,05$ ).

Уровень свободного Т4 в группе с МС колебался от 0,02 до 3,00 нг/дл. Средний показатель составил  $1,163 \pm 0,0532$  нг/дл. В контрольной группе уровень свободного Т4 колебался от 0,72 до 2,4 нг/дл, а средний показатель составил  $1,379 \pm 0,0988$  нг/дл. Различия в уровне свободного Т4 между группами были статистически значимы ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных МС отмечается статистически значимое снижение уровней гормонов щитовидной железы.

**ВЫВОДЫ:** 1. У больных МС гипотиреоз встречался чаще, чем у больных с СД типа 2 без МС ( $28,2 \pm 5,38\%$  и  $9,5 \pm 6,56\%$  соответственно;  $P < 0,05$ ); 2. Частота встречаемости эутиреоза и гипертиреоза не различалась у больных МС и у больных СД типа 2 без МС; 3. Уровень ТТГ был выше у больных МС, чем в контрольной группе ( $7,093 \pm 1,2600$  мкЕд/мл и  $4,051 \pm 0,6799$  мкЕд/мл соответственно;  $P < 0,05$ ); 4. Уровень Т3 у больных МС был ниже, чем в контрольной группе  $1,174 \pm 0,0585$  нг/мл и  $1,460 \pm 0,0918$  нг/мл соответственно;  $P < 0,05$ ); 5. Средние значения свободного Т4 были ниже у больных МС, чем в контрольной группе ( $1,163 \pm 0,0532$  нг/дл и  $1,379 \pm 0,0988$  нг/дл соответственно; ( $P < 0,05$ ).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. - Российский медицинский журнал, 2001, N.9, с.56-60; 2. Мамедов М.Н., Киселева Н.В. Значение суммарного коронарного риска у больных с метаболическим синдромом. - Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2004, v.1, p.66-71; 3. Мирзазаде В.А., Бабаева В.А., Гусейнова Р.Р., Кулиева Н.Ф. Метаболический синдром и критерии его диагностики. - Журнал Метаболизм, 2005, N.2, с.2-6; 4. Мамедов М.Н., Метаболический синдром. М.: ФАС-медиа, 2005, с.35; 5. Новиков Ф., Яценко А. Microsoft Office 2000 в целом - СПб: БХВ-Санкт-Петербург, 2000, с.114-157. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Media Medica 2004, p.48-100; 6. Панченкова Л.А., Юркова Т.Е., Шелковникова М.О., Мартынов А.И. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных с ишемической болезнью сердца с субклинической дисфункцией щитовидной железы. - Росс. кард. ж., 2000, N.6, с.5-9; 7. Перова Н.В., Метельская В.А. Сочетание компонентов МС связано с высоким риском атеросклеротических заболеваний. - Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2004, v.3 p.56-59; 8. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Метаболический синдром - М.: Media Medica. 2004, p.168; 9. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. - European Heart Journal, 2005, Supplement, D3-D5; 10. Aviram M., Iuboshitzky R., Brook J. Lipid and lipoprotein pattern in thyroid dysfunction and the effect of the therapy - Clin. Biochem, 1982, Feb, 15(1), p.62-66; 11. Barbier R., Paffoy J., Vernard-Sassolas A. et al. Variation in high density lipoprotein cholesterol in thyroid gland disease - Diabete Metab., 1980, Sep, p.213-217; 12. Isomaa B, Almgren P et al. - Diabetes Care, 2001, v.24, p.683-9; 13. Laaksoner DE, Lokka HM et al. - Am J Epidemiol, 2002, v.156, p.1070-7; 14. Pies M., Helleman J., Treese N. et al. Cardiovascular parameters in transient hypothyroidism - Z. Kardiol., 1995, 84(9), p.668-674; 15. Reaven G.M. Insulin resistance compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. - J Clin Endocrinol Metab, 2003, v.88, p.2399-2403; 16. Satio L., Satura T. Hypertension in thyroid disorders - Endocrinol. Metab. Clin. North. Am., 1994, 23(2), p. 379-386; 17. Vřicisz C., Jonderko G., Kuchartz E. J. Influence of short time application of low sodium diet on blood pressure in patient with hyperthyroidism or hypothyroidism during therapy - A.J. Hypertens, 2001, v.14, p.995-1002; 18. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation 1999.

ческий синдром. М.: Media Medica 2004, p.48-100; 6. Панченкова Л.А., Юркова Т.Е., Шелковникова М.О., Мартынов А.И. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных с ишемической болезнью сердца с субклинической дисфункцией щитовидной железы. - Росс. кард. ж., 2000, N.6, с.5-9; 7. Перова Н.В., Метельская В.А. Сочетание компонентов МС связано с высоким риском атеросклеротических заболеваний. - Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2004, v.3 p.56-59; 8. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Метаболический синдром - М.: Media Medica. 2004, p.168; 9. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. - European Heart Journal, 2005, Supplement, D3-D5; 10. Aviram M., Iuboshitzky R., Brook J. Lipid and lipoprotein pattern in thyroid dysfunction and the effect of the therapy - Clin. Biochem, 1982, Feb, 15(1), p.62-66; 11. Barbier R., Paffoy J., Vernard-Sassolas A. et al. Variation in high density lipoprotein cholesterol in thyroid gland disease - Diabete Metab., 1980, Sep, p.213-217; 12. Isomaa B, Almgren P et al. - Diabetes Care, 2001, v.24, p.683-9; 13. Laaksoner DE, Lokka HM et al. - Am J Epidemiol, 2002, v.156, p.1070-7; 14. Pies M., Helleman J., Treese N. et al. Cardiovascular parameters in transient hypothyroidism - Z. Kardiol., 1995, 84(9), p.668-674; 15. Reaven G.M. Insulin resistance compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. - J Clin Endocrinol Metab, 2003, v.88, p.2399-2403; 16. Satio L., Satura T. Hypertension in thyroid disorders - Endocrinol. Metab. Clin. North. Am., 1994, 23(2), p. 379-386; 17. Vřicisz C., Jonderko G., Kuchartz E. J. Influence of short time application of low sodium diet on blood pressure in patient with hyperthyroidism or hypothyroidism during therapy - A.J. Hypertens, 2001, v.14, p.995-1002; 18. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation 1999.

**SUMMARY**

**The characteristic of hypophysis-thyroid gland system' functional condition at patients with a metabolic syndrome**

**N.Kuliyeva**

*In the article author presented data 92 women with diabetes of type 2 surveyed. At 71 of them has been diagnosed a metabolic syndrome. The control group was made by 21 patients with diabetes of type 2 without a metabolic syndrome.*

*Results of research have shown, that at patients with a metabolic syndrome hypothyreosis met more often, than at patients with diabetes type 2 without a metabolic syndrome. Frequency of euthyreosis and hyperthyreosis occurrence did not differ. Level of TTH at patients with a metabolic syndrome was higher, than in control group. Level T3 at patients with a metabolic syndrome was lower, than in control group. Average values of free T4 at patients with a metabolic syndrome were lower, than in control group.*

Поступила 19.06.2007

# ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

## К СТОЛЕТИЮ ИММУНОХИМИИ

### *Иммунохимия: вековой путь от реакции агглютинации до лигандного иммуноанализа*

Сто лет назад, в 1907 г. в г.Нью-Йорке была издана книга под названием "Иммунохимия", принадлежавшая перу выдающегося шведского химика Сванте Аррениуса, за три года до этого удостоившегося Нобелевской премии по химии за разработку теории электролитической диссоциации. Выход в свет даже небольшой книги с таким названием ознаменовал "рождение" самостоятельной области иммунологии, охватывающей широкий круг вопросов о химической природе антигенов и антител и механизмах их взаимодействия, а также о принципах их использования в диагностике инфекционных заболеваний.

Говоря о возникновении иммунохимии, нельзя не отметить, что цепь событий, которые составили предтечу появления упомянутой выше книги, была тесно связана с бактериологией и началась на 20 лет раньше - с первых лабораторных наблюдений, посвященных изучению механизмов формирования поствакцинального иммунитета. В этой связи нельзя не вспомнить, что в период с 1880 г. по 1885 гг. Луи Пастер разработал вакцины против холеры кур, сибирской язвы и бешенства и убедительно доказал их эффективность.

Проверяя высказанные ранее предположения Дж.Листера и других ученых о наличии у крови защитных свойств в отношении патогенных бактерий, в 1886 г. В.К.Высокович установил, что введенные в кровяное русло бактерии быстро исчезают из циркулирующей крови, независимо от вида бактерий и организма животного. Им была высказана мысль о том, что кровь, по видимому, содержит какие-то вещества, пагубно действующие на бактерии.

В 1887 г. Иосиф Фодор в Будапештском университете впервые доказал, что свежая кровь обладает бактерицидной активностью в отношении сибиреязвенных бацилл. В том же году Шарль Рише и Пьер Эрикур в институте Пастера в Париже, отметив аналогичную активность крови, показали, что она ощутимо повышается после иммунизации (предварительного введения в организм животных этих же микроорганизмов). Независимо от них этот же феномен был описан в 1888 г. Джоном Наттолом в Лондоне.

В 1888 г. румынский бактериолог Виктор Бабеш показал, что сыворотка крови, полученная у собак, подвергшихся иммунизации вакциной Пастера против

бешенства, при введении невакцинированным собакам, способна предохранять последних от заболевания.

Эти факты указывали на то, что иммунизация обуславливает образование в организме каких-то веществ, способных губительно воздействовать на микроорганизмы. Однако, первоначально отмеченную способность крови связали с наличием в ней чувствительного к нагреванию белкового вещества, присутствие которого в сыворотке крови впервые в 1889 г. обнаружил немецкий врач Ганс Бюхнер, назвавший его "алексином" (греч. alekseia-защищать).

В 1889 г. Анри Шари и Жак Роже в институте Пастера установили, что сыворотка крови животного, вакцинированного определенным видом бактерий, приобретает способность склеивать эти бактерии, причем эта способность сохраняется после прогревания сыворотки и, потому, не может быть связанной с термолабильным алексинном. Это наблюдение подтвердило справедливость гипотезы о том, что в сыворотке крови после вакцинации действительно появляются какие-то вещества, способные эффективно противостоять патогенным микроорганизмам и защищать организм от инфекции.

И, наконец, в 1890 г. ученики Роберта Коха немец Эмиль фон Беринг и японец Шибосабуро Китагато обнаружили, что вскоре после введения животным небольших (несмертельных) доз дифтерийного токсина, в сыворотке их крови появляются вещества, нейтрализующие этот токсин не только *in vivo* (в организме животных, защищая их от гибели), но и *in vitro*. Такую сыворотку исследователи назвали "антитоксической сывороткой". Отметим, что позднее, в 1901 г. Беринг был удостоен Нобелевской премии за использование антитоксической сыворотки для лечения дифтерии.

В том же году на Международном съезде врачей в Берлине Э.Беринг выдвинул теорию, согласно которой приобретенный иммунитет формируется в результате появления в сыворотке крови особых факторов, имеющих гуморальную (жидкостную) природу. Эта теория получила название гуморальной теории иммунитета и уже вскоре получила ряд убедительных подтверждений.

В 1891 г. итальянские исследователи Д.Тиццони и Д.Каттани из сыворотки крови животного, иммунизированного столбнячным токсином, методом высали-

вания выделили вещество, "отвечающее" за нейтрализацию токсина и по свойствам соответствующее белкам. Авторы назвали его "антитоксином". В том же году Эрлих показал, что введение животным токсинов растительного происхождения также вызывает выработку у них антитоксинов, нейтрализующих эти токсины.

В 1894 г. Рихард Пфейффер и В.И.Исаев установили при внутрибрюшинном ведении холерных вибрионов животным, предварительно иммунизированным этим микроорганизмом, происходит растворение бактериальных клеток (вibriолиз). Это указывало на то, что в крови иммунизированных животных появляются субстанции, названные учеными "лизинами".

В 1896 г. Макс Грубер и Герберт Дурхэм детально изучили ранее описанный А.Шари и Ж.Роже феномен склеивания бактериальных клеток в их суспензии после ее смешивания с сывороткой иммунизированных животных и назвали его агглютинацией. Соответственно, обуславливающие его вещества были названы "агглютининами".

В 1897 г. Рудольф Краус показал, что в сыворотке иммунизированных бактериями (брюшного тифа, холеры и чумы) животных присутствуют вещества, вызывающие помутнение (преципитацию) не только самих бактерий, но и продуктов их жизнедеятельности. Феномен был назван "преципитацией", а обуславливающие его компоненты иммунной сыворотки - "преципитинами".

Следует заметить, что к этому времени уже стало очевидным, что в реализации приобретенного иммунитета, направленного не только против живых, но и убитых, микроорганизмов, а также против их токсинов, важную роль играют вышеупомянутые вещества, появляющиеся в сыворотке крови животных и человека только после иммунизации.

Эти вещества, в противовес бактериальным или микробным "телам" (так в тот период именовали бактерии) еще в 1891 г. Пауль Эрлих условно назвал "противотелами" или "антителами" (немец. - *antikörper*; англ.- *antibody*; лат.-*antisoma*). Однако термин "антитела" (АТ) прочно закрепился в литературе в указанном выше смысле лишь после публикации в 1897 г. статьи Эрлиха, внесшей немалый вклад в дальнейшем развитии иммунохимии.

В этот же период формировались основы представлений о том, что доступные для визуального наблюдения *in vitro* феномены - агглютинация, преципитация или лизис бактериальных клеток являются результатом взаимодействия АТ с веществами, стимулирующими их выработку в организме и способными связываться с АТ.

Первоначально эти вещества именовали "агглютиногенами" и "преципитогенами", т.е. порождающими агглютинины и преципитины и, отождествляли с бактериями. Однако, вскоре было доказано, что стимулировать выработку АТ способны клетки и вещества небактериального происхождения.

В 1898 г. Ж.Борде продемонстрировал у животных образование агглютининов и лизинов в ответ на введение

им гетерологических эритроцитов, а год спустя Ф.Я.Чистович и, независимо от него, Дж. Наттол показали появление в крови животных преципитинов после введения им сывороток или гомогенатов тканей других животных. В это же время Карл Ландштейнер и И.И.Мечников показали, что вскоре после введения в кровь животному взвеси сперматозоидов их сыворотка приобретает способность парализовать движение этих клеток (действующие таким образом АТ были названы "цитотоксинами"). Кроме того, Мечников идентифицировал АТ, вырабатываемые в ответ на введение животному гетерологических лейкоцитов.

Эти факты косвенно указывали, что стимуляция образования в организме АТ вызывается не самими бактериями или иными клетками, а лишь входящими в их состав некими веществами, которые сами по себе, будучи введены в организм, способны вызывать в нем образование АТ.

Иными словами, в самом конце XIX в. назрела необходимость введения единого собирательного термина для обозначения входящих в состав бактерий и иных клеток и присутствующих в составе продуктов их жизнедеятельности веществ, попадание которых в организм приводит к образованию в нем соответствующих антител. Таковым стал впервые использованный венгерским бактериологом Ладиславом Дейчем в 1899 г. обобщающий термин "антиген" (АГ), по сути, являвшийся удобной аббревиатурой латинского словосочетания "*antisoma-genus*", означающего "порождающий антитело".

Надо признать, что дефиция антигенности как способности веществ, с одной стороны, вызывать, при парентеральном введении в организм, образование в них антител, а с другой стороны, связываться с этими антителами как *in vivo*, так и *in vitro*, оставалась неизлечимой на протяжении почти 60 лет. Лишь успехи в изучении роли клеточных факторов иммунитета, достигнутые к середине 60-х гг. XX в. расширили смысловое содержание термина "антиген" и показали, что иммунология охватывает более широкий круг проблем, выходящих далеко за рамки учения о невосприимчивости к инфекционным заболеваниям.

Характеризуя начальный этап развития иммунохимии, нельзя не отметить, что важный вклад в ее развитие и, в итоге, гуморальной теории иммунитета внесли исследования Жюль Борде, работавшего в институте Пастера и впоследствии (в 1919 г.) удостоенного Нобелевской премии.

Изучая свойства различных антител, он еще в 1898 г. показал, что одни и те же АТ могут обуславливать как агглютинацию, так и преципитацию, в зависимости от особенностей объектов, содержащих соответствующие АГ. Заключение Борде о том, что одни и те же АТ способны обуславливать несколько различных по проявлениям биологических эффектов уже в 1915 г. легло в основу "теории единства антител" развитой Гансом Цинсером в США.

Кроме того, Борде еще в 1895 г. показал, что для разрушения (лизиса) бактериальных клеток под

действием АТ (лизинов) *in vitro* абсолютно необходимо наличие в пробирке еще одного дополнительного компонента нормальной (неиммунной) сыворотки. Им оказался упоминавшийся выше алексин, который Борде назвал "комплементом" (от лат. complementum - дополнение).

Оказалось, что лизины, сами по себе, не способны разрушать бактерии или иные чужеродные клетки - содержащая их иммунная сыворотка приобретает бактерицидное действие только благодаря присутствию в ней комплемента. Более того, в присутствии комплемента свойства лизинов могут проявлять как агглютинины, так и преципитины.

Борде доказал, что процессы лизиса бактерий и других клеток, несущих на себе АГ, сыворотками иммунизированных животных являются результатом совместного действия двух веществ: термостабильного и специфического, присутствующего только в сыворотках иммунизированных этими клетками животных (АТ), и термолабильного и неспецифического, присутствующего в нормальных сыворотках (комплемент). При этом, АТ, связываясь с соответствующим АГ, формируют комплекс, способный сорбировать из сыворотки и связывать комплемент, который разрушает оболочку бактерий и других клеток. Этот феномен Борде назвал "связыванием комплемента".

Необходимо особо подчеркнуть, что развитие концепции АГ, как противоположности АТ, с самого начала приобрело неопределимое практическое значение. Реально ощутимыми плодами ее развития врачи смогли воспользоваться уже в конце 90-х гг XIX в - ими стали разработанные серологические реакции, значительно облегчившие лабораторную диагностику некоторых инфекционных заболеваний.

Самую первую из них - реакцию агглютинации в 1896 г. Феликс Видаль предложил использовать в диагностике брюшного тифа. Позднее реакцию преципитации для диагностики сибирской язвы предложил использовать итальянец Альберто Асколи. В 1901 г. в Германии Пауль Уленгут на основе реакции преципитации предложил метод, позволяющий отличить кровь человека от крови животных, пригодный для проведения судебно-биологической экспертизы.

В 1901 г. Ж. Борде и Октав Жангу разработали принципиально новую серологическую реакцию для диагностики коклюша, в основу которой был положен феномен связывания комплемента. При взаимодействии АГ бордетелл с АТ к нему образовывался комплекс, связывающий комплемент сыворотки и, тем самым, лишаящий ее способности лизировать вводимые в реакцию эритроциты. С помощью этой реакции стало возможным выявлять и количественно оценивать содержание в сыворотках даже таких АТ и АГ, которые не обладали способностью вызывать видимые на глаз агглютинацию или преципитацию соответствующих антигенов. Отметим, что вариант этой реакции, разработанный в Германии в 1903 г. Августом Вассерманом долгие годы во всем мире использовался для диагностики сифилиса.

Эти, по существу эмпирические разработки, зало-

жили основы чрезвычайно перспективного направления лабораторной диагностики инфекционных болезней, позднее названного "серологической диагностикой" и озаменовали рождение нового направления прикладной иммунологии - иммуносерологии или просто серологии.

Вскоре выявилась еще одна обширная и не менее важная область применения серологических реакций - определение групп крови человека. В 1901 г. австриец К. Ландштейнер, используя реакцию агглютинации эритроцитов, показал существование трех, отличающихся в антигенном отношении, групп крови. Это не только разъяснило причины неудачных гемотрансфузий, но и открыло новые возможности для использования метода переливания крови, положив начало использованию серологических реакций в гематологии. За исследования в этой области в 1930 г. Ландштейнер был удостоен Нобелевской премии.

Позднее выяснилось, что серологические реакции могут успешно использоваться при изучении таксономических взаимоотношений организмов и определения видовой принадлежности белков.

Наряду с важным прикладным значением, концепция антигенов и антител в дальнейшем стала одной из важнейших концепций иммунологии. Будучи исключительно плодотворной в научно-методическом отношении, она создала необходимые предпосылки для последующего бурного развития иммунологии, в целом.

Следует вновь повторить, что в формировании этой концепции, основ иммунохимии и, в итоге, в развитии гуморальной теории иммунитета Беринга-Коха неоценимый вклад внесли научные исследования выдающегося немецкого ученого Пауля Эрлиха. В его, упоминавшейся выше статье, изданной в 1897 г. автор охарактеризовал основные биологические свойства АТ, которые он рассматривал как особый вид белковых молекул, вырабатываемых в определенных клетках в ответ на попадание в организм АГ и способных, распознавая их, вступать с ними в серологическое взаимодействие. Он полагал, что АТ обладают постоянной химической структурой и особой пространственной конфигурацией (конформацией), благодаря которым обеспечивается строгая специфичность и избирательность взаимодействия АТ с конгруэнтными (пространственно комплементарными) им фрагментами молекул АГ - в результате их строго взаимного пространственного соответствия по типу "ключа и замка". Позднее, проводя аналогию между взаимодействием АГ с АТ и химической реакцией, Эрлих впервые наметил реальные пути для количественного изучения этого процесса. И, наконец, в этой статье были представлены основы первой научно обоснованной теории о механизме выработки АТ, вошедшей в литературу под названием "теории боковых цепей".

Заметной вехой в развитии концепции АГ и АТ стало издание упоминавшейся выше книги Аррениуса "Иммунохимия", давшей название новому разделу иммунологии. Ее автор, рассматривая взаимодействие АГ и АТ с позиции химика, впервые широко использовал

ставшие впоследствии общепринятыми, словосочетание "реакция АГ-АТ" и термин "валентность" в отношении АТ. Он проводил аналогии между этой реакцией и химической реакцией, полагая что она протекает в соответствии с законом действия масс. Считая ее полностью обратимой, он проводил параллель между этой реакцией и реакцией нейтрализации слабой кислоты слабым основанием. Более того, он математически рассчитал основные параметры этой реакции и рассмотрел условия ее протекания, указав на основные факторы, способные влиять на этот процесс и проанализировал возможности количественной оценки серологической активности АТ и АГ.

Выход этой книги ознаменовал окончательное формирование научных основ иммунохимии, которая стала тем теоретическим базисом, на котором происходило не только совершенствование существовавших в тот период серологических методов, но и дальнейшее, на протяжении почти полувека, развитие всей иммунологии, как науки.

В то же время, книга явилась лишь развитием взглядов Эрлиха, который в начале XX в. считался не только лидирующим сторонником гуморальной теории иммунитета, но и ее главным идеологом, а сегодня должен быть по праву признан создателем иммунохимии.

В 1908 г. П. Эрлиху за развитие гуморальной теории и И.И. Мечникову за развитие клеточной теории иммунитета была присуждена Нобелевская премия, что стало официальным признанием ценности обеих теорий иммунитета. Именно поэтому многие авторитетные ученые считают 1908 г. годом, когда иммунология окончательно сформировалась в самостоятельную науку.

Однако, необходимо подчеркнуть, что именно развитие иммунохимии и ее прикладных областей на протяжении более полувека обеспечило прогресс в иммунологии в целом. И поскольку именно успехи иммунохимии, в основном, обеспечили создание научно-методической основы современной клеточной иммунологии, ниже мы коснемся ее важнейших достижений за минувшее столетие.

В первую очередь, отметим успехи в изучении природы АТ и их химической структуры. Принадлежность АТ к глобулиновым белкам была очевидна уже в конце XIX века. Однако, гетерогенность АТ по молекулярной массе была доказана лишь в 30-е гг. XX в, когда благодаря использованию метода ультрацентрифугирования, было показано, что существуют два типа АТ, отличающихся по седиментационным свойствам, имеющие константы седиментации 7S и 19S. В 1937-1939 гг. шведский биохимик Арне Тизелиус с помощью электрофореза в геле разделил сывороточные белки крови на фракции и показал, что АТ относятся к гамма-глобулинам. С того времени АТ долго именовали "гамма-глобулинами". Позднее выяснилось, что в составе гамма-глобулинов сыворотки АТ представлены несколькими субфракциями - в 1948 г. Р.Дерр две основные из них предложил обозначить буквами G (general) и M (major) и назвать их "иммуноглобулинами". Выясни-

лось также, что иммуноглобулин М по свойствам близок к макроглобулину, описанному Бен-Джонсом у больных миеломной болезнью еще в середине XIX в.

Молекулярную структуру АТ удалось "расшифровать" лишь через двадцать лет. В 1958 г. англичанин Родни Портер установил молекулярную структуру 7S-антител и дал общую характеристику их строения, а в 1959 г. американец Джеральд Эдельман определил аминокислотную последовательность в тяжелых цепях этих антител. Оба этих исследователя в 1972 г. были удостоены Нобелевской премии.

В 1964 г. комитет экспертов ВОЗ рекомендовал выделить 3 класса АТ, а для их обозначения в дальнейшем использовать, ранее предложенный Дерром термин "иммуноглобулины" и соответствующие аббревиатуры - IgG (7S-антител), IgM (для 19S-антител) и IgA. Сегодня термин "иммуноглобулины" рассматривается как полный синоним термина "АТ". В 1966 г. японец Кимисиге Исидзака выявил в сыворотке крови IgE и продемонстрировал его идентичность "реагинам", АТ участвующим в развитии аллергии. Позднее был идентифицирован еще один иммуноглобулин - IgD.

Без определенного ответа долго оставался вопрос о том, какие клетки вырабатывают АТ, хотя И.И. Мечников еще в 1903 г. высказал предположение об их продукции фагоцитирующими клетками. Позднее образование АТ связывали с клетками ретикуло-эндотелиальной системы. И только в 1948 г. Астрид Фагреус доказала, что ведущую роль в выработке АТ играют плазматические клетки. В 1963 г. Нильс Ерне и Алекс Нордин разработали весьма простой метод непосредственного выявления *in vitro* и подсчета антитело-образующих клеток. Было установлено, что непосредственными предшественниками этих клеток являются особые лимфоциты, которые с 1969 г. стали называться В-лимфоцитами.

К этому времени уже был достигнут существенный прогресс в понимании истинной роли АТ в функционировании иммунной системы. Вспомним, что первым теоретическим "мостиком", связавшим гуморальную и клеточную теории иммунитета стал, отмеченный Ж.Дени и Ж.Лекле еще в 1894 г. и детально описанный в 1904 г. англичанином Элмротом Райтом феномен усиления фагоцитоза под влиянием иммунной сыворотки, названный им "опсонизацией фагоцитоза", а АТ, которые обуславливали такое действие сыворотки - "опсонинами".

Спустя 65 лет, после того как были раскрыты основные принципы кооперации Т- и В-лимфоцитов, стало ясно, что АТ являются не только важнейшим фактором гуморального иммунитета, но и непосредственно участвуют в формировании большинства реакций, развиваемых элементами клеточного звена иммунной системы.

Были разработаны высокопрецизионные методы очистки антител на основе гель-хроматографии, аффинной хроматографии и электрофореза. Разработаны подходы к оценке серологической активности антител и объективному определению степени их сродства к соответствующим АГ - т.е. количественной оценке свойства

АТ, в свое время названного Р.Краусом "авидностью".

Существенно углубилась и на основе новых иммунологических концепций расширилась и теоретическая база иммунохимии.

Понятие специфичности АТ было сформулировано Эрлихом еще в 1900-1904 гг., однако механизмы ее обеспечения оставались неясными до начала 60-х гг. XX в. Первым шагом в теоретическом осмыслении основ специфичности явилась разработка клонально-селекционной теории образования антител Ф.Бернета, который в 1960 г был удостоен Нобелевской премии за исследования в области иммунологии. Вслед за ним существенный вклад в познание генетических механизмов детерминации разнообразия АТ и обеспечения специфичности их иммунологической активности внес работавший в Швейцарии японский иммунолог Сусуми Тонегава, удостоенный Нобелевской премии в 1987 г, а также Питер Догерти и Рольф Цинкернагель, также удостоенные Нобелевской премии в 1996 г. за исследования механизмов специфичности иммунного ответа.

Особого упоминания заслуживает разработка технологии получения моноклональных антител (МАТ), за которую их создатели Джордж Келер и Сезар Мильштейн, которые вместе с Н.Ерне, в 1984 г. стали лауреатами Нобелевской премии.

Основываясь на результатах работ Окада и Барско-го, еще в конце 50-х гг. XX в. установивших способность клеток животных, при участии вируса Сендай, сливаясь друг с другом, образовывать жизнеспособные гибридные клетки. К 1975 г. Келер и Мильштейн осуществили гибридизацию миеломной клетки и В-лимфоцита, выделенного из организма, иммунизированного определенным АГ. Полученные клетки-гибриды обладали способностью бесконечно размножаться в питательной среде (за счет пролиферативного потенциала миеломной клетки) и вырабатывать соответствующие АТ со строго определенной специфичностью (за счет стимулированного В-лимфоцита). Продуктируемые этими клетками АТ, названные МАТ, обладали необычайно высокой специфичностью, исключавшей возможность перекрестных реакций. Технология получения МАТ, названная гибридомной, позволила получать их в практически неограниченных количествах, а их применение резко повысило специфичность серологических исследований и расширило их аналитические возможности.

Значение этого открытия трудно переоценить и сегодня, поскольку именно применение МАТ позволило совершить переворот не только в иммунологии, но и в таких областях медицины, как онкология, гематология и трансплантология. Для демонстрации общенаучного значения МАТ достаточно лишь отметить, что вся современная классификация иммуноцитов и мембранно-клеточных рецепторов основана на их иммунофенотипировании с помощью МАТ.

За минувшие годы были существенно пересмотрены представления об АГ и их отдельных свойствах.

Уже за первое десятилетие XX в. было установлено, что категория специфичности АГ не абсолютна.

Еще в 1904 г. Ф.Обермейер и С.Пик, обрабатывая белковые АГ некоторыми веществами, наблюдали изменение их специфичности. В 1907 г. П.Уленгут показал, что организмы, принадлежащие к разным биологическим видам, могут обладать общими АГ, а в 1909-1911 г. шведский ученый Джон Форссман изучая такие АГ, назвал их "гетерогенными". Уже позднее, в 1938 г. когда Дж.Маррек ввел понятие об "антигенных детерминантах", стало ясно, что такие АГ не являются структурно тождественными, а имеют лишь несколько сходных антигенных детерминант - степень такого сходства достаточна для перекрестного взаимодействия с гомологичными АГ. Это и обусловило появление их второго названия - "перекрестнореагирующие" АГ.

К 1917 г. К.Ландштейнер показал существование неполноценных АГ и назвал их "гаптенами" - они вызывали образование АТ только в случае, если до введения в организм их присоединить к, тем или иным, макромолекулам, например, к альбумину. Необходимо отметить, что изучение АГ самого организма, начавшееся с работ Ландштейнера по исследованию АГ эритроцитов и идентификации групп крови человека, в итоге обеспечило зарождение иммуногенетики и создало теоретический базис для развития трансплантологии.

Основными вехами развития этого направления иммунохимии можно считать открытие в 1940 г. Ландштейнером и Винером эритроцитарных АГ, определяющие резуспринадлежность крови и идентификация АГ тканевой совместимости: они впервые были идентифицированы в США в 1948 г. Джорджем Снеллом у мыши (система H2), а в 1957 г. во Франции Жаном Доссе у человека (система HLA). В 1980 г. авторы этих открытий, вместе с Б.Бенацерафом были удостоены Нобелевской премии. Позднее американец Пол Тerasаки создал достаточно простой серологический метод для определения этих антигенов, значительно упростивший подбор органов и тканей для пересадки конкретному реципиенту.

В 1953 г. Э.Витебский, развивая гипотезу о патогенезе аутоиммунных заболеваний, четко очертил понятие об аутоантигенах.

Большие успехи были достигнуты в технологии выделения АГ и их очистки. Первоначально антигенность приписывали только белкам. Однако уже в 1917 г. А.Доше и О.Эйвери, а вслед за ними и другие авторы показали наличие у пневмококков АГ, относящихся к полисахаридам. В 1933 г. Андре Буавен впервые химическим методом выделил соматический АГ грамотрицательных бактерий, являвшийся липополисахаридом. Были выделены и АГ других бактерий и вирусов, а в конце 70-х гг. XX в. - и из опухолевых клеток (существование опухолеспецифических АГ было показано еще в конце 40-х гг. XX в.). Технология выделения и очистки АГ позволила широко использовать их в разработке тест-систем для серологических реакций.

Изучение химической природы многих АГ позволило осуществить химический синтез некоторых из них. После разработки методов генной инженерии некоторые из белковых АГ были получены путем кло-



нирования соответствующих генов в прокариотных клетках.

К середине 60 гг. прошлого века, когда клеточная иммунология начала свое бурное развитие, представление об АГ было частично пересмотрено. Если первоначально под антигенностью понимали способность вызывать в организме выработку специфических антител, то в новой трактовке образование антител в ответ на АГ стало рассматриваться лишь как одна из иммунологических реакций, инициируемых АГ. При этом, определяющим свойством АГ была признана генетическая чужеродность.

Кроме того, были детально изучены кинетические параметры реакции "АГ - АТ" и раскрыты механизмы их взаимодействия. Были разработаны основные принципы исследования этого процесса и влияние на него целого ряда факторов различной природы.

Так, на смену представлениям Аррениуса о строгом соответствии количественных показателей реакции АГ-АТ химическим законам, в 1920 г. пришла концепция Борде о том, что АГ и АТ способны соединяться в различных пропорциях. Далее в 1934 г. в Лондоне была издана книга Дж.Маррека "Химия антигенов и антител", в которой он заложил основы гипотезы о поливалентности АГ и предложил концепцию соединения АГ и АГ в "решетку". В конце 30-х гг. XX в эта гипотеза получила развитие в работах М.Хейдельберга и особенно такого крупного ученого как Лайнус Полинг, выдвинувшего теорию о том, что продуктом реакции АГ-АГ является молекулярный "каркас".

И, наконец, широкое применение иммунохимических методов в иммунологических исследованиях создало основу для доказательств реального существования самостоятельных иммунологически обусловленных механизмов, не связанных с распознаванием АГ и участием в них АТ, но не менее важных по значению для организма.

Впечатляющие успехи были достигнуты и в области совершенствования серологических методов и их применения в иммунодиагностике инфекционных заболеваний.

Еще в начале XX в. была показана способность АТ и многих АГ адсорбироваться на поверхности инертных частиц различной природы (и в том числе, некоторых клеток) - последние при этом приобретали соответствующие серологические свойства. Однако разработка серологических методов на основе использования таких частиц, сенсibilизированных АГ и/или АТ (они получили название суспензионных АГ и АТ) началась лишь с середины 40-х гг.

Использование в реакции агглютинации суспензионных реагентов обеспечивало ощутимое увеличение объема образующегося агглютината (что позволяло визуализировать результаты реакций с участием значительно меньших количеств АГ и АТ) и, соответственно, повышение чувствительности исследования. Такие реакции называли реакциями непрямой (пассивной) агглютинации. Наиболее известными среди них стали различные варианты реакции пассивной гемагглюти-

нации, впервые разработанные в 1946 г. М.И.Соколовым и А.Т.Кравченко, и независимо от них, У.Бойденом в 1949 г.

Не менее важный вклад в развитие методического арсенала иммунохимии внесли реакции иммунодиффузии. Возможность протекания серологических реакций в гелевой среде была впервые показана еще в 1903 г., однако первый вариант такой реакции, пригодный для использования в практике был разработан в США Джоном Удиным лишь в 1946 г. Более перспективным оказалась реакция двойной иммунодиффузии в геле, разработанная в 1948 г. шведским ученым Орианом Оухтерлоном. Позднее, на ее основе в 1963 г. Г.Манчини с коллегами разработали широко использовавшийся метод количественного определения иммуноглобулинов в сыворотке крови. Уместно заметить и то, что именно воспользовавшись этой реакцией в 1963 г. Б.Бламберг впервые идентифицировал поверхностный АГ вируса гепатита В и за это открытие в 1976 г. был удостоен Нобелевской премии. Эти серологические реакции и сейчас успешно используются для решения многих диагностических и аналитических задач.

Прогресс в иммунохимии в немалой степени был обусловлен привлечением в ее арсенал новых физических, химических и биохимических методов исследования.

К примеру, Теодор Андерсон и Уиндел Стенли еще в 1941 г. посредством электронного микроскопа визуализировали процесс взаимодействия АТ с АГ вируса табачной мозаики. На основе этого феномена в 1969 г. американская исследовательница Джун Альмейда разработала новый высочувствительный метод исследования - иммуноэлектронная микроскопия. Кстати уместно отметить, что с помощью именно этого метода в 1972-1973 гг. были впервые идентифицированы ротавирус - возбудитель вирусного гастроэнтерита, а также открыт вирус гепатита А.

В 1949-1951 гг. в институте Пастера Пьер Грабар разработал метод иммуноэлектрофореза, ставшего новым препаративным методом, сочетавшим в себе достоинства электрофореза и преимущества реакции иммунодиффузии в геле. Этот метод в свое время широко применялся для скрининга крови на АГ вируса гепатита В. Позднее, в 1979 г. Джордж Таубин на основе электрофоретического разделения белковых АГ разработал метод иммуноблоттинга, позволяющий выявлять АТ к отдельным белкам и сегодня остающийся одним из основных методов в серологической диагностике ВИЧ-инфекции.

Важной вехой в развитии иммунохимии явилась разработка метода химического связывания (конъюгирования) АТ с флюоресцирующими красителями, осуществленная Альфредом Кунсом в 1941 г. На основе использования таких АТ и люминисцентного микроскопа им был разработан "метод флюоресцирующих АТ", оказавшийся универсальным иммунохимическим методом, превосходившим многие другие серологические методы как по чувствительности и специфичности, так и по широте возможностей и областей практическо-

го использования.

Помимо утилитарного значения, эта разработка имела и ценное научно-методическое значение, поскольку косвенно продемонстрировала реальность возможности использования в иммунохимических исследованиях АГ, связанными с "метками" иной природы.

Эта возможность реализовалась уже в конце 50-х годов, когда была показана возможность использования в качестве такой "метки" радиоактивных изотопов. Интересно, что метод, основанный на использовании АГ и АГ, связанных с радиоактивными изотопами, получивший название радиоиммунологического метода, впервые был предложен не для серологической диагностики, а для количественного определения в крови гормонов и, лишь позднее стал использоваться в диагностике инфекций, в основном, вирусной этиологии.

Этот метод, по чувствительности в десятки тысяч раз превосходящий реакцию агглютинации, произвел настоящую революцию не только в серологии, но и в таких областях, как эндокринология, биохимия и многих других и обеспечил возможность определять нано- и пикограммовые количества многих АГ различного происхождения, белков и многих других веществ, обладающих не только антигенной, но и гаптенной активностью.

Не останавливаясь на деталях, демонстрирующих исключительное научно-методологическое значение создания этого метода, представленное в посвященной этому методу Юбилейной статье (Биомедицина, 2004, N.3), здесь мы лишь отметим, что в 1977 г один из его авторов - Розалинд Яллоу была удостоена Нобелевской премии.

Особо отметим, что принципы использования меченных радионуклидами АГ и АГ, в дальнейшем легли в основу целого поколения новых высокочувствительных иммунохимических тестов, получивших общее название методов "лигандного иммуноанализа" - ligand-binding assays. Эти методы объединяют две важнейшие особенности.

Во-первых, они основаны на использовании АГ и АГ, тем или иным способом, связанных с какими-либо "метками" - веществами, присутствие и количество которых в системе реагирующих компонентов может быть определено с помощью соответствующих физических, биохимических и даже биологических методов. В разное время в этом качестве предлагалось использовать хемолюминисцентные вещества, рассеивающие электроны, свободнорадикальные соединения, а также физиологически и фармакологически активные вещества, и в первую очередь, ферменты. Во-вторых, несмотря на различную природу меток, они основаны на общем принципе постепенного насыщения антител, связанных с соответствующей меткой (меченный лиганд) антигеном, в качестве которого выступает определяемая биосубстанция (свободный лиганд).

В конце 60-х гг. были разработаны принципы получения АГ и АГ, иммобилизованных (фиксированных) на поверхности твердых пластиковых или иных носителей. Использование таких носителей, обобщенно обоз-

начаемых как "твердофазных" значительно облегчило процедуру разделения связанного и свободного лигандов. Радиоиммунологический метод, воспроизводимый на таких носителях получил название "твердофазного" или "радиоиммуносорбентного".

Самым популярным методом лигандного иммуноанализа стал иммуноферментный метод, технологическая основа которого была создана в 1966 г., когда были разработаны первые методы получения энзиммеченных АГ - ковалентного связанных с пероксидазой АГ, сохраняющих свои серологические свойства. С этой целью в качестве "сшивающего" агента Сол Эвреймес во Франции предложил глутаральдегид, а Пол Накейн в США - перийодат натрия.

Уже в 1971 г. Ева Энгвалл в Швеции и С.Эвреймес в Париже независимо друг от друга разработали твердофазный иммуноферментный метод, пригодный для количественного определения концентрации IgG в сыворотке крови. Дальнейшее совершенствование этого метода привело к тому, что сегодня он практически полностью вытеснил другие серологические методы из широкой лабораторной практики и уже повсеместно применяется не только в серологической диагностике инфекционных и ряда неинфекционных заболеваний, но и в качестве высокоточного метода определения десятков биохимических и иммуноактивных субстратов (гормоны, опухолевые маркеры и др.).

Итак, иммунохимия, как учение о химической природе АГ и АГ и механизмах их взаимодействия, сформировалась сто лет назад на основе результатов проведенных бактериологами еще в конце XIX в. эмпирических наблюдений за взаимодействием бактерий и иммунных сывороток. И если столетие назад иммунохимия практически полностью исчерпывала содержание иммунологии, как науки в целом, то сегодня она является лишь одним из разделов современной иммунологии.

Вместе с тем, констатируя этот факт, следует признать, что иммунохимия, оказалась одним из самых плодотворных разделов иммунологии, а ее развитие обогатило науку открытием новых ранее неизвестных физико-химических и биологических свойств АГ, АГ и их комплексов. Пройдя путь от изучения реакции агглютинации до широкого применения во многих областях биологии и медицины современных методов иммунохимического анализа, она оказала мощное стимулирующее влияние на развитие многих других разделов иммунологии и полностью изменило лицо современной иммунологической диагностики инфекционных и многих неинфекционных заболеваний.

В заключение следует подчеркнуть, что развитие этого направления продолжается и наверняка приведет нас к новым технологиям диагностики и терапии, способным решить задачи, все еще стоящие перед медицинской наукой и практической медициной.

*М.К.Мамедов*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*