

СОДЕРЖАНИЕ
журнала "БИОМЕДИЦИНА"
№ 2, 2003 год

Обзоры

А.А.Керимов

3 Вирусные гепатиты в Азербайджане: аспекты изучения и перспективы борьбы

Р.Кребс

9 Биология и иммунофармакология тимозина-альфа 1

Оригинальные статьи

У.Ф.Гашимова

14 Перспективы изучения асимметрии дерматоглифов. Сообщение 1: Система пальцевых дерматоглифов как модель структурной организации полушарий мозга

С.Р.Гиясбейли

19 Показатели метаболического гомеостаза у онкологических больных с субклиническими нарушениями функции печени

Р.И.Таги-заде, З.Н.Ибрагимов

23 Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов А, В и С и активность аминотрансфераз в сыворотке крови у детей и молодых жителей Нахчыванской Автономной Республики

Краткие сообщения

Э.Берман, Н.Кравчук

27 Нейропсихическая токсичность интерферона-альфа и ее коррекция

30 Письма редактору

История биомедицины

32 К 100-летию вирусной теории рака

CONTENTS
"BIOMEDICINE" journal
№ 2, 2003

Reviews

A.Kerimov

3 Viral hepatitis in Azerbaijan: aspects of its studying and perspectives of fighting

R.Krebs

9 Biology and immunopharmacology of thymosin-alpha 1

Original articles

U.Gashimova

14 Prospects of study of dermatoglyphical asymmetry. Communication 1: System of finger dermatoglyphics as model of hemisphere structural organization

S.Giyasbeily

19 Metabolic homeostasis parameters in malignant tumour patients with subclinic liver dysfunctions

R.Tagi-zade, Z.Ibrahimov

23 Serological markers of infection caused by HAV, HBV and HCV and aminotransferases activity among children and young inhabitants of Nakhtchyvan Autonomous Republic

Brief communications

E.Berman, N.Kravtchouk

27 Neuropsychological toxicity of intereferon-alpha and its management

30 Letters to editor

History of biomedicine

32 To 100-th anniversary of viral theory of cancer

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Вирусные гепатиты в Азербайджане: аспекты изучения и перспективы борьбы

А. А. Керимов

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

В этом году исполнилось 40 лет с момента, когда Бари Бламберг впервые идентифицировал поверхностный антиген вируса гепатита В (ВГВ), за что в 1976 г. и был удостоен Нобелевской премии. За эти годы были открыты не только вирус гепатита А (ВГА) и вирус гепатита С (ВГС), но и описаны другие этиологические типы вирусных гепатитов и идентифицированы их возбудители, число которых уже приближается к десяти.

Сегодня в мире трудно найти уголок, свободный от этих, глобально распространенных инфекций. Не говоря о широко распространенной среди детей инфекции, вызванной ВГА, отметим, что по данным ВОЗ в инфекционный процесс, обусловленный ВГВ и ВГС, в мире вовлечено не менее 700 млн человек.

Действительно, в настоящее время вирусные гепатиты и их осложнения составляют одну из самых серьезных проблем современной медицинской науки и общественного здравоохранения.

Вопросы диагностики и лечения вирусных гепатитов и их осложнений составляют основную часть гепатологии, сравнительно недавно сформировавшейся отрасли клинической медицины. Более того, учение о вирусных гепатитах ныне обрело статус междисциплинарной области медицинской науки, последовательная и всесторонняя разработка которой осуществляется усилиями тысяч исследователей многих стран мира, работающих не только в области вирусологии, эпидемиологии, иммунологии и клиники инфекционных болезней, но и генетики, молекулярной биологии, гематологии, онкологии, ревматологии и ряде других отраслей современной биомедицины (7).

Над этой проблемой более 40 лет работают и азербайджанские ученые, деятельности которых, к сожалению, до сих пор не дана соответствующая оценка. Учитывая последнее обстоятельство, мы поставили перед собой цель исследовать те аспекты изучения вирусных гепатитов, которыми на протяжении минувших четырех де-

сятилетий занимались отечественные ученые и проанализировать тот вклад, который им удалось внести в изучение этой важной научно-практической проблемы.

С этой целью нами были просмотрены ряд монографий, сотни публикаций, изданных как у нас в стране, так и за ее пределами и проведены беседы с авторами ряда из них. Кроме того, нам пришлось изучить ряд материалов, отражающих состояние проблемы вирусных гепатитов в Азербайджанской Республике. В данном сообщении мы представляем обобщенные результаты этой работы и приводим ссылки на некоторые публикации, отражающие результаты лишь наиболее важных и интересных, на наш взгляд, исследований наших соотечественников. В заключение мы изложим наше видение перспектив дальнейшего изучения этой проблемы и развития методов борьбы с вирусными гепатитами в нашей стране.

Излагая факты, мы вначале рассмотрим эпидемиологические и диагностические аспекты, затем коснемся исследований, посвященных изучению клиники и патогенеза этих инфекций и в заключение кратко остановимся на аспектах лечения и профилактики.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ДИАГНОСТИКА. Результаты первых исследований по изучению распространения вирусных гепатитов в Азербайджане, проведенных в конце 50-х гг. XX в. носили клинко-эпидемиологический характер, поскольку возбудители этих инфекций еще не были идентифицированы, а методов их этиологической диагностики не существовало.

Начиная с конца 60-х гг., после появления первых серологических методов обнаружения HBsAg (иммунодиффузия в геле, а позднее, геммаглютинация и встречный иммуноэлектрофорез), в Азербайджане начали проводиться целенаправленные клинко-серологические и сероэпидемиологические исследования, посвященные оценке распространенности здесь вирусного гепатита В (ГВ). Инициатором и руководителем этой работы был профессор

К.Г.Керим-заде, с именем которого неразрывно связано начало научных изысканий в области изучения вирусных гепатитов в нашей стране. Основные результаты исследований, проведенных в Республике за период с 1959 г. по 1979 г., отражены в его монографии "Вирусные гепатиты в Азербайджанской ССР" (1986). В дальнейшем эти исследования были продолжены К.Г.Керим-заде и его сотрудниками (13).

Начало современному этапу изучения эпидемиологии этих инфекций положило использование в их диагностике твердофазного иммуноферментного метода (ИФМ). Первые серологические исследования по клинико-эпидемиологическому изучению вирусного гепатита А (ГА) с помощью ИФМ в Азербайджане были осуществлены М.К.Мамедовым (1984-1987), который еще работая в Москве, в 1983 г. впервые в бывшем СССР разработал и аттестовал тест-систему ИФМ для выявления ВГА и антител к нему (анти-ВГА) (19). Используя ее, он показал наличие средних титров анти-ВГА у абсолютного большинства доноров крови и оценил соотношение клинически манифестных и субклинических форм ГА среди детей дошкольного возраста (20). В 1985 г. С.Г.Марданлы, исследовав около тысячи сывороток крови жителей различных районов Азербайджана, в 80,4% из них выявил анти-ВГА. Среди детей до 14 лет этот показатель составил 71,1%, а среди взрослых - 93,6%. Им было отмечено, что с увеличением возраста удельный вес лиц с высокими титрами анти-ВГА постепенно снижался, при этом, однако, увеличивалось число лиц со средними и низкими титрами антител (31).

Первое, значительное по объему, серологическое обследование (с помощью ИФМ) нескольких групп населения г.Баку (более 1200 доноров крови, около 5 тысяч онкологических и более 300 соматических больных) на маркеры инфицирования ВГВ в период 1987-1990 гг. осуществили М.К.Мамедов и И.Н.Ахмедова, показавшие, что среди здоровых лиц в возрастной группе 18-60 лет средняя частота выявления HBsAg достигала 3,6%, а антител к нему (anti-HBs) - 24%. У онкологических больных HBsAg был выявлен в 16% случаев. Они также установили у онкологических больных эпидемиологические особенности сочетанных инфекций, вызванных ВГВ и вирусами простого герпеса и цитомегалии, а также ВГВ и легочного пневмоцистоза (4, 27). Кроме того, ими были выполнены и работы по совершенствованию методик серологического исследования и разработаны подходы к их унификации. Так, был аттестован метод математической оценки уровня антител в сыворотках по результатам исследования лишь двух ее разведений и способ восстановления "старых" иммуноферментных конъюгатов, а также, разработан метод сопряженного иммуносерологического

исследования сывороток на наличие антител к ВГА и ВГВ. Часть этих исследований отражена в книге М.К.Мамедова и Н.О.Гудратова "Твердофазный иммуноферментный метод в серологической диагностике" (1992), переизданной в 1999 г. в г. Москве.

М.Д.Саилов серологически обследовал группы населения в нескольких регионах страны и оценил широту распространения ВГВ и инфекции, вызванной вирусом гепатита D (ВГD) в этих регионах (35, 58). Вскоре М.Д.Саилов, М.К.Мамедов и И.А.Агаев серологически обследовали на маркеры инфицирования ВГВ и ВГD более 20 тысяч соматических больных, находившихся в крупной многопрофильной клинике (37). Эти данные существенно уточнили широту распространения в Азербайджане инфекций, вызванных ВГВ и ВГD. В тот же период Н.М.Миришли и Н.М.Худавердиева исследовали распространенность ГD, а А.А.Магеррамов изучил особенности распространения ГВ и ГD среди беременных женщин и новорожденных (17).

Впервые в Азербайджане антитела к ВГС в крови больных острым вирусным гепатитом, доноров крови и онкологических больных были выявлены М.К.Мамедовым и М.Д.Саиловым в 1992 г. (48), которые, продолжив эти исследования, продемонстрировали факт интенсивной циркуляции ВГС в нашей стране и дали предварительную оценку клиническому значению этой инфекции (36).

В 1993 г. в Баку вышло первое, подготовленное М.К.Мамедовым и М.Д.Саиловым, руководство для врачей "Вирусные гепатиты", содержащее не только современные сведения об этих инфекциях, но и данные об их распространении в нашей стране.

Появление коммерческих наборов для ИФМ существенно расширило возможности и резко повысило доступность лабораторной диагностики инфекций, вызванных гепатитными вирусами. Это побудило исследователей разных специальностей обследовать на маркеры инфицирования ВГВ и ВГС несколько разных контингентов. По инициативе М.К.Мамедова в середине 90-х гг. Э.Ю.Аббасов, Г.М.Бекир-заде, Ф.М.Векилова, Н.Т.Гаибов, С.А.Гусейнова, Э.Т.Джабиев, Э.Н.Мамедбеков, Р.Г.Мустафаева, Л.Д.Набиева и др. обследовали больных острым гепатитом (6), лиц с венерическими заболеваниями, больных сахарным диабетом, острым и хроническим туберкулезом, патологией желудка и толстой кишки, системными заболеваниями соединительной ткани (12, 16, 18, 45, 55, 60), а также здоровых и больных нефритами, артритами и лейкозами детей (9, 10, 11). Х.М.Бабаев впервые оценил судебно-медицинское значение хронического носительства HBsAg (40). С 1994 г. исследование особенностей распространения ВГВ и ВГС в группах лиц, вовлеченных в заготовку

крови и ее компонентов начали систематически проводить и гематологи (Р.И.Таги-заде) (15, 38, 47).

Начиная с 1996 г. в Баку стали создаваться частные медицинские центры и лаборатории, в деятельности которых серологические исследования на вирусные гепатиты занимали не последнее место. И именно в одной из них в 1999 г. впервые в Азербайджане для диагностики ГВ и, прежде всего, ГС стала использоваться полимеразная цепная реакция, а в 2000 г. было налажено определение генотипа ВГС.

Продолжались и научные исследования, посвященные дальнейшему изучению эпидемиологии вирусных гепатитов. Р.Н.Оруджли, С.Р.Гиясбейли, А.А.Рагимов и др. уточнили закономерности, отражающие особенности распространения ГВ и ГС не только среди онкологических больных, но и доноров крови. Кроме того, руководимая М.К.Мамедовым группа исследователей еще в 1997 г. в сыворотках доноров и онкологических больных впервые в нашей стране выявила антитела к вирусу гепатита G (29), в 1998 г. - мутантный ВГВ (15), а в 2000 г. - антитела к вирусу гепатита E (42). Была изучена современная популяционная иммуноструктура по отношению к ГА (33).

К этому времени был завершен и первый этап, руководимых А.А.Керимовым крупномасштабных сероэпидемиологических исследований здорового населения Азербайджанской Республики, охвативший более 7 тысяч человек и позволивший не только существенно уточнить особенности распространения в Азербайджане ВГВ и ВГС, но и выявить ряд новых ее закономерностей (14). Было начато систематическое серологическое обследование больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе (44).

Итак, к началу нашего столетия отечественными исследователями был доказан факт циркуляции среди населения Азербайджана ВГА, ВГВ, ВГD, ВГС, ВГG и ВГE и, во многом, изучен ряд аспектов популяционной эпидемиологии ГА, ГВ и ГС.

КЛИНИКА И ПАТОГЕНЕЗ. Изучение клинических особенностей течения острых вирусных гепатитов азербайджанскими инфекционистами (Г.М.Имамалиева и др.) было начато задолго до появления методов этиологической диагностики этих инфекций. Именно поэтому однозначно трактовать результаты исследований того периода довольно сложно. За последние годы этим успешно занимались Н.Н.Алиев, Н.М.Миришли, Н.М.Худавердиева и др. Клинические аспекты вирусных гепатитов в педиатрии изучались С.А.Гусейновой и Н.Д.Гулиевым.

Судя по имеющимся в периодической литературе данным, специально вопросами изучения патогенеза острых и хронических вирусных

гепатитов азербайджанские исследователи систематически не занимались, хотя отдельные клинико-лабораторные наблюдения были проведены и в нашей стране. К примеру, здесь было выполнено электрофизиологическое исследование, посвященное особенностям патогенеза поражений нервной системы при острых ГВ и ГС (46, 51).

В то же время, необходимо особо подчеркнуть, что азербайджанскими учеными внесен весомый вклад в осмысление важности клинико-патогенетического значения персистентной инфекции, вызванной ВГВ у онкологических больных. В частности, М.К.Мамедов в 1990 г. впервые в мире показал, что даже субклиническая персистентная инфекция, вызванная ВГВ оказывает неблагоприятное влияние не только на течение, но и, главное, на отдаленный прогноз рака молочной железы - самого распространенного среди женщин онкологического заболевания (39). Основные результаты этих работ были обобщены в монографии М.К.Мамедова и Н.О.Гудратова "Вирусы, вирусные инфекции и злокачественные опухоли" (1992) и, в первой в своем роде, книге Д.А.Алиева, М.К.Мамедова и Н.О.Гудратова "Онкологические аспекты вирусного гепатита В" (1993), снижавших высокую оценку специалистов.

В дальнейшем, под руководством Д.А.Алиева и М.К.Мамедова были развернуты исследования по изучению роли ВГВ и ВГС в этиологии субклинических гепатопатий у больных раком молочной железы, основные результаты которых были отражены в их книге "Рак молочной железы и функциональное состояние печени" (1996). Позднее аналогичные исследования были проведены у больных раком матки и яичников (1, 5), легких и желудка (52) и злокачественных лимфомах (43, 56). Результаты этих исследований, представленные на ряде международных симпозиумов, привлекли к себе большое внимание ученых и закрепили мировой приоритет наших ученых в этой области (22, 24).

ИММУНОЛОГИЯ И ИММУНОПАТОЛОГИЯ. Изучение иммунологических аспектов вирусных гепатитов в нашей стране было начато М.К.Мамедовым, еще в 1982 г. выявившим особенности гуморального иммунитета при ГА. В дальнейшем, под его руководством были выполнены оригинальные исследования, раскрывшие особенности развития иммунологических и иммунопатологических реакций у онкологических больных, инфицированных ВГВ и у "здоровых" носителей этого вируса (26). Аналогичные исследования у больных хроническим ГС и циррозом печени выявили особенности изменений у этих больных уровней интерферона и других цитокинов (41, 50). Впервые был описан феномен угнетения противоопухолевой резистентности, связанный с персистирующими инфекциями, вызванными

ВГВ и ВГС (28, 49, 59). Природу этого феномена впервые в бывшем СССР изучили Н.О.Гудратов и М.К.Мамедов, успешно осуществившие экспериментальные исследования и, в том числе, на инфицированных гепаднавирусом сурках (8). В педиатрии изучение иммунологии и иммунопатологии вирусных гепатитов осуществила С.А.Гусейнова, Н.Д.Гулиев, Р.Г.Мустафаева и др.(53). Ряд исследований, посвященных выяснению иммуногенетических особенностей ГВ у нас в стране был выполнен и клиницистами (С.Э.Пашабейли, Н.М.Миришли и др.) (54, 57).

ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ. Методы патогенетической терапии вирусных и хронических гепатитов у нас в стране широко использовались и совершенствовались по мере накопления новых данных по этому вопросу. Однако, развитие методов их этиотропной терапии и, в частности, внедрение в клиническую практику препаратов альфа-интерферонов началось лишь в 1992 г., когда М.К.Мамедов для лечения 3 больных хроническим ГВ впервые применил интрон А (21). Позднее, здесь эпизодически использовались и такие препараты, как реаферон, реалдирон, лейкинферон и др. Начиная с 1995 г. интрон А, а с 1996 г. - роферон-А, стали все шире внедрять как основное средство этиотропной терапии хронических ГВ и ГС.

В 1997-1998 гг. С.Э.Пашабейли, Н.М.Миришли и М.К.Мамедов, проведя клинико-лабораторные исследования у 120 больных острым ГВ, показали целесообразность использования роферона-А для лечения некоторых форм острого ГВ и разработали методические рекомендации по этому вопросу. Оказалось, что рациональное применение этого препарата не только ускоряет положительную динамику клинико-биохимических показателей, но и снижает частоту хронизации инфекции (32, 34).

С 1997 г. началось постепенное внедрение в практику комбинаций интерферона с зеффиксом (при лечении ГВ) и рибавирином (при лечении ГС). В тот же период М.К.Мамедов принял участие в работе международной исследовательской группы, изучавшей эффективность препаратов интерферона в Казахстане, Узбекистане и Азербайджане. Он стал соавтором опубликованного в 1999 г. в Ташкенте пособия для врачей "Лечение трансфузионных вирусных гепатитов рекомбинантным альфа-интерфероном", подготовленного по результатам работы этой группы и изданного в 2000 г. в Минске, краткого руководства "Вирусные гепатиты". Постепенно и неуклонно распространялось применение современной трехкомпонентной программы лечения хронического ГС: "интерферон-рибавирин-урсофальк" (3).

Современный этап развития методов лечения хронических ГВ и ГС начался в 2000 г., когда в Баку с этой целью был использован новый

препарат интерферона - пегинтрон. Спустя год М.К.Мамедов впервые в Баку для лечения больных хроническим ГС использовал пегасис - препарат нового поколения, отличающийся от пегинтрона существенно улучшенной фармакокинетикой, более высокой эффективностью и лучшей переносимостью больными (23). И, наконец, в 2002 г. им для лечения резистентных к интерферону больных хроническим ГС, впервые была успешно использована комбинация пегасиса с высокоэффективным противовирусным препаратом - задаксином (25). Кроме того, было показано, что включение интерферона в программу лечения онкологических больных, инфицированных ВГВ ощутимо улучшает эффективность химиотерапии (30).

Вопросы, касающиеся коллективной профилактики этих инфекций, на протяжении многих лет решались исходя их соответствующих директив Минздрава СССР, а с 1991 г. после обретения Азербайджаном независимости, в соответствии с указаниями Минздрава Республики. Что же касается индивидуальной профилактики ГА и ГВ, то необходимо отметить тот факт, что уже на протяжении нескольких лет в нашу страну, как по линии Минздрава, так и посредством международных гуманитарных организаций и частных структур поставляются вакцины против ГА и ГВ. Сегодня вакцинация против ГВ уже включена в "календарь" прививок детей и является обязательной для детей, рожденных матерями - носительницами HBsAg. Возможно, что именно их рациональное использование, во многом, способствовало значительному снижению в Азербайджане показателей заболеваемости ГА и, особенно, ГВ.

Таким образом, даже краткий очерк позволяет убедиться в том, что азербайджанские ученые внесли определенный вклад не только в изучение ряда аспектов проблемы вирусных гепатитов, но и в развитие методов диагностики и лечения этих инфекций. Эти разработки, во многом, позволили повысить эффективность лечебных и профилактических мероприятий, проводимых в нашей стране.

Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что целый ряд аспектов этих инфекций все еще остается неизученным. По-видимому, важнейшими региональными проблемами их изучения является дальнейшее исследование особенностей их распространения в различных регионах нашей страны и структуры популяционного иммунитета к этим инфекциям в отдельных городах и различных географо-экономических районах страны, тем более, что такая информация все еще остается крайне скудной. Необходимо выяснить и интенсивность циркуляции этих вирусов среди некоторых категорий населения (профессиональные группы высокого риска инфицирования, группы населения с рискованным поведением,

больные некоторыми наследственными заболеваниями крови и др.). В связи с отсутствием у нас в стране официальной регистрации случаев посттрансфузионных гепатитов, фактически неизвестным остается уровень заболеваемости отдельными этиологическими типами этих инфекций. Предстоит выяснить реальную роль ВГВ, ВГС и других гепатитных вирусов в развитие хронической патологии печени и оценить значение при этом этнических, иммуногенетических и профессиональных факторов. Остается не до конца выясненным и вопрос о роли ВГВ и ВГС, как возбудителей внутрибольничных инфекций в стационарах различного профиля и целый ряд других аспектов. При этом, важным условием успешного решения многих из упомянутых выше вопросов видится расширение сферы применения современных молекулярных методов диагностики, позволяющих перейти на качественно новый уровень оценки эпидемиологической ситуации в стране и др.

Кроме того, помимо научных аспектов, на повестке дня стоит и ряд весьма актуальных практических вопросов.

Прежде всего, нельзя не отметить, что несмотря на то, что один из проектов Национальной программы борьбы с вирусными гепатитами был предложен еще 5 лет назад (2), такая программа все еще не принята. Между тем, опыт борьбы с этими инфекциями в других странах показывает, что реальные успехи в решении этой проблемы могут быть достигнуты только в случае проведения соответствующих мероприятий в национальном масштабе, согласно многолетним государственным программам, разработанным на основе последних теоретических доктрин и претворяемым в жизнь с помощью современных средств борьбы с вирусными гепатитами. Подобные программы уже приняты не только в Японии, Китае, Италии, Турции, ряде стран юго-восточной Азии, но и ряде стран СНГ. Излишне доказывать, что принятие такой программы в Азербайджанской Республике, без сомнений, положительно повлияло бы на ситуацию с вирусными гепатитами в стране.

В основе стратегии борьбы с вирусными гепатитами в нашей стране, как и в странах со сходной эпидемиологической ситуацией, должно стать целенаправленное и одновременное воздействие на все звенья эпидемического процесса: совершенствование системы своевременного выявления источников инфекции и повышение эффективности мер по предотвращению распространения инфекций, максимальное снижение вероятности передачи инфекций посредством основных путей их распространения, создание иммунитета у населения. Кроме того, опыт показывает, что вполне реальные результаты дает и широкое санитарное просвещение с использованием всех

средств массовой информации. В то же время, наиболее важными, в рамках такой программы, сегодня нам видятся две проблемы.

Первая состоит в необходимости организации, хотя бы в Баку, диагностической референс-лаборатории, централизованно обеспечиваемой всем необходимым не только для серологического скрининга ГВ и ГС, но и проведения всех необходимых молекулярных исследований. В первую очередь, она нужна для обеспечения нормативной деятельности учреждений службы крови: выполнение принятого еще 14 июня 1996 г. "Закона о донорстве крови и ее компонентов" (N.422), Правительственной программы "Развитие донорства крови и ее компонентов" (N.141), принятой 18 августа 1998 г. и нормативных документов по службе крови, утвержденных Министерством здравоохранения Азербайджанской Республики в период 1998-2002 г., где подчеркивается необходимость обязательной проверки крови на безвредность, в должном объеме реально выполнимо лишь при условии наличия в них таких лабораторий. Такая лаборатория нужна и потому что в условиях, когда частные медицинские центры проводят лабораторно-диагностические исследования на вирусные гепатиты, необходим централизованный контроль за качеством этих исследований и аттестация частных лабораторий. В подобной лаборатории нуждаются и врачи, которым результаты корректного лабораторного исследования позволяют судить об эффективности применяемого ими лечения. И, наконец, возможность надежной и оперативной диагностики станет основой для своевременного выявления источников инфекции и определения контингентов лиц, которым, в первую очередь, показано проведение профилактической вакцинации.

Вторая проблема состоит в необходимости организации самостоятельной структуры или подразделения, занятого наблюдением и лечением больных хроническими ГВ и ГС, которые составляют абсолютное большинство пациентов с хронической патологией печени.

Во-первых, судя по имеющимся данным и на основе результатов простых расчетов можно предполагать, что только в г. Баку живут не менее 100 тысяч "носителей" ВГВ и ВГС (14). Экстраполируя и допуская, что лишь у 5% из них имеется хронический гепатит, легко подсчитать число потенциальных пациентов, нуждающихся в специализированной помощи и врачебном наблюдении. Во-вторых, очевидно, что эти больные не могут на протяжении 6-12 месяцев лечиться в инфекционных стационарах, предназначенных для больных острыми инфекциями. В-третьих, несмотря на мировую практику, лечение этих больных в терапевтических и, даже, специализированных гастроэнтерологических отделениях, все же сопряжено с определенным риском

рассеивания инфекции в этих стационарах. И, наконец, в-четвертых, корректное лечение больных хроническими вирусными гепатитами в настоящее время требует достаточной квалификации врача и специальных знаний не только патологии, но и современных средств этиопатогенетического лечения хронических вирусных гепатитов, перечень которых постоянно пополняется (23).

Очевидно, что такой структурой мог бы стать гепатологический центр, организованный как самостоятельная структура или подразделение крупного многопрофильного лечебного учреждения. Как показывает опыт работы таких центров в крупных городах России, Белоруссии и ряда других стран, оба варианта организации позволяют такой структуре решать целый ряд задач, связанных с диагностикой, лечением и диспансеризацией больных хроническими гепатитами и их осложнениями. Организация такого центра в Баку позволила бы сконцентрировать весь научно-медицинский потенциал страны и рационально использовать его на благо наших больных соотечественников, нередко вынужденных искать квалифицированную помощь за пределами своей родины. Такой центр мог бы выполнять функцию единого научно-методического центра, координирующего и контролирующего проведение всего комплекса лечебно-профилактических мероприятий по последовательному претворению в жизнь положений Национальной программы, реализация которой в Азербайджане, в итоге, обеспечит действенный контроль за этими инфекциями.

ЛИТЕРАТУРА

1.Алиев Д.А. и др. - Азерб.мед.Ж., 1996, №5-6, с.7; 2.Алиев Н.Н. и др. - В кн.: Мат-лы 1-го Евроазиатского гастроэнтерол. конгресса. Баку, с.8; 3.Ахмедбейли Х.Ф. и др. - В кн.: Актуальн. проблемы соврем. медицины. Мат-лы Юбил. конф., посвященной 50-ти летию Объед. б-цы нефтеразведчиков. Баку, 2001, с.188; 4.Ахмедова И.Н. Особенности распространения вирусного гепатита В у онкологических больных. Автореф. дисс.... канд. биол. наук. Баку, 1994; 5.Ахмедова С.Н. Функциональное состояние печени и иммунологическая активность у больных злокачественными и доброкачественными опухолями гениталий. Автореф. дисс....канд.мед.наук. Баку, 2000; 6.Гаибов Н.Т. и др. - Азерб.Ж.онкологии., 1996, №1-2, с.74; 7.Гиясбейли С.Р. - Vita Med. J., 2000, №1, с.15-21; 8.Гудратов Н.О., Мамедов М.К. - Здоровье (Баку), 2002, №10, с.37; 9.Гулиев Н.Д. и др. - Азерб.Ж.онкологии., 1997, №1, с.67; 10.Гусейнова С.А. и др. - В кн.: Мат-лы 1-й Республ. научно-практ. конференции по службе крови. Баку, 1996, с.96; 11.Дадашева Т.С. и др. - Азерб.Ж.онкологии, 1995, №1, с.56; 12.Джабиев Э.Т. и др. - Азерб.Ж.онкологии, 1998, №1, с.81; 13.Керимзаде К.Г. и др. - Азерб. мед. Ж., 1987, №6, с.36; 14.Керимов А.А. и др. - В кн.: Мат-лы 2-го конгресса онкологов закавказских государств, Баку, 2001, с.98; 15. Керимов А.А. и др. - В кн.: Акт.проблемы гематологии и трансфузиологии. Баку, 1998, с.29; 16.Кулиев Ш.Ш. и др. - Азерб.Ж.онкологии, 1999, №1, с.79; 17.Магеррамов А.А. Серологические маркеры HBV и HDV в диагностике и прогнозировании вирусных гепатитов у беременных женщин и новорожденных. Автореф.дисс....канд.мед.наук. Баку, 1995; 18.Мамедбеков Э.Н. и др. - Здоровье (Баку), 1996, №4, с.23; 19.Мамедов М.К. - Авт. свидетельство СССР на изобретение N.1076121 (1984); 20.Мамедов М.К. - В кн.: Акт. вопросы мед. паразитологии и тропич. медици-

ны. Баку, 1984, вып.4, с.220; 21.Мамедов М.К. - В кн.: Тез. докл. 1-й студенческой конф. университета "Хазар". Баку, 1993, с.46; 22.Мамедов М.К. - Мир вирусных гепатитов, 2000, №5, с.3; 23.Мамедов М.К., Керимов А.А. - Азерб. мед. Ж, 2002, №1, с.27; 24.Мамедов М.К., Михайлов М.К. - Вопр. вирусологии, 1992, №1, с.71; 25.Мамедов М.К. и др. - Vita Med.J., 2002, №3-4, с.40; 26.Мамедов М.К. и др. - Азерб.мед.Ж., 1995, №10-11, с.42; 27.Мамедов М.К. и др. - Азерб.мед.Ж., 1991, №12, с.31; 28.Мамедов М.К. и др. - В кн: Новые направления в гепатологии. С.-Пб., 1996, с.245; 29.Мамедов М.К. и др. - Азерб.Ж.онкологии, 1998, №1-2, с.73; 30.Мамедов М.К. и др. - В кн.: Гепатит В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики. М., 1999, с.141; 31.Марданлы С.Г. Эпидемиологическая характеристика гепатита А на основе выявления специфических маркеров. Автореф. дисс.... канд. мед. наук. М., 1985; 32.Миришли Н.М. и др. - В кн.: Гепатит В, С, D и G: проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики. М., 1997, с.150; 33.Оруджи П.Н. и др. - Азерб.Ж.онкологии, 2001, №2, с.67; 34. Пашабейли С.Э. - Vita med.J., №1, с.32; 35.Саилов М.Д. - В кн.: Актуальные вопросы медицинской диагностики. Баку, 1993, с.155; 36.Саилов М.Д., Мамедов М.К. - Ж. микробиол., эпидемиол. и иммун., 1995, №6, с.37; 37.Саилов М.Д., Мамедов М.К. - Азерб. мед. Ж., 1994, №3, с.164; 38.Таги-заде Р.К. и др. - В кн.: Акт. проблемы гематологии и трансфузиологии. Баку, 1999, с.147; 39.Aliyev J. et al. - Azerb. J. oncology, 1996, v.1, p.52; 40.Babayev H. - Ibid., 1996, v.2, p.98; 41.Gaibov N., Abbasov E. - Int. Islamic Med. J., 1996, v.1, N1, p.42; 42.Gaibov N., Mamedov M. - Azerb. J. oncology, 2001, N1, p.53; 43.Dadasheva A. et al. - In: Int. Symp.: Immunology and liver. Basel, 1999, p.115; 44.Ismailov H., Gadimaliyev F. - Azerb. J. oncology, 2001, N2, p.90; 45.Jabiyev E., Agayev I. - Ibid., 1997, v.3, p.82; 46.Khudaverdiyeva N., Mamedova T. - Ibid., 2000, N1, p.92; 47. Mamedov M. et al. - In: Abstr. IV European congress of Int. Soc. Blood Transfusion. Venezia, 1995, p.396; 48.Mamedov M. et al. - In: Abst. Europ.Symp.: Hepatitis C virus and its infection. Istanbul, 1993, p.59; 49.Mamedov M. et al. - In: Abstr. Conf.: Advanced technology for the clinical laboratory and biotechnology. Milan, 1995, p.123; 50.Mamedov M. et al. - In: Cytokines in liver injury and repair. Int. Symp.: Progress in gastroenterology and hepatology. Hannover, 2001, p.59; 51.Mamedova T., Gudratov N. - Azerb.J.oncology, 1999, p.96; 52.Mikhailov M. et al. - Eastern Med.J., 1998, v.3, p.5; 53.Mikhailov M., Mustafayeva R. - Int. Islamic Med.J., 1996, N2, p.48; 54.Mirishli N., Pashabeyli S. - Ibid., 1997, v.2, p.101; 55. Naibova L., Bekir-zade G. - Azerb.J.oncology, 1996, v.2, p.96; 56.Orujev E. et al. - In: New aspects in hepatology and gastroenterology. Tbilisi, 1998, p.221; 57.Pashabeyli S. et al. - Azerb. J. oncology, 1996, v.2, p.101; 58.Sailov M.D., Mamedov M.K. - In: Theoretical and practical problems of medicine. Transact. scientific conference. Baku, 1994, p.141; 59.Semenenko T. et al. - In: Cytokines in liver injury and repair. Int. Symp.: Progress in gastroenterology and hepatology. Hannover, 2001, p.86; 60.Vekilova F. et al. - Azerb. J. oncology, 1998, v.4, p.93.

SUMMARY

Viral hepatitis in Azerbaijan: aspects of its studying and perspectives of fighting A.Kerimov

The review demonstrated for last 40 years azerbaijanian scientists studied different aspects of epidemiology, diagnostics, natural history, immunology of viral hepatitis and carried out some modified methods of its laboratory diagnostics and treatment.

The author discusses main problems connected with further perspective of these infection and indicates most important actions for increasing effectivity of fighting against viral hepatitis in the country.

Поступила 11.02.2003

Биология и иммунофармакология тимозина-альфа 1

Р. Кребс

Экспертная группа Международной Экоэнергетической Академии, г. Базель, Швейцария

За последние годы в научной литературе возросло число публикаций, посвященных исследованию эффективности применения тимозина-альфа 1 (Tα1) при лечении различных вирусных инфекций и некоторых онкологических заболеваний. Однако, несмотря на почти десятилетний период применения в клинической медицине, во многих руководствах и справочниках по фармакотерапии сведения об этом веществе и его лекарственной форме "задаксине" (SciClone, США) либо пока отсутствуют, либо, в лучшем случае, представлены в объеме, явно недостаточном для врача, собирающегося использовать его в терапевтических целях.

Именно это побудило нас составить данный небольшой обзор, отражающий наиболее важные сведения о биологических и фармакологических свойствах Tα1, предопределивших его применение в клинической практике.

Tα1, впервые изолированный из тимуса A.Goldstein'ом в 1975 г. в виде частично очищенного препарата "фракция тимуса 5" (TF5) (17, 56), представляет собой, ацетилированный по первой аминокислоте, пептид с молекулярной массой 3108 дальтон, состоящий из 28 аминокислот (его первичная структура отражена на рисунке).

Эндогенный Tα1 выявляется в крови иммуноферментным методом в диапазоне концентраций от 0,1 до 1,0 нг/мл (57), однако, его уровень может быть снижен у больных раком и гепатитом В (ГВ) и повышен во время беременности (24).

Весь пептид Tα1 содержится в составе молекулы протимозина, состоящего из 126 аминокислот и найденного в клеточном ядре пролиферирующих клеток (41). Tα1 найден в высоких концентрациях в тимусе, а также обнаружен в селезенке, легком, почке, мозге, крови и ряде других тканей. Рецепторы Tα1 не идентифицированы, но возможно, что существует его внутриклеточный рецептор. В молекуле Tα1 имеются аминокислотные последовательности, гомологичные с таковыми у интерферона (ИФН) и кишечно-секретинного глюкагон-вазоактивного пептида (4). Tα1 способен связываться с рецепторами последнего и, воздействуя на него, умеренно стимулировать активность адени-

латциклазы (18).

Еще в 1975 г. было показано, что введение TF5 ребенку с гипоплазией тимуса и нарушением синтеза антител привело к улучшению иммунного статуса в виде увеличения процента Т-клеточных розеток и повышению гиперчувствительности замедленного типа (56). Успешное применение Tα1 в этом и нескольких других случаях позволило предположить, что он мог бы использоваться для лечения врожденной и приобретенной патологии иммунной системы. Это стимулировало углубленное изучение Tα1, в ходе которого выяснилось, что ему присуще многокомпонентное иммуномодулирующее действие, по интенсивности, в сотни раз превосходящее таковое у TF5 (17). При этом, оказалось, что иммуностропные эффекты Tα1 сосредоточены, прежде всего, вокруг усиления функции Т-клеток.

Во-первых, он стимулировал дифференцировку плюрипотентных стволовых клеток-предшественников CD34 в тимоциты и, повышая синтез ИЛ-7, ускорял их созревание и превращение в Т-лимфоциты (CD3 - клетки) и, в том числе, в Th1-лимфоциты. Он ускорял и пролиферацию

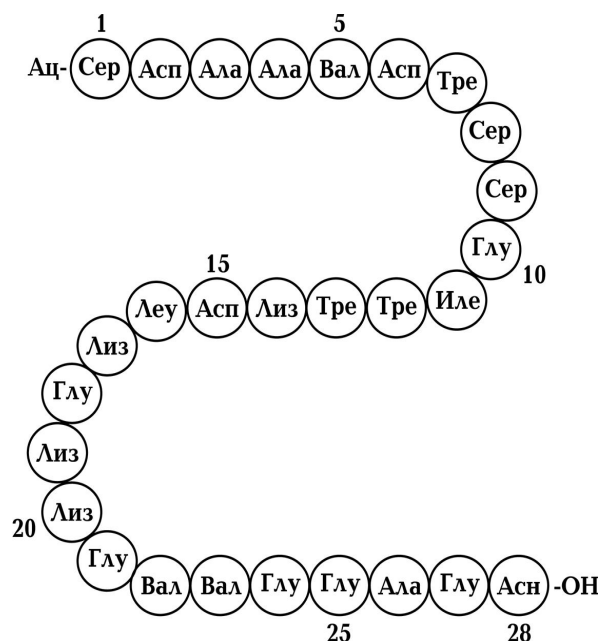


Рис. Первичная структура молекулы тимозина-альфа 1

клеток CD3, CD4 и CD8 (12, 15, 30, 49), а в смешанной культуре клеток человека *in vitro* $T\alpha 1$ стимулировал тимопоэз, повышая число тимоцитов и увеличивал количество Т-клеток, маркируемых CD44+25+3- и CD3+CD4+ (51). И, хотя, действие $T\alpha 1$, в основном, направлено на увеличение количества Т-хелперов (CD4 клеток) (26), он повышал активность цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8). Кроме того, он повышал интенсивность синтеза антител в ответ на Т-клеточно-зависимые антигены (13, 27, 28). Так, у пациентов с хроническим ГВ (36) и раком (47) и у мышей, инфицированных вирусом гриппа (8), а также у мышей, иммуносупрессированных гидрокортизоном (20) $T\alpha 1$ увеличивал продукцию CD3, CD4 и CD8 клеток.

Во-вторых, $T\alpha 1$ стимулировал активность НК-клеток не только у животных (10, 12, 30) и здоровых людей (49), но и у ВИЧ-инфицированных пациентов (15, 25).

В-третьих, $T\alpha 1$ воздействовал на цитокины и их рецепторы: повышал продукцию интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-3 (ИЛ-3) и гамма-ИФН, и подавлял синтез интерлейкинов 4 и 10 (ИЛ-4 и ИЛ-10). Он усиливал и экспрессию высокоаффинного рецептора ИЛ-2 после активации митогеном или антигеном (23, 28, 36, 49, 51, 52, 53).

Описанные выше процессы раскрывают основные "мишени" иммуностроительного действия $T\alpha 1$ и позволяют понять механизмы реализации его иммуномодулирующей активности.

Помимо иммуномодулирующей активности, $T\alpha 1$ отчетливо проявлял и другие типы биологической активности и, в частности, способность тормозить апоптоз, усиливать экспрессию мембранных антигенов тканевой совместимости и влиять на функционирование системы антиоксидантной защиты клеток.

Во-первых, $T\alpha 1$ снижал апоптоз тимоцитов и Т-клеток. Он, в дозозависимом режиме, *in vitro* тормозил индуцированный дексаметазоном апоптоз тимоцитов. Этот эффект в основном проявлялся в отношении незрелых тимоцитов, маркируемых CD4CD8. $T\alpha 1$ стимулировал продукцию цАМФ и активированной протеинкиназы С, вероятно, вовлеченной в функционирование вторичного мессенджера (2, 3). $T\alpha 1$ подавлял и апоптоз, вызванный сывороткой мышей с опухолью. При этом, отмечалось ослабление экспрессии проапоптотических генов (*fas*, *bad* и *bax*) и усиление экспрессии антиапоптотического гена *bcl-2* (46). Так, при лечении ребенка с синдромом ДиДжорджи, характеризующимся гипоплазией тимуса, приводящей к Т-клеточному иммунодефициту, применение $T\alpha 1$ обеспечило заметное клиническое улучшение. Если до лечения у пациента отмечался усиленный апоптоз CD4 и CD8 лимфоцитов (увеличение

экспрессии генов *Fas* и *FasL*, уменьшение экспрессии гена *Bcl-2* и увеличение фрагментации ДНК), то после 3 месячного применения $T\alpha 1$ доля лимфоцитов, подвергшихся апоптозу снизилась, а Т-клеточный ответ на митоген и функция В-клеток, оцененная по формированию антителопродуцирующих клеток, восстановились (19).

Во-вторых, показано, что в культуре клеток *in vitro* $T\alpha 1$ повышает экспрессию антигенов I класса главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) (16). В то же время, механизм повышения экспрессии этих антигенов под действием $T\alpha 1$ отличается от таковых у альфа-ИФН (α -ИФН), который также обладает такой способностью. В случае $T\alpha 1$ повышение экспрессии этих антигенов обусловлено его усиливающим воздействием на активатор транскрипции NF κ B, что объясняет плейотропные эффекты $T\alpha 1$, включая стимуляцию продукции цитокинов Th1-типа ответа, угнетение апоптоза и подавление репродукции вирусов (22, 44). Поэтому, увеличение внутриклеточного уровня NF κ B следует рассматривать как одну из основ для реализации механизмов биологического действия $T\alpha 1$.

В-третьих, $T\alpha 1$ подавляет оксидативный стресс: обработка им клеток ведет к увеличению внутриклеточного уровня глутатиона в инфицированной вирусом клетке (40) и лимфоцитах, вступающих в апоптоз (3).

Однако, с точки зрения пригодности $T\alpha 1$ для лечебных целей важными из его биологических свойств являются антивирусная и антипролиферативная (противоопухолевая) активности.

Антивирусная активность $T\alpha 1$ документирована в различных клеточных системах *in vitro*. Так, воздействие $T\alpha 1$ на гепатоциты пекинских уток, инфицированных гепаднавирусом (биологически и таксономически близким к вирусу ГВ) вело к значительному подавлению репродукции вируса и снижало внутриклеточный синтез вирусспецифических белков (1). Действие $T\alpha 1$ на клетки периферической крови человека, инфицированные ВИЧ, также, приводило к ощущаемому подавлению репродукции вируса. Обработка $T\alpha 1$ *in vitro* клеток почки, инфицированных вирусом парагриппа (вирус Сендай) вызывала дозозависимое снижение репродукции вируса.

Антивирусная активность $T\alpha 1$ проявилась и в ряде экспериментов на животных и, в том числе, в опытах на сурках. На инфицированных гепаднавирусом сурках, считающихся наиболее адекватной моделью ГВ у человека, было показано, что введение $T\alpha 1$ у абсолютного большинства животных приводило к снижению уровня и даже исчезновению вирусной ДНК в крови животных (6, 44, 48), причем такое воздействие не отличалось от воздействия α -ИФН (40). Описано, что $T\alpha 1$ повысил выживаемость старых и иммунокомпromетированных мышей, инфицированных

вирусом гриппа (13) и простого герпеса (35).

Кроме того, в ряде экспериментальных исследований было показано, что введение $T\alpha 1$ обеспечивает терапевтический эффект и при лечении животных, инфицированных различными патогенными агентами. Так, он предотвратил гибель иммуносупрессированных 5-фторурацилом мышей, инфицированных такими биопатогенами, как *Listeria monocytogenes*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Serratia marcescens* (34). $T\alpha 1$ увеличил продолжительность выживания мышей, инфицированных *S.albicans* и предотвратил повышение восприимчивости к инфекции, обусловленной введением циклофосамида (33). В комбинации с флуконазолом он повысил выживаемость иммуносупрессированных морфием мышей, инфицированных *S.albicans*, хотя в отдельности эти препараты мало влияли на выживаемость (32).

Терапевтическая активность $T\alpha 1$ в комбинации с ИФН и амантадином была исследована на мышцах, инфицированных вирусом гриппа. Полученные результаты показали, что наиболее эффективной оказалась комбинация, включавшая все три агента. В этом случае, были отмечены максимальное увеличение выживаемости животных и снижение уровня виремии, а также наиболее демонстративный иммуностимулирующий эффект, в виде повышения цитотоксической активности NK-клеток и количества CD4 и CD8 Т-лимфоцитов (49).

Важно, что $T\alpha 1$ проявил и антиканцерогенные и даже противоопухолевые свойства. Так, под его влиянием тормозилась химическая индукция опухолей легких у мышей (32, 33, 34) и рака легкого у крыс (55). Противоопухолевые свойства $T\alpha 1$ зарегистрированы *in vitro*: он подавлял пролиферацию немелкоклеточного рака легкого человека, аденомы легкого мышей и рака молочной железы крыс (32, 35). Они отмечены у животных с рядом экспериментальных опухолей (опухоль Льюиса, Фрейнда, меланома, фибросаркома и др.) (14, 31, 42, 43, 50, 54).

Наличие у него иммунорегуляторных свойств, а также антивирусной и противоопухолевой активности вместе с практически полным отсутствием каких-либо побочных действий, присущих всем используемым в клинике модификаторам иммунного ответа (ИФН, интерлейкины, колониестимулирующие факторы), делало $T\alpha 1$ весьма привлекательным в качестве потенциального лечебного средства и побудило изучить возможности его применения в терапии вирусных инфекций и онкологических заболеваний.

Надо отметить, что в ходе изучения $T\alpha 1$ на клеточных системах не было отмечено какого-либо токсического воздействия на клетки, что, по-видимому, было связано с тем, что $T\alpha 1$ не является ксенобиотиком.

Токсикологические исследования, проведенные на животных моделях (мышь, крысы и игрунковые обезьяны) были предприняты для оценки токсичности однократного введения, мультидозной (2-х, 13-ти и 26-ти недельной) токсичности, иммунотоксичности, репродуктивной токсичности (наличие тератогенных и эмбриотоксических свойств) и генной токсичности (и в том числе, в системах *in vitro*). В режиме однократного подкожного введения были испытаны дозы до 20 мг/кг, что более, чем в 800 раз больше обычно используемой у человека (у человека доза 1,6 мг соответствует дозе, порядка, 25 мкг/кг). В режиме повторных введений на протяжении 26 недель испытывались дозы, более чем в 200 раз превышавшие суммарную (курсовую) дозу для человека. В этих исследованиях $T\alpha 1$ не проявил какую-либо токсичность в испытанных дозах, а максимально переносимая доза так и не была достигнута, как в случае однократного введения, так и при повторных введениях.

Клинические испытания $T\alpha 1$, начатые еще в 1979 г., были проведены на нескольких тысячах человек в ходе многих десятков наблюдений. Препарат вводился ежедневно в дозах от 0,6 до 9,6 мг/м² и дважды в неделю в дозах от 1 до 16 мг/м² в течение периода от 1 дня до 18 месяцев. В этих наблюдениях не было отмечено каких-либо неблагоприятных симптомов побочного действия. Более того он хорошо переносился даже ослабленными лицами, включая пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени, больных с хронической почечной недостаточностью, подвергавшихся гемодиализу и лиц с первичными и приобретенными иммунодефицитами.

Изучение фармакокинетики $T\alpha 1$ было осуществлено при его одно- и многократном введении взрослым здоровым лицам и онкологическим больным. При однократном подкожном введении $T\alpha 1$ в дозах 0,8 мг и 16 мг максимальные концентрации вещества в крови (38 и 291 нг/мл, соответственно) были отмечены через 1,6-2,8 часов. В дальнейшем его уровень в сыворотке быстро снижался и через 9-12 часов достигал значения, соответствующего его концентрации у здорового человека. При повторном (ежедневном, в течение 7 дней) введении $T\alpha 1$ после каждой инъекции отмечалась описанная выше динамика изменения его уровня в крови, однако, без каких-либо признаков кумуляции $T\alpha 1$ в крови (45). Уровень почечной экскреции $T\alpha 1$ достигал порядка 50-60% при однократном и 24% при повторных введениях. Период полувыведения $T\alpha 1$ относительно постоянен, составляя 1,5-2,5 часа и не зависит от дозы и режима введения вещества (48).

Результаты этих исследований полностью подтвердили безопасность и превосходную

переносимость $T\alpha 1$ человеком и не препятствовали его применению в клинической практике.

Терапевтические эффекты, которые $T\alpha 1$ проявляет при вирусных и некоторых онкологических заболеваниях, связаны с несколькими механизмами реализации многокомпонентной биологической активности этого агента.

Первый путь связан с иммуномодулирующей активностью, благодаря которой введение $T\alpha 1$ приводит к описанным выше эффектам, которые опосредованно влияют на инфекционный и опухолевый процессы.

С позиций опосредованного противовирусного действия $T\alpha 1$ важное значение приобретает способность $T\alpha 1$ стимулировать продукцию цитокинов Th1-типа (ИЛ-2, ИЛ-3 и гамма-ИФН) и подавлять продукцию цитокинов Th2-типа (ИЛ-4 и ИЛ-10) иммунного ответа. Как известно, Th1-тип иммунного ответа лежит в основе энергичной противовирусной реакции, как правило, способной обеспечить элиминацию вирусов и предотвращение хронизации инфекций в то время как развитие Th2-типа ответа, позволяет вирусам "уйти" от иммунологического надзора и чаще ассоциируется с развитием персистентных вирусных инфекций (27).

С этих же позиций важна способность $T\alpha 1$ стимулировать активность NK-клеток, поскольку известно, что при ряде инфекций и, в том числе, при ГВ и гепатите С (ГС) отмечается снижение цитотоксической активности этих клеток (7, 25, 29).

Интересны и результаты сравнения действия $T\alpha 1$ и альфа-ИФН. Мононуклеарные клетки крови пациентов с хроническим ГС под действием $T\alpha 1$, как и под действием α -ИФН, увеличивали продукцию ИЛ-2, причем, связанное с $T\alpha 1$ увеличение ИЛ-2 было сильнее, чем в случае применения ИФН. Воздействие же на эти клетки комбинации $T\alpha 1$ и α -ИФН приводило к суммации или даже потенцированию стимуляции синтеза ИЛ-2. В то же время, если $T\alpha 1$ снижал продукцию ИЛ-4 и ИЛ-10, то α -ИФН увеличивал продукцию этих цитокинов (1). Поэтому можно полагать, что комбинация $T\alpha 1$ с α -ИФН может быть особенно эффективной. В этом случае, противовирусный эффект достигается двумя способами: во-первых, за счет увеличения субпопуляции Т-клеток, обеспечивающих элиминацию вируса и, во-вторых, за счет блокирования развития, обусловленного интерфероном, Th2-типа иммунного ответа и, тем самым, снижения вероятности хронизации инфекции (13, 27).

Второй путь обусловлен наличием у $T\alpha 1$ прямой способности подавлять репродукцию вирусов и пролиферацию опухолевых клеток. касаясь механизмов, вероятно, лежащих в основе этих свойств $T\alpha 1$, надо отметить три из них.

Во-первых, $T\alpha 1$ оказывает ингибирующее

влияние на репродукцию вирусов (гепатна-вирусы, ВИЧ, парагрипп). И, хотя механизмы, обеспечивающие наличие у него противовирусной активности до конца не исследованы, известно, что она реализуется на посттранскрипционном этапе, что отличает его противовирусное действие от такового у α -ИФН и аналогов нуклеозидов (6, 40).

Во-вторых, вирусные инфекции и злокачественный рост сопровождается уменьшением экспрессии антигенов ГКГС класса I (22, 44). При этом иммунная система хуже распознает инфицированные и опухолевые клетки. И, поскольку $T\alpha 1$ усиливает экспрессию этих антигенов и повышает эффективность иммунологического распознавания и, соответственно, позитивно влияет на выполнение функционирования иммунологического надзора, можно полагать, что один из механизмов его антивирусной и противоопухолевой активности связан именно с этой способностью.

В-третьих, способность подавлять оксидативный стресс - важное прямое действие $T\alpha 1$, поскольку повышение уровня свободных радикалов и уменьшение внутриклеточной концентрации глутатиона характерно для ряда вирусных инфекций (как *in vitro*, так и *in vivo*) и опухолевого роста (5, 21). Восстановление уровня глутатиона и ослабление последствий оксидативного стресса приводит к значительному снижению репликации вирусов (38, 39) и обеспечивает клиническое улучшение (9, 37).

К этому надо добавить, что в наблюдениях, проведенных на клеточных системах было продемонстрировано, что многие биологические эффекты $T\alpha 1$ усиливаются в присутствии других цитокинов и других иммуномодуляторов. В частности, $T\alpha 1$ заметно потенцирует активирующее влияние ИНФ-гамма на активность NK-клеток мышей (19) и человека (как здоровых, так и ВИЧ-инфицированных) (16, 47). Он, также, потенцирует эффекты ИЛ-2 у нормальных (22) и иммунокомпрометированных мышей (22). В опытах на животных и в ходе клинического применения также было показано, что терапевтическая эффективность $T\alpha 1$ увеличивалась в случаях, когда он использовался вместе с другими цитокинами. Так, у иммуносупрессированных гидрокортизоном мышей, применение комбинации $T\alpha 1$ и интерлейкинов сильнее повышало ответ лимфоцитов *in vitro* на митогены, чем при использовании этих агентов в отдельности (15, 21).

Таким образом, из изложенного с достаточной очевидностью вытекает вывод о том, что $T\alpha 1$ представляет собой вещество, обладающее не только выраженной многокомпонентной иммуномодулирующей, но и противовирусной и противоопухолевой, активностями. При этом, его важнейшим, клинически значимым, преимущест-

вом перед другими препаратами подобного рода, является отсутствие у него каких-либо существенных побочных эффектов. Это резко контрастирует с выраженными побочными эффектами таких важных иммуномодуляторов, как ИФН и ИЛ-2, из-за которых последние применяются лишь при условии строгого исключения из числа потенциальных реципиентов лиц, имеющих противопоказания.

В настоящее время, $\alpha 1$ уже нашел применение в противовирусной терапии хронических ГВ и ГС и ВИЧ-инфекции, и как противоопухолевое средство при лечении гепатоцеллюлярного рака печени, немелкоклеточного рака легкого и меланомы. Кроме того, он применяется как агент, повышающий иммуногенность вакцин у иммунокомпрометированных лиц. И, если принять во внимание более, чем обнадеживающие результаты его применения в лечении вирусных инфекций и некоторых онкологических заболеваний, можно не сомневаться в том, что уже в обозримом будущем показания к его применению будут расширены.

ЛИТЕРАТУРА

1.Andreone P. et al. - Viral. Hepat., 2001, v.8, p.194; 2.Baumann C., Badamchian M. - Int. J. Immunopharmacol., 2000, v.22, p.1057; 3. Baumann C., Goldstein A. - Mech Age Develop., 1997, v.94, p.85; 4.Calvo J. et al. - Gen. Pharmacol., 1989, v.20, p.503; 5.Ciriolo M. et al. - J. Biol. Chem., 1997, v.272, p.2700; 6.Colledge D. et al. - Viral Hepatitis. Kona, Hawaii, 1997 p.40; 7.Dadasheva A. et al. - In: Immunology and liver. Basel, 1999, p.115; 8.D'Agostini C. et al. - Int. J. Immunopharmacol., 1996, v.18, p.95; 9.De Rosa S. et al. - Eur. J. Clin. Invest., 2000, v.30, p.915; 10.Di Francesco P. et al. - Med. Sci. Res., 1994, v.22, p.41; 11.Favalli C. et al. - Int. J. Immunopharmacol., 1989, v.11, p.443; 12.Favalli C. et al. - Cancer Immun. Immunother., 1985, v.20, p.189; 13.Foschi F. et al. - In: Interferons and Cytokines. N.Y., 2000, p.39; 14.Garaci E. et al. - J. Immunother., 1993, v.13, p.7; 15.Garaci E. et al. - Int. J. Clin.Lab. Res., 1994, v.24, p.23; 16. Giuliani C. et al. - Eur. J.Immunol., 2000, v.30, p.778; 17.Goldstein A. et al. - Proc. Natl. Acad. Sci.USA, 1977, v.74, p.725; 18.Grottesi A. et al. - Peptides, 1998, v.19, p.1731; 19.Gupta S. et al. - Allergy Clin. Immunol., 1997, v.99, p.3; 20.Hadden J. et al. - Int. J. Immunopharmacol., 1995, v.17, p.821; 21.Herzenberg L. et al. - Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, v.94, p.1967; 22.Hicklin D. et al. - Mol. Med. Today, 1999, v.5, p.178; 23.Hsia J. et al. - Immunopharmacology, 1989, v.17, p.167; 24.Jevremovic M. et al. - Arch. Oncol., 1997,

v.5, p.193; 25.Kawarabayash N. et al. - Hepatology, 2000, v.32, p.962; 26.Knutsen A. et al. - Int. J. Immunopharmacol., 1999, v.21, p.15; 27.Koziel M. - Semin Liver Dis., 1999, v.19, p.157; 28. Leichtling K., Serrate S. - Int.J.Immunopharmacol., 1990, v.12, p.19; 29.Mamedov M. et al. - In: Adv. technology for clin. lab. and biotechnology. Milan, 1995, p.123; 30.Mastino A. et al. - Cell Immunol., 1991, v.133, p.196; 31.Mastino A. et al. - Cancer Res., 1992, v.50, p.493; 32.Moody T., Goldstein A. - FASEB J., 1998, v.12, p.457; 33.Moody T. - Cancer Res., 1993, v.53, p.5214; 34. Moody T. et al. - Cancer Lett., 2000, v.155, p.121; 35.Moody T. et al. - Cancer Res., 2001, v.61, p.2234; 36.Mutchnick M. et al. - Hepatology, 1991, v.14, p.409; 37.Neri S. et al. - Panminerva Med., 2000, v.42, p.187; 38.Palamara A. et al. - Antiviral Res., 1995, v.27, p.237; 39.Palamara A. et al. - AIDS Res. Hum. Retroviruses, 1996, v.12, p.1537; 40.Palamara A. et al. - In: Abstr.6th Int. Expert Forum Immunother. and Gene Therapy, Florence, 1998, p.10; 41.Pavlov N. et al. - FEB5 Lett., 1995, v.366, p.43; 42.Pica F. et al. - Anticancer Res., 1998, v.18, p.3571; 43.Rasi G. et al. - Int. J. Cancer, 1994, v.57, p.701; 44.Rinaldo C. - Amer. J. Pathol., 1994, v.144, p.637; 45.Rost K. et al. - Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 1999, v.37, p.51; 46.Roy R. et al. - Int. J. Immunopharmacol., 2000, v.22, p.309; 47.Salvati F. et al. - Anticancer Res., 1996, v.16, p.1001; 48.Schulof R. et al. - In: Thymic Hormones and Lymphokines. Ed.A.Goldstein NY: Plenum Press, 1984, p.601; 49.Serrate S. et al. - J.Immunol., 1987, v.139, p.2338; 50.Silecchia G. et al. - Cancer Immunol. Immunother., 1999, v.48, p.172; 51.Svedersky L. et al. - Eur. J. Immunol., 1982, v.12, p.244; 52.Sztejn M., Goldstein A. - Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1986, v.83, p.6107; 53.Sztejn M., Serrate S. - Int. J. Immunopharmacol., 1989, v.11, p.789; 54.Tomazic V. et al. - Clin. Expl. Metastasis, 1988, v.6, p.17; 55.Umeda Y. et al. - Cancer Immunol. Immunother., 1983, v.15, p.78; 56.Wara D., Goldstein A. - New Engl. J. Med., 1975, v.292, p.70; 57.Weller F. et al. - Thymus, 1992, v.19, p.45.

SUMMARY

Biology and immunopharmacology of thymosin-alpha 1

R.Krebs

The review devoted biological and pharmacologic properties of tymsosin-alpha 1 - natural thymic peptide with iimmunomodulatory, antiviral and anti-tumour activities used in clinic practice for treatment of several diseases, including primary immunodeficiencies, acquired immune deficiency syndrome, chronic viral hepatitis B and C, some malignancies and for increasing immunogenity of vaccination at persons with depressed immune response.

Поступила 19.11.2002

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Перспективы изучения асимметрии

дерматоглифов.

Сообщение 1: Система пальцевых дерматоглифов как модель структурной организации полушарий мозга

У. Ф. Гашимова

Западный Университет,
г. Баку, Азербайджанская Республика

ВВЕДЕНИЕ. Дерматоглифический анализ один из наиболее часто используемых методов в биологии и медицине. Введенный в практику медико-биологических исследований в конце 60-х годов прошлого века, к настоящему времени он превратился в один из признанных диагностических методов, который успешно используется наряду с клиническими, лабораторными и т.д. методами для раннего выявления заболеваний и аномалий развития. Метод основан на анализе системы дифференцирующих признаков-маркеров, отражающих мельчайшие особенности рисунка кожи рук и подошв (7). Дерматоглифический метод обладает рядом преимуществ, наиболее значительными среди которых являются следующие:

- большинство дерматоглифических признаков в значительной степени генетически детерминированы;

- в отличие от других морфологических характеристик человека дерматоглифические признаки не подвержены средовым и возрастным изменениям;

- дерматоглифические признаки отличаются очень большой индивидуальной вариабельностью, при этом, возможна их классификация.

Кроме того, дерматоглифический метод является неинвазивным и технически легко осуществляется.

Сегодня анализ дерматоглифических признаков стал своего рода традицией при разработке различных медико-биологических проблем. Однако, следует отметить, что наиболее часто используемая или "стандартная" программа дерматоглифических исследований практически оставляет вне поля зрения такое важное свойство этой системы, как билатеральную представленность. Обзор специальной литературы за последние 10 лет показывает, что иссле-

дования, посвященные изучению асимметрии дерматоглифов, составляют ничтожную часть дерматоглифических исследований, (особенно в постсоветском научном пространстве) и имеют весьма узкое приложение, будучи выполнены на больных с тяжелыми наследственными заболеваниями, например, синдромом Дауна или у детей с отставанием в физическом развитии (13, 15, 30, 26, 23). Вместе с тем, феномен билатеральной асимметрии несет в себе большой информационный потенциал и его изучение на основе билатерально представленных функций и признаков, в том числе, дерматоглифических признаков, представляется исключительно перспективным.

Проблема билатеральной асимметрии является основным фокусом научного интереса автора в течение последних 10 лет. Результаты этих исследований частично опубликованы в различных изданиях (2, 14, 19, 20). Настоящее сообщение обобщает результаты сравнительного изучения билатеральной дерматоглифической асимметрии у людей с различным типом доминирования руки. Это исследование было предпринято для проверки гипотезы о том, что система пальцевых дерматоглифов может быть принята как модель структурной организации мозга. Подтверждение этой гипотезы представляет большую теоретическую и практическую значимость, позволяя получить информацию о структурной организации мозга человека, которую на сегодня невозможно получить с помощью традиционных методов морфологического исследования интактного мозга.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АСИММЕТРИЯ ПОЛУШАРИЙ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА: БАЗОВАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРОБЛЕМЕ. Проблема функциональной межполушарной асимметрии (ФМА) мозга человека - одна из наиболее актуальных в современном ес-

тествознании. Представления о ней возникли на основе многочисленных клинических наблюдений неравнозначности двигательных и речевых нарушений при очаговых поражениях правого или левого полушария мозга человека и сформировались первоначально как концепция абсолютной доминантности левого полушария (у правшей) в обеспечении речи и связанных с ней высших психических функций. Однако дальнейшее исследование этого феномена и, прежде всего, накопления фактического материала относительно участия правого полушария в речевой деятельности, а левого - в невербальных перцептивных формах мозговых процессов, показали уязвимость концепции, отводящей правому полушарию второстепенную подчиненную роль. В настоящее время проблема ФМА подавляющим большинством исследователей понимается как проблема специфичности участия, которое каждое полушарие принимает в осуществлении того или иного вида мозговой деятельности (4).

Проблема ФМА интенсивно разрабатывается специалистами разных профилей - нейрофизиологами, генетиками, психиатрами, лингвистами, философами. К настоящему времени накопилась обширная литература по работам, выполненным в ее различных аспектах. Однако, на сегодняшний день многие вопросы, связанные с природой и происхождением феномена ФМА, роль генетических, социокультурных факторов, определяющих его возникновение и развитие, остаются открытыми.

В контексте настоящего исследования интерес вызывает один из наиболее спорных вопросов в проблеме межполушарной асимметрии, а именно, вопрос о морфологических основах функциональной неравнозначности полушарий. Дискуссионность заключается в данном случае не в том, существует или нет анатомическая асимметрия между полушариями. Различия между левой и правой половинами мозга как в отношении макроструктуры мозговой коры, так и в отношении архитектоники корковых полей достаточно хорошо известны и подробно описаны в литературе (1, 12, 21, 22). Мнения исследователей расходятся по вопросу о том, связаны ли эти различия с феноменом функциональной асимметрии мозга вообще, а если да, то какой характер носит эта связь. Можно ли считать морфологическую асимметрию мозга структурной основой функциональной асимметрии, или наоборот, последняя определяет развитие анатомических различий между полушариями? Обнаруженная в ряде исследований анатомическая асимметрия мозга уже у 30-недельного плода, аналогичная описанной у взрослого человека, свидетельствует скорее о том, что морфологическая асимметрия не является следствием функциональных эффектов, а возможно, пред-

ставляет собой преопределяющий фактор (22). Тем не менее, вопрос о функциональном значении этих асимметрий остается открытым. Разработка этого аспекта требует сопоставления данных по анатомической асимметрии мозга с показателями функциональной асимметрии полушарий у одних и тех же лиц. Но, как известно, современная наука не располагает достаточно адекватными методами для морфологического исследования интактного мозга. Имеющиеся в ее распоряжении методы компьютерной томографии и церебральной ангиографии возможны только на больных строго по клиническим показаниям. И хотя значение информации, которую представляют данные этих исследований о структурной организации мозга, трудно переоценить, все же по вполне понятным причинам применение этих методик весьма ограничено. Кроме того, вопрос о правомерности экстраполяции данных, полученных на клиническом материале, на мозг в норме также может вызвать определенные возражения. Следовательно, перед исследователями встает задача поиска косвенным путем моделей для изучения морфологии живого мозга. В этом смысле большой интерес представляет возможность использования системы пальцевых и ладонных дерматоглифов как модели структурной организации полушарий мозга. Впервые эта мысль прозвучала в работе А.М. Полюхова в 1986 году (11). Выбор данной модели обусловлен прежде всего тем, что происхождение кожных узоров связано с развитием эктодермального зародышевого листка, из которого развивается и мозг; при этом развитие папиллярных линий, образующих определенный тип узора, зависит от разветвления кожных нервов и кровеносных сосудов (7, 9). Не случайно, что между моторными функциями мозга и пальцевыми дерматоглифами выявлена фенотипическая и генетическая корреляция (Полюхов, 1986). Эти соображения, взятые с учетом того, что дерматоглифические признаки представляют маркерную генетическую систему, не меняющую своего фенотипа на протяжении всего онтогенеза, и легко доступную для количественного анализа, определяют перспективы использования данной модели при разработке различных вопросов, связанных с исследованием структурной организации интактного мозга.

В настоящей работе дерматоглифическая модель использована для исследования связи функциональной межполушарной асимметрии с анатомической асимметрией мозга. С этой целью изучены и сопоставлены показатели билатеральной асимметрии дерматоглифов пальцев рук в группах испытуемых, различающихся по доминированию активности полушарий при организации моторной ("ведущая" рука) и сенсорной ("ведущий глаз") функций.

Таблица 1. Асимметрия по типу папиллярного узора (% несовпадения)

Группы	Узорная пальцевая асимметрия							
	Гомологичные лучи					Поле		Средний %
	I	II	III	IV	V			
Праворукие с правым ведущим глазом	35,90±7,7*	43,59±8,0	28,21±7,2	20,51±6,5	10,26±4,9	85,90±7,7*	15,51±5,8	25,71±7,09
Неправорукие с левым ведущим глазом	0,00±0,0	27,27±13,4	9,09±8,7	9,09±8,7	9,09±8,7	12,12±11,6	9,09±8,7	10,60±9,73
Праворукие с левым ведущим глазом	33,33±3,6*	33,33±13,6	27,27±12,5	9,09±8,0	16,60±10,8	31,31±14,4	12,55±9,5	21,93±12,47
Неправорукие с правым ведущим глазом	5,00±4,9	15,00±8,0	20,00±9,0	15,00±8,0	0,00±0,0	13,33±9,0	7,50±5,5	10,42±7,01

* p < 0,05

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование велось в этнически однородной выборке практически здоровых лиц мужского пола в возрасте 20-25 лет. Выборку составили 31 неправоруких и 51 праворуких испытуемых. Ведущая рука определялась на основании вопросника, включающего 12 вопросов о полном или преимущественном предпочтении руки во время таких действий, как письмо, рисование, игра в мяч, теннис, раздача карт, заколачивание гвоздя и т.д. Ответы оценивались в баллах: от 2 - при полном предпочтении правой руки до -2 - при полном предпочтении левой руки. Для количественной оценки асимметрии рук баллы по 12 вопросам суммировались. Как праворукость расценивалась сумма баллов больше 8, как леворукость - меньше -3; сумма баллов от 8 до -8 принималась как амбидекстрия. В работе леворукие и амбидекстры объединены в одну группу как неправорукие. Определение ведущего глаза проводилось с помощью модифицированного теста Розенбаха (4). У всех испытуемых собирался анамнез для выявления семейной неправорукости.

Морфологическая асимметрия исследовалась на отпечатках обеих рук, полученных с помощью типографской краски по общепринятой методике (7, 8). Определялись тип узора и число дельт на дистальных фалангах пальцев, гребневый счет на 1 пальце. Как показали исследования разных авторов, эти признаки коррелируют с фактором функциональной разнокачественности рук (6, 5, 9, 11). Интерпретация узоров велась по методу, описанному Камминсом и Мидло (17). Подсчет гребневого счета проводился, используя большой гребневой счет для завитковых узоров (6). Анализ и межгрупповые сопоставления проводились по частоте разнотипных узоров на гомологичных пальцах правой и левой рук, среднему значению абсолютных величин бимануальной разницы суммарного числа дельт на функционально активных (поле R, I-III пальцы) и функционально пассивных (поле U, IV-V пальцы) пальцах рук (9), среднему значению бимануальной асимметрии величины гребневого счета на 1 пальце. При межгрупповых сопоставлениях использован критерий Стьюдента (10).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. По распределению доминирования активности по полушариям при организации моторной и сенсорной функции исследованный материал разделился следующим образом:

- праворукие с правым ведущим глазом (группа 1, N=39 чел);
- неправорукие с левым ведущим глазом (группа 2, N=11 чел);
- праворукие с левым ведущим глазом (группа 3, N=12 чел);
- неправорукие с правым ведущим глазом (группа 4, N=20 чел).

Как было отмечено выше, за показатель пальцевой узорной асимметрии в выделенных группах был принят процент несовпадения папиллярного рисунка на гомологичных пальцах. Он был вычислен отдельно для всех пяти пальцев (суммарно), для функционально активного поля (поле R) и функционально пассивного поля (поле U) кисти, а также для каждой пары гомологичных пальцев.

Данные по показателям узорной асимметрии в выделенных группах приведены в Табл. 1. Как видно из таблицы, по уровню узорной дифференцированности гомологичных пальцев имеется статистически достоверное различие (p<0,05) между группами 1 и 3 с одной стороны и группами 2 и 4, с другой. При этом группы 1 и 3, включающие праворуких, обнаруживают наибольшие показатели общей узорной асимметрии, в то время как группы 2 и 4, включающие неправоруких, характеризуются наименьшими величинами соответствующих показателей. Важным моментом является то, что степень выраженности межгрупповых различий неодинакова на различных пальцах. Наблюдается четкая тенденция уменьшения межгрупповых различий по радиально-ульнарному градиенту в сторону пятого пальца. Так, наиболее выражены различия меж-

Таблица 2. Средняя величина бимануальной разницы суммарного числа дельт на функционально разнокачественных полях кисти

Группы	Поле R	Поле U
Праворукие с правым ведущим глазом	0,89±0,05	0,31±0,07
Неправорукие с левым ведущим глазом	0,18±0,12	0,18±0,12
Праворукие с левым ведущим глазом	0,75±0,13	0,33±0,14
Неправорукие с правым ведущим глазом	0,45±0,11	0,15±0,08

Таблица 3. Бимануальная асимметрия величины гребневого счета на I пальце

Группы	Среднее число (%)
Праворукие с правым ведущим глазом	3,33±0,75
Неправорукие с левым ведущим глазом	2,30±0,45
Праворукие с левым ведущим глазом	2,50±0,43
Неправорукие с правым ведущим глазом	2,65±0,10

ду праворукими и неправорукими на I пальце, наименьшая - на V пальце. Интересную картину выявляет анализ распределения общего процента асимметрии для функционально активного поля (поле R) и функционально пассивного поля (поле U) кисти. Оказывается, что отмечаемые различия между группами связаны исключительно с функционально активным полем, охватывающим I-III пальцы, хотя общая тенденция большей симметричности для неправоруких сохраняется и на ульнарной стороне.

Межгрупповое сопоставление показателей узорной асимметрии в целом свидетельствует о том, что наибольшие различия обнаруживают между собой группы 1 и 2, т.е. унилатеральные группы.

Распределение показателя асимметрии по числу дельт на подушечках пальцев полностью повторяет описанную выше картину, что следовало бы ожидать, т.к. эти два признака взаимно связаны и количество дельт на подушечках пальцев является одним из основных условий для формирования того или иного типа узора (Табл. 2).

Тем больший интерес, исходя из особенностей морфогенеза, вызывает распределение показателей асимметрии по гребневому счету на I пальце (Табл. 3). Как свидетельствуют полученные данные, межгрупповая разница в этих показателях незначительна и не достигает нигде статистически значимых порогов. При этом, однако, наибольшую степень асимметрии обнаруживает группа 1, наименьшую - группа 2. Можно сказать, что общая закономерность распределения показателей, которая была отмечена для двух других анализируемых признаков, в отношении гребневого счета если и прослеживается, то скорее в виде слабо выраженной тенденции.

Что же касается частоты наличия семейного фона, то он присутствует у представителей группы 2 достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в остальных трех выделенных группах (Табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что существует статистически достоверная разница в уровне асимметрии пальцевых узоров между группами праворуких и неправоруких независимо от характера сенсорной асимметрии. Праворукие оказы-

ваются более асимметричными по сравнению с неправорукими, причем разница в уровне дерматоглифической асимметрии особенно выражена для функционально активного поля кисти. Если учесть, что право- и левору-

кость являются следствием функциональной межполушарной асимметрии, полученные данные указывают на статистически достоверную разницу в уровне дерматоглифической асимметрии между группами с различным типом функциональной межполушарной асимметрии.

Проанализируем эти данные в контексте гипотезы о системе пальцевых дерматоглифов как модели структурной организации мозга. В таком случае экстраполяция данных с дерматоглифической модели свидетельствует о наличии связи функциональной асимметрии мозга с анатомической асимметрией полушарий. Кроме того, наши данные о большей выраженности пальцевой узорной асимметрии у праворуких полностью совпадают с имеющимися в литературе единичными сведениями о различиях в анатомической организации мозга у праворуких и неправоруких (18), что следует принять как еще одно свидетельство правомочности предложенной модели. Полученные данные хорошо согласуются также с положением о большей симметричности представительства функции у неправоруких, что отмечалось разными авторами (3, 4, 12, 27, 16, 28). Складывается впечатление, что существует общая закономерность, различающая мозг праворуких и неправоруких, которая выражается в относительно большей асимметричности первых как в отношении структурной организации полушарий, так и в отношении их функционирования. Другими словами, анатомически более асимметрично организованный мозг праворуких и в функциональном отношении проявляет более выраженную асимметрию. Логично допустить в таком случае наличие общего фактора, определяющего уровень морфо-функциональной асимметрии мозга. Проведенное исследование недостаточно для каких-либо предположений относительно природы и механизма действия такого фактора.

Специального внимания заслуживает вопрос о "рукости" как основного условия, опреде-

Таблица 4. Частота встречаемости семейной неправорукости в исследованных группах

Группы	Частота семейной неправорукости (%)
Праворукие с правым ведущим глазом	23,00±6,37
Неправорукие с левым ведущим глазом	72,73±14,11*
Праворукие с левым ведущим глазом	16,66±11,20
Неправорукие с правым ведущим глазом	15,00±8,20

* $p < 0,05$

ляющего уровень билатеральной асимметрии дерматоглифов, в то время как сенсорная асимметрия, не имея самостоятельного значения, может в целом усилить или ослабить степень ее выраженности. При этом показательно, что все отмечаемые между группами различия в уровне анатомической асимметрии связаны с функционально активными пальцами радиального комплекса. Более всего эти различия выражены на большом пальце, который как известно, играет исключительную роль в функциях кисти. О значении фактора функциональной значимости отдельных участков кисти как поляризирующего группы праворуких и леворуких условия свидетельствуют и данные наших предыдущих работ об отсутствии каких-либо различий между этими группами в отношении кожных узоров на ладонных полях (5).

Исследования ряда расовых и этнических групп показали, что повышение степени билатеральной узорной асимметрии в радиальном комплексе представляет собой общую закономерность, характеризующую кисть современного человека (8, 9). Существует точка зрения, рассматривающая это как особенность, развившуюся в группе гоминид вследствие дополнительной информации, которую получают функционально активные пальцы в ходе морфогенеза, что, в свою очередь, связывается с функциональной разнокачественностью рук (9). Наше исследование подтверждает это предположение, показав привязанность уровня билатеральной вариативности пальцевых дерматоглифов в радиальном комплексе к фактору "рукости". Более того, полученные результаты позволяют также уточнить его, поскольку оказывается, что возрастание уровня билатеральной асимметрии пальцевых узоров функционально активных пальцев есть черта, характеризующая кисть праворукого человека, и эта характеристика может быть отнесена к популяциям современного человека в целом с известной долей условности.

Эти данные представляют интерес при разработке вопросов, касающихся природы и происхождения феномена праворукости и сложным образом связанной с ним левополушарной латерализации речевых функций. Во всяком случае, они хорошо вписываются в представления о том, что тонкие движения пальцев сыграли особую роль в этом процессе (12, 24, 25, 29).

В заключение следует отметить, что проведенное исследование подтверждает предположение о возможности использования системы пальцевых дерматоглифов в качестве модели структурной организации мозга. Как свидетельствует исследованный материал, применение этой модели предоставляет в распоряжение исследователей информацию, которую невозмож-

но получить с помощью традиционных методов морфологического исследования мозга, что определяет перспективы дальнейших работ в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адрианов О.С. Проблема структурной организации правого и левого полушарий мозга. - В кн.: Нейропсихологический анализ межполушарной асимметрии мозга. М.: Наука, 1986, с.9-14;
2. Алекперов У.К., Гашимова У.Ф. Антимутагенная модификация аберраций хромосом и флюктуирующей асимметрии. - Докл. Росс. АН, 1992, т.365, №3, с.602-605; 3. Айрапетянц В.А. Электрофизиологическая характеристика феномена леворукости у детей. - В кн.: Современные проблемы нейробиологии. Тбилиси, 1986, с.14;
4. Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Функциональные асимметрии человека. М.: Медицина, 1981, с.287; 5. Гашимова У.Ф. Об использовании дерматоглифической модели в исследованиях функциональной асимметрии мозга человека. - В кн.: Мат-лы конференции по нейрокибернетике. Ростов-на-Дону, 1992; 6. Гашимова У.Ф., Кулиева С.Г. О дерматоглифике лиц с различным профилем функциональной асимметрии мозга. - В кн.: Мат-лы Всесоюз. конференции по проблемам нейрокибернетике. Ростов-на-Дону, 1989, с.89; 7. Гладкова Т.Д. Кожные узоры кисти и стопы обезьян и человека. М.: Наука, 1966, с.210; 8. Гладкова Т.Д. Дерматоглифический метод в антропологии, антропogenетике, медицине и криминалистике. М., 1989. Депонир. ВИНТИ. №6718-В.89, с.66;
9. Гусева И.С., Антонюк С.А. Симметрия в строении кожного рельефа конечных фаланг пальцев руки человека и ее генетическая основа. - Вопр. антропол., 1969, №31, с.33-41; 10. Лакин Г.Ф. Биометрия. М., 1990; 11. Полохов А.М. Межполушарная асимметрия мозга при строении. Автореф. докт. дисс., Киев, 1986; 12. Спрингер С., Дейч Г. Левый мозг, правый мозг. М.: Мир, 1983, с.256;
13. Мглинец В.А., Иванов В.И. Билатеральная асимметрия дерматоглифов при синдроме Дауна. - Онтогенез, 1993, т.24, №3, с.98-102; 14. Alekperov U., Gashimova U. Fluctuating dermatoglyphical asymmetry in human population exposed to anthropogenic contamination. - J. Biology, 1997, N4, p.391-396; 15. Balgir R. Dermatoglyphics in cleft lip and cleft palate anomalies. - Indian Pediatr., 1993, v.30, p.341-346; 16. Carmon A. Spatial and temporal factors in visual perception of patients with unilateral cerebral lesions. - In: Asymmetrical Functions of the Brain. Cambridge, 1978, p.87-98; 17. Cummins H., Midlo C. Finger prints, palms and soles. - In: An Introduction to dermatoglyphics. Philadelphia, 1961; 18. Galaburda A., LeMay M., Kemper T. et al. Right-left asymmetry in the brain. - Science, 1978, v.199, p.852-856; 19. Gashimova U., Alekperov U., Mirzazadeh G. Ontogenetic pattern of spontaneous and chemically induced levels of fluctuating asymmetry in plants. - Drug Metabolism Rev., 2002, v.34, p.94; 20. Gashimova U., Alekperov U., Mamedova K. Fluctuating asymmetry in offspring of families with chronic alcoholism. - Drug Metabolism Rev., 2001, v.33, p.227; 21. Gassaniga M., Le Doux J. The integrated mind. N.Y., 1978; 22. Geschwind N., Levitsky W. Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. - Science, 1978, v.161, p.186-187; 23. Goldberg C., Fogarty E., Moore O., Dowling F. Fluctuating asymmetry and vertebral malformation. A study of palmar dermatoglyphics in congenital spina deformities. - Spine, 1997, v.22, p.775-779; 24. Habib M., Galaburda A. Biological determinants of cerebral dominance. - Rev. Neurol. (Paris), 1986, v.142, p.869-894; 25. Kumura D. Motor functions of the left hemisphere. - Brain, 1974, v.97, p.337-350; 26. Mulgler C., Ludman M. A case report of fluctuating dermatoglyphic asymmetry as a risk marker for development delay. - Amer. J. Med. Gen., 1996, v.66, p.11-14; 27. Satz P., Achenbach K., Pattershall E et al. Order of report, ear asymmetry and handedness in dichotic listening. - Cortex, 1965, v.1, p.377-396; 28. Subirana A. The prognosis in aphasia in relation to cerebral dominance and handedness. - Brain, 1978, v.81, p.415-425; 29. Varney N., Vilensky J. Neuropsychological implications for preadaptation and language evolution. - J. Human Evolution, 1980, v.9, p.223-226; 30. Wilber E., Newell-Morris L., Streissguth A. Dermatoglyphical asymmetry in fetal alcohol syndrome. - Biol. Neonate, 1993, v.64, p.1-6.

SUMMARY

Prospects of study of dermatoglyphical asymmetry. Communication 1: System of finger dermatoglyphes as model of hemisphere structural organization
U. Gashimova

Dermatoglyphical analysis is known as a useful diagnostic and research tool providing important insights into etiology and pathogenesis of many clinical disorders. Since 1950s intense studies have been carried out exploring dermatoglyphical characteristics in various medical disorders and congenital malformations and by now available dermatoglyphical literature contains a plenty of data

from researches performed in different aspects. It should be noted however that the routine program of dermatoglyphical studies practically does not involve bilateral dermatoglyphical asymmetry. The latter possesses considerable information potential for insights into a number of biological and medical problems. The present work is an attempt to explore the prospects of studying the asymmetry of finger dermatoglyphics. It summarizes finding from study examining the levels of asymmetry of finger dermatoglyphics in groups of volunteers with different type of handedness.

Поступила 05.03.2003

Показатели метаболического гомеостаза у онкологических больных с субклиническими нарушениями функции печени

С. Р. Гиясбейли

Онкологический научный центр,
 г. Баку, Азербайджанская Республика

Печень принимает непосредственное участие в обмене белков, жиров, углеводов, пигментов, ферментов, витаминов, гормонов, секреции желчи и др. (12). Выполняя функции "метаболического мозга", она адаптирует течение обменных процессов к ситуационным особенностям внешней среды и, тем самым, обеспечивает организму оптимальный режим метаболизма в изменившихся условиях существования (1). Поэтому ее патология закономерно влечет за собой дезинтеграцию звеньев жизнедеятельности организма и снижение его адаптационного потенциала.

Учитывая, что у абсолютного большинства онкологических больных отмечаются многочисленные и, как правило, тесно сопряженные и соподчиненные между собой, сдвиги в метаболическом гомеостазе, обусловленном системным (а иногда и локальным) действием злокачественной опухоли на организм (10), мы полагаем, что в условиях наличия у них, даже субклинической гепатоцеллюлярной дисфункции, отмечаемые у них метаболические нарушения могут быть более глубокими и более выраженными.

Если же принять во внимание широкое распространение у этого контингента больных субклинических нарушений функции печени (3, 5) и, особенно, у больных с распространенными формами злокачественных опухолей (4), сле-

дующая логике надо полагать, что частота и выраженность сдвигов в метаболическом гомеостазе в этих случаях должны быть еще более высокими. Однако, в доступной нам литературе нам не удалось найти публикаций, раскрывающих особенности метаболических расстройств у больных распространенными формами онкологических заболеваний. Между тем, такая информация позволила бы оптимизировать подходы к проведению поддерживающей терапии пациентов с субклиническими дисфункциями печени (11) и улучшить переносимость лекарственного лечения этого контингента больных (6).

Исходя из этого, мы поставили перед собой цель оценить частоту обнаружения и характер изменений ряда показателей метаболического гомеостаза у больных распространенными формами злокачественных опухолей, имевших и не имевших биохимические признаки субклинически протекающих нарушений функции печени (НФП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В основу исследования легли результаты лабораторного обследования 120 больных раком молочной железы (РМЖ) III и IV стадий, 100 больных раком легкого (РЛ) III и IV стадий и 70 больных раком желудка (РЖ) IV клинической стадии, отобранных из числа больных, находившихся в отделении химиотерапии ОНЦ Минздрава Азербайджанской Республики и обследованных до начала консервативного лечения.

Таблица. Частота изменений некоторых биохимических показателей крови у больных распространенными формами РМЖ, РЛ и РЖ, имевших и не имевших биохимических признаков НФП

Изменение биохимического показателя	С признаками НФП			Без признаков НФП		
	РМЖ n=60	РЛ n=50	РЖ N=35	РМЖ n=60	РЛ n=50	РЖ n=35
Повышение активности ЩФ	90,0%	92,0%	94,3%	6,6%	4,0%	11,4%
Повышение активности ЛДГ	81,7%	94,0%	91,4%	23,3%	22,0%	25,7%
Снижение уровня АЛ	26,7%	32,0%	60,0%	20,0%	24,0%	31,4%
Повышение уровня ГЛ	48,3%	56,0%	48,6%	38,3%	42,0%	34,3%
Снижение уровня ФГ	11,7%	14,0%	20,0%	5,0%	6,0%	11,4%
Снижение ПИ	23,3%	30,0%	42,9%	13,3%	14,0%	22,9%
Снижение уровня ГН	61,7%	56,0%	71,4%	43,3%	38,0%	42,9%
Повышение активности СОД	13,3%	12,0%	8,6%	25,0%	24,0%	17,1%
Повышение активности ГПО	10,0%	6,0%	8,6%	33,3%	30,0%	22,9%
Повышение активности ГР	10,0%	10,0%	2,9%	18,3%	18,0%	11,4%

В исследование были включены только те больные, у которых на момент исследования крови не было отмечено вторичного (метастатического) поражения печени, каких-либо клинических проявлений патологии печени (желтуха и др.) и данных о наличии существенных изменений в ультрасонографической картине этого органа.

Каждая нозологическая группа больных была сформирована таким образом, чтобы половина из обследованных больных имела биохимические признаки субклинического НФП, а вторая половина имела бы нормальные биохимические показатели (4). Это позволяло сравнить соответствующие показатели между указанными подгруппами пациентов.

Биохимическими признаками НФП считали повышение в сыворотке крови активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и гамма-глутамилтранспептидазы более, чем на 30% от верхней границы нормы и результат тимоловой пробы более 5 ед.ШН. В наблюдение были включены только те пациенты с повышенной активностью АлАТ, у которых коэффициент де Ритиса (отношение активности аспартат-аминотрансферазы к активности АлАТ) не превышал 1,3: это позволяла полагать, что гипераминотрансфераземия имела печеночное происхождение (2).

При этом, при сравнении во внимание принимали: активность в сыворотке крови щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), уровень в сыворотке крови альбуминов (АЛ), глобулинов (ГЛ) и фибриногена (ФГ), величину протромбинового индекса (ПИ) по Квику, а также концентрацию в крови восстановленного глутатиона (ГН) и активность супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР).

Повышенной активностью ЩФ считали ее величину, более 300 МЕ, а активность ЛДГ - более 210 МЕ. Сниженными считали: уровень АЛ - ниже 45% от общего белка плазмы, уровень ФГ - ниже 1,8 г/л и ПИ - ниже 75%. Повышенным считали уровень ГЛ ниже 45% от общего белка плазмы. Сниженным считали уровень ГН в крови ниже 5 мМ/л. Повышенными считали активность: СОД - выше 1,0 усл ед/мг гемоглобина, ГПО - выше 125 мМ/ГН/Нб), а ГР - выше 62 мМ/ГН/Нб (9).

При анализе полученных результатов мы при-

няли во внимание не сами абсолютные цифровые показатели определенных нами параметров, а частоту обнаружения их отклонения от нормальных величин у больных с биохимическими признаками НФП и у больных, не имеющих этих признаков. Такой подход позволял легко и более наглядно осуществить сравнение между соответствующими показателями в подгруппах больных, имевших и не имевших признаков НФП.

Сравнение результатов анализа осуществляли традиционным методом вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты проведенного нами сравнения представлены в таблице.

Судя по цифровым показателям, у больных, имеющих биохимические признаки НФП и не имеющих таковых, видны отчетливые различия в частоте выявления отклонений целого ряда показателей метаболического гомеостаза.

Вне зависимости от нозологической группы, во всех случаях у больных с исходными изменениями индикаторных признаков НФП, имело место достоверное повышение активности ЩФ. В общей группе 145 онкологических больных с признаками НФП, активность ЩФ была повышенной в 91,7±2,3% случаев, а у больных без признаков НФП - в 6,9±2,1% (p<0,0001). По всей вероятности, повышение активности ЩФ было непосредственно связано с наличием НФП и свидетельствовало о развитии внутриспеченочного холестаза и наличии у больных мезенхимально-воспалительного синдрома.

Повышение активности ЛДГ в общей группе больных с признаками НФП было отмечено в 92,4±2,2%, а в группе больных, не имевших НФП - в 23,4±3,5% (p<0,0001). Учитывая, что общая активность ЛДГ (без отдельного определения активности ее изоферментов) в сыворотке крови является относительно неспецифическим показателем (9), мы полагали, что в данном случае, более частое повышение ее активности, по-видимому, также указывало на цитолиз гепатоцитов.

Судя по результатам проведенного нами сравнения во всех трех группах, у больных с признаками НФП снижение концентрации в сыворотке крови альбумина отмечалось чаще и, особенно, у больных РЖ - в этом случае частота отличалась почти в 2 раза. Так, в общей группе у больных с признаками НФП уровень АЛ оказался пониженным в $36,6 \pm 4,0\%$, а у больных без признаков НФП - в $24,1 \pm 3,6\%$ случаев ($p < 0,05$). Это явление, на наш взгляд, отражало более частое нарушение белок-синтезирующей функции печени у больных с субклиническими НФП.

Результаты сравнения частоты гипоглобулинемии у больных с признаками НФП и без них показали, что, в среднем, она отмечалась у $51,0 \pm 4,2\%$ больных с признаками НФП и у $38,6 \pm 4,0\%$ больных без этих признаков ($p < 0,05$). Этот факт мы связали с закономерностью, сформулированной в "правиле" Вундерли-Вурманна (1952), согласно которому для поддержания онкотического гомеостаза гипоальбуминемия всегда компенсируется гиперглобулинемией (16).

Поскольку понижение белок-синтетической функции печени, естественно, должно найти выражение в изменениях режима синтеза в печени про- и антикоагулянтных веществ (фибриноген, протромбин и др.), наше внимание привлекло и изменение таких основополагающих коагулологических показателей, как уровень ФГ и величина ПИ.

Полученные нами данные указывали на то, что снижение уровня ФН в крови у больных с признаками НФП вне зависимости от нозологических форм онкологических заболеваний, регистрировались в два раза чаще ($14,5 \pm 2,9\%$), нежели у больных, не имевших признаков НФП ($6,9 \pm 2,1\%$). Такая же картина выявилась и в отношении частоты снижения величины ПИ, которая выявилась у $30,3 \pm 3,8\%$ больных с признаками НФП и у $15,9 \pm 3,0\%$ больных без этих признаков ($p < 0,01$).

Печень является главным органом, обеспечивающим защиту организма от эндогенных (продукты клеточного метаболизма) и экзогенных веществ, способных оказывать на организм токсическое воздействие. Здесь синтезируется глутатион - один из важнейших эндогенных антиоксидантов организма (2). Последний, помимо нейтрализации токсических для организма свободно-радикальных соединений, выполняет и ряд других функций и, в частности, способен модулировать эффективность ряда противоопухолевых химиопрепаратов (7).

СОД - фермент, катализирующий дисмутацию супероксидных радикалов с образованием пероксида водорода и молекулярного кислорода, является основным ферментом внутриклеточной антирадикальной защиты. При патологичес-

ких состояниях, сопровождающихся генерацией свободных радикалов активность СОД вначале повышается и носит защитно-компенсаторный характер, а в дальнейшем, на стадии декомпенсации антиоксидантных процессов активность СОД снижается. ГПО - фермент, катализирующий окисление ГН, причем, этот процесс тесно сопряжен с восстановлением ГН, катализируемым ГР (8).

Учитывая, что дисфункции печени закономерно сопровождаются сдвигами в функционировании ГН и сопряженных с ним энзимов (ГПО, ГР и СОД), существование злокачественной опухоли в организме приводит к грубому изменению метаболизма и значительному повышению в организме свободно-радикальных веществ, мы попытались оценить функциональное состояние биохимической системы, сопряженной с ГН и обеспечивающей детоксикацию ксенобиотиков в печени.

Общий взгляд на цифровые показатели, представленные в таблице и отражающие функциональное состояние, ассоциированной с ГН системы детоксикации свободных радикалов, позволяет увидеть, что у больных, имевших и не имевших биохимические признаки НФП, выявились определенные отличия.

Средняя частота снижения уровня восстановленного ГН у больных с признаками НФП составила $62,1 \pm 4,0\%$ и была значительно выше по сравнению с больными без этих признаков, у которых этот показатель оказался равным $41,4 \pm 4,1\%$ ($p < 0,01$).

В отношении ферментов системы антирадикальной защиты выявилась противоположная тенденция. В частности повышение активности СОД было выявлено у $11,7 \pm 2,7\%$ больных с признаками НФП и у $23,1 \pm 3,5\%$ больных без этих признаков ($p < 0,05$). Повышение активности ГПО и ГР у больных с признаками НФП было выявлено в $8,3 \pm 2,3\%$, в то время как у больных, без признаков НФП эти показатели составили $29,6 \pm 3,8\%$ и $16,7 \pm 3,1\%$, соответственно ($p < 0,05$).

Выявленная нами картина, по-видимому, отражала то, что наличие признаков НФП у онкологических больных усугубляло снижение интенсивности антиоксидантных процессов, протекающих на фоне распространенного онкологического заболевания, безотносительно его нозологической формы (15).

Для дополнения демонстративности картины, отражающей характер метаболических сдвигов уместно вспомнить результаты выполненного с нашим участием исследования, посвященного определению уровня одного из эстрогенных гормонов у женщин, больных РМЖ и имевших биохимические признаки субклинической дисфункции печени (14).

Роль печени в балансе стероидных гормо-

нов хорошо известна: хотя они (кортикостероиды, андрогены и эстрогены) синтезируются вне печени, но именно последней принадлежит решающая роль в их ферментативном расщеплении и функциональной инактивации (2).

Известно, что гиперэстрогемия, усиливающая пролиферативную активность клеток молочной железы и матки, способна ускорять прогрессию опухолей этих органов и, тем самым, отягощать течение соответствующих онкологических заболеваний (13). Между тем, мы не нашли в литературе работ, в которых было бы показано наличие такой гиперэстрогемии у больных с распространенным РМЖ. Это и побудило нас провести специальное исследование, посвященное данному вопросу.

С помощью иммуноферментного метода на основе использования коммерческих наборов для определения в сыворотке крови концентрации эстрадиола были обследованы 15 женщин с РМЖ III стадии, имевших биохимические признаки НФП и 15 больных РМЖ III стадии, без этих признаков. Все женщины, возраст которых колебался в пределах 35-50 лет, находились в менопаузе более 1 года, а у 21 больной была проведена кастрация. Оказалось, что у пациенток с признаками НФП средняя концентрация эстрадиола в сыворотке крови составила $35,6 \pm 5,0$ пг/мл, в то время как у женщин без этих признаков уровень этого гормона, в среднем, достигал лишь $21,4 \pm 3,2$ пг/мл ($p < 0,05$).

Очевидно, что больные РМЖ, имеющие биохимические признаки НФП отличались от больных РМЖ, не имеющих эти признаки, более высоким уровнем эстрадиола в крови. Этот факт демонстрировал связь между наличием у онкологических больных биохимических признаков НФП и повышенным уровнем одного из гормонов. Кроме того, он косвенно указывал на вероятное наличие у больных, имеющих гепатоцеллюлярную дисфункцию, и других нарушений в гормональном гомеостазе.

Таким образом, подводя итоги настоящего исследования, можно полагать, что наличие у больных распространенными формами злокачественных опухолей биохимических признаков субклинических НФП сопровождается более частым изменением целого ряда показателей, отражающих состояние метаболического гомеостаза, по сравнению с больными распростра-

ненными формами тех же онкологических заболеваний, но не имеющих таких признаков.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Алиев Д.А., Мамедов М.К., Зейналов Р.С., Рагимова С.Э. Рак молочной железы и функциональное состояние печени. Баку: Билик, 1996; 2.Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994; 3.Гиясбеили С.Р. Изменение показателей функционального состояния печени больных некоторыми злокачественными опухолями *Vita Med.J.*, 2002, №1-2, с.47-49; 4.Гиясбеили С.Р. Показатели функционального состояния печени у больных распространенными формами злокачественных опухолей. - *Vita*, 2002, №3-4, с.33-34; 5.Гиясбеили С.Р., Наджафов Т.А., Солтанов А.А., Мамедов М.К. О распространенности субклинических нарушений печени среди больных раком молочной железы, легкого и желудка. - *Здоровье (Баку)*, 2002, №7, с.45-47; 6.Горбунова В.А., Мамедов М.К., Зейналов Р.С., Гиясбеили С.Р., Дадашева А.Э. Поддерживающая терапия в лечении больных раком молочной железы, имеющими субклинические нарушения функции печени. - *Азерб.Ж.онкологии*, 2003, №1, с.113-114; 7.Гудратов Н.О. Биомедицинское значение селена. - *Биомедицина*, 2003, N.1, с.3-6; 8.Гудратов Н.О., Мамедов М.К. Влияние модуляторов глутатиона на некоторые биохимические показатели крови. - *Патологическая физиология и эксперим.*, 1991, №4, с.27-28; 9.Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Биохимические анализы в клинике. М.: МИА, 2001; 10.Мамедов М.К., Оруджи Р.Н., Гиясбеили С.Р. Воздействие злокачественной опухоли на организм: современные представления. - *Азерб.Ж.онкологии*, 2000, №1-2, с.10-17; 11.Мамедов М.К., Зейналов Р.С., Гиясбеили С.Р. Поддерживающая терапия в онкологии: проблемы и решения. - *Азерб.Ж.онкологии*, 2001, №1, с.21; 12.Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М., М: Геотар, 1999. 13.Giyasbeily S. Concerning main mechanisms of hepatopathy negative influence to course and prognosis of breast cancer. - *Azerb.J. oncol.*, 1997, v.3, p.57; 14.Giyasbeily S., Orujli R., Akhmedova A. Estradiol level in women with malignant tumor and subclinic hepatopathies. - *Azerb.J.oncology*, 1998, v.1, p.93; 15.Giyasbeily S., Zeinalov R.S., Orujli R.N., Dadashova A.E. About biochemical parameters reflected function of glutathione-associated system of xenobiotics detoxication at oncological patients with subclinic hepatopathy. - *Azerb.J.oncol.*, 1999, v.1, p.95; 16.Wuhrmann F., Wunderley C. Die Blutweisskorper des Menschen. Basel: Aufl. Swabe, 1952.

SUMMARY

Metabolic homeostasis parameters in malignant tumour patients with subclinic liver dysfunctions S.Giyasbeily

The author comparized results of biochemical testing of patients with advanced forms of malignant tumors (120 breast cancer, 100 lung and 70 stomach cancer) who had subclinic liver dysfunctions (SLD) and had no one.

It was shown different metabolic disorders and hyper estrogenemia at patients with biochemical signs of SLD were detected more frequently than at patients without these signs.

Поступила 19.03.2003

Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов А, В и С и активность аминотрансфераз в сыворотке крови у детей и молодых жителей Нахчыванской Автономной Республики

Р. И. Таги-заде, З. Н. Ибрагимов

НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б.Эйвазова, г. Баку,
Региональный центр переливания крови Нахчыванской Автономной Республики,
г. Нахчыван, Азербайджанская Республика

В ряде сероэпидемиологических исследований, проведенных за минувшие двадцать лет, показано, что среди взрослого и детского населения г. Баку циркулируют вирусы гепатитов А (ВГА), В (ВГВ) и С (ВГС) (1, 2, 14, 16).

В то же время, до сих пор отсутствуют сведения о распространении этих инфекций среди взрослого и детского населения, проживающего в ряде крупных и средних городов и на территории большинства сельских районов нашей страны и, в том числе, среди взрослого и детского населения Нахчыванской Автономной Республики, включая г. Нахчыван. Между тем, такие сведения позволили бы не только определить широту распространения этих инфекций и оценить локальную эпидемиологическую ситуацию, но и решить ряд вопросов, связанных с определением целесообразности и необходимого объема проводимых противоэпидемических и, главное, оптимизацией профилактических мероприятий (3).

В связи с этим, мы провели небольшое по объему, серологическое и энзимологическое обследование здоровых и постоянно проживающих на территории Нахчыванской Автономной Республики детей, юношей и девушек, направленное на выявление у них серологических маркеров инфицирования ВГА, ВГВ и ВГС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Серологическому и энзимологическому обследованию были подвергнуты 150 детей в возрасте от 6 месяцев до 7 лет, посещавших ясли и детские сады, 160 школьников 1-4 классов, 200 школьников 5-10 классов, 200 учащихся медицинского техникума. Кровь у детей и учащихся была взята в процессе их профилактического обследования. Кроме того, обследованию было подвергнуто 208 студентов педагогического института, безвозмездно сдавшие кровь.

Полученные сыворотки были немедленно исследованы биохимически для определения активности аланин-аминотрансферазы (АлАТ) и аспартат-аминотрансферазы (АсАТ). Далее, в каж-

дую сыворотку добавляли канамицин (из расчета конечной концентрации 1 мг/мл) и хранили в холодильнике при температуре 2-8 °С. По мере накопления сыворотки доставлялись в НИИ гематологии и трансфузиологии, где они исследовались иммуноферментным методом на анализаторе "Human" (Германия) с использованием соответствующих диагностических наборов этой же компании. Часть серологических исследований была выполнена в Национальном центре онкологии (г.Баку) с использованием диагностических наборов (DRG, США).

В процессе этих исследований в сыворотках крови определяли: суммарные антитела к антигену ВГА (анти-ВГА), поверхностный антиген ВГВ (HBsAg), антитела к нему (anti-HBs), суммарные антитела к сердцевинному антигену ВГВ (anti-HBc) и суммарные антитела к ВГС (анти-ВГС).

На наличие анти-ВГА были обследованы все сыворотки детей до 16 лет и 200 сывороток взрослых. Поиск HBsAg, anti-HBs и anti-HBc и анти-ВГС был осуществлен во всех сыворотках взрослых и детей. Сыворотки, положительные в отношении HBsAg повторно исследовались на наличие HBeAg и IgM-anti-HBc.

Результаты исследований и данные, полученные при их сравнении были математически обработаны традиционным методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты энзимологического и серологического исследования сывороток представлены в таблице.

Очевидно, что повышение активности АлАТ было отмечено, в среднем, у 4,7% обследованных, причем, величина этого показателя не зависела от пола и мало зависела от возраста обследованных. Согласно результатам аналогичных исследований, проведенных в Баку этот показатель у детей составлял 2,1%, а у доноров крови - 4,2% (17), а больных с патологией желудка - 4,0% (4). Учитывая, что повышение активности АлАТ является весьма чувствительным показателем повреждения гепатоцитов, можно предположить,

Таблица. Результаты энзимологического и серологического обследования детей и молодых людей, жителей Нахчыванской Автономной Республики

Возраст и число обследованных	Повышение активности АЛТ	анти-ВГА	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc	анти-ВГС
до 1 года (29)	10,3%	79,3%	3,4%	6,9%	6,9%	3,4%
1- 3 лет (56)	3,6%	26,8%	1,8%	3,6%	1,8%	0
4- 6 лет (65)	3,1%	46,2%	3,1%	7,7%	4,6%	1,5%
7-11 лет (160)	4,4%	85,6%	3,1%	11,9%	5,6%	3,8%
12-16 лет (282)	4,2%	97,9%	3,9%	14,5%	6,4%	4,3%
17-21 лет (295)	5,1%	98,2%*	4,1%	18,0%	7,1%	5,1%
22-26 лет (31)	6,5%	96,7%	6,5%	29,0%	16,1%	9,7%
Итого (918)	4,7%	87,4%	3,7%	14,3%	6,4%	4,1%

* обследовано 169 сывороток

что гипераминотрансфераземия была связана с дисфункцией печени.

Касаясь возможных причин такой дисфункции у здоровых, мы рассматривали два варианта. Первый предполагал наличие преходящих или перманентных субклинических нарушений функций печени, связанных с нарушением пищевого режима (12), а второй исходил из того, что дисфункция печени могла быть связана с недавно перенесенным ГА (метагепатитный синдром) или латентно текущими инфекциями, вызванными ВГВ, ВГС или другими гепатотропными вирусами (5).

Как известно, интенсивность циркуляции возбудителей вирусных гепатитов (ВГ) в определенной группе населения или на определенной территории может быть оценена на основании одного из трех показателей: 1) заболеваемость острыми ВГ, обусловленная соответствующими вирусами, 2) частота выявления вирусов среди здорового населения и 3) частота выявления среди здорового населения антител к антигенам соответствующего возбудителя ВГ (6).

В то же время, суждение об интенсивности циркуляции ВГА среди населения, основанное только лишь на показателях заболеваемости этим ВГ не может считаться достаточно объективным, поскольку, значительная часть случаев ГА и, в первую очередь у детей, протекает в субклинической форме, оставаясь невыявленной. Интенсивность циркуляции ВГА среди здорового населения можно достаточно объективно оценить на основании результатов исследования сывороток здоровых лиц на наличие в ней анти-ВГА. Частота выявления серопозитивных лиц (имеющих в крови анти-ВГА) в разных возрастных группах, количественно отражает восприимчивость населения к ВГА и объективно характеризует популяционный иммунитет (возрастную иммуноструктуру) к данной инфекции. При этом, чем активнее циркуляция ВГА в данной популяции, тем быстрее происходит инфицирование населения и тем моложе лица, имеющие анти-ВГА (6, 9).

Сравнение результатов определения анти-ВГА в различных возрастных группах показало, что среди детей первого года жизни они определялись намного чаще, чем в сыворотках детей из следующей возрастной группы. Однако, в дальнейшем, с увеличением возраста удельный вес серопозитивных постепенно возрастал, достигая максимума у представителей возрастной группы 12-16 лет. В последующих двух возрастных группах этот показатель оставался примерно таким же, как у лиц из возрастной группы 12-16 лет.

На основании этих данных мы пришли к заключению о том, что в общих чертах характер иммуноструктуры в отношении анти-ВГА для г. Баку сходен с таковыми, описанными для других городов, в которых отмечается довольно интенсивная циркуляция ВГА среди населения (1). В данном случае, можно считать, что наиболее интенсивная сероконверсия происходит в юношеском возрасте. Судя по динамике изменения иммуноструктуры населения к ВГА, с увеличением возраста можно полагать, что эпидемический процесс, обусловленный ВГА, на территории Автономной Республики отличается высокой степенью активности. По-видимому, большее число лиц инфицируется и приобретает антитела, перенося инфекцию в субклинической форме (6).

Как известно, интенсивность эпидемического процесса, обусловленного ВГВ на той или иной территории, косвенно отражается на показателях частоты хронического носительства HBsAg и особенностях иммуноструктуры населения, определяемой по частоте выявления anti-HBs среди здоровых жителей (7). С другой стороны, наиболее консервативным серологическим маркером инфицирования ВГВ является наличие в крови anti-HBc, сохраняющихся в крови долгие годы (6). Именно эти обстоятельства побудили нас определить у обследуемых всех трех маркеров инфицирования ВГВ.

Средняя частота выявления HBsAg во всей группе обследованных составила 3,7%. При

этом, в группе детей и подростков (до 16 лет) этот показатель был равен 3,4%, а у лиц из двух последних возрастных групп - 4,3%. В группе взрослых лиц HBsAg выявлялся чаще у лиц мужского пола. Более высокую частоту выявления HBsAg у детей в возрасте до года объяснили их перинатальным инфицированием. При исследовании всех 34 HBsAg-положительных сывороток HBeAg был выявлен лишь в 2 из них: одна из них принадлежала ребенку в возрасте до 1 года, а вторая, учащемуся техникума. Средняя частота выявления anti-HBs составила 14,3%, причем, частота их обнаружения отчетливо возрастала с увеличением возраста обследованных. Серопозитивными в отношении anti-HBc оказалось 6,4% обследованных. Как и в случае с anti-HBs, отмечалось отчетливое нарастание частоты выявления этих антител по мере увеличения возраста. При исследовании 59 сывороток, содержащих суммарные anti-HBc, в 4-х из них были выявлены IgM-anti-HBc. При этом, две из них содержали HBeAg. Последнее позволило полагать, что, по-видимому, у двух обследованных имелась репликативная, а у двух других - персистентная инфекция, вызванная ВГВ.

Выявленную динамику частоты обнаружения HBsAg и anti-HBs мы, как и другие авторы (1) приняли за показатель, с одной стороны процесса естественной элиминации ВГВ среди перинатально инфицированных детей, а, с другой стороны - нарастание числа инфицированных в процессе последующей жизни.

Учащихся техникума и студентов, относящихся к категории лиц, имеющих относительный средний риск инфицирования ВГВ, мы рассматривали как группу здорового населения Автономной Республики. Это позволило нам сделать предварительный вывод о том, что средняя частота выявления HBsAg у взрослого населения составляет около 4%, т.е. близок к таковому у взрослого населения г. Баку, где этот показатель по данным литературы, в среднем, равен 3,5%) (8, 11, 13, 15) и мало отличается от этого показателя в ряде городов Азербайджана, где согласно данным литературы он колеблется от 4,2% до 7,0% (10).

Серопозитивными в отношении анти-ВГС оказались 4,1% обследованных, причем, у детей до 16 лет этот показатель был равен лишь 3,4%, а у взрослых - 5,5%. И в этом случае мы выявили тенденцию, выражающуюся в том, что у детей по мере повзросления возрастал и процент серопозитивности, который в группе лиц старше 16 лет приближается к аналогичному показателю среди взрослых жителей г. Баку (7).

Поскольку большинство серопозитивных лиц относилось к взрослому населению, а анти-ВГС могут сохраняться в крови в определяемых количествах лишь около 3-5 лет, мы полагали, что это

косвенно указывало на достаточно активную циркуляцию ВГС в данном регионе.

В заключение мы сравнили частоту выявления HBsAg у 29 обследованных из возрастных групп 12-16, 17-21 и 22-26 лет, имевших повышенную активность АлАТ и у 30 обследованных из тех же возрастных групп, имевших нормальный показатель активности этого фермента. Оказалось, что из 25 HBsAg-положительных сывороток, выявленных у лиц из указанных возрастных групп 7 (24,1±8,6%) принадлежало 29 лицам с повышенной активностью АлАТ, 18 (3,1±0,1%) - 579 лицам с нормальной активностью этого фермента. Очевидно, что разница между этими показателями носит статистически достоверный характер в интервале $p < 0,05$. Этот факт позволил полагать, что, по крайней мере, часть случаев гиперферментемии по всей вероятности, было этиологически связано с ВГВ. Проведение подобного сравнения частоты выявления анти-ВГА и анти-ВГС у лиц с повышенной и нормальной активностью АлАТ мы не считали достаточно корректным, поскольку, во-первых, субклинические гепатопатии после перенесенного ГА носят в большинстве случаев лишь транзиторный характер и, во-вторых, у части серопозитивных лиц анти-ВГС могли иметь анамнестическую природу.

Авторы благодарят представительство компании "SmithKleinBeecham" в Средней Азии за предоставление диагностических наборов для серологической диагностики вирусного гепатита А.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гулиев Н.Д., Векилова Ф.М., Кулиева С.М. и др. Иммуносерологическая структура в отношении вирусных гепатитов среди детского населения г.Баку - Азерб.Ж.Онкологии, 1997, №1, с.67;
2. Керимов А.А., Таги-заде Р.К., Велиева Ф.Д. и др. Серологические маркеры инфекций, вызванных вирусами гепатита В и С у донороспособного населения Азербайджана. - В кн.: Мат-лы 2-го конгресса онкологов закавказских государств, Баку, 2001, с.98;
3. Керимов А.А., Таги-заде Р.И., Ибрагимов З.Н. Перспективы эпидемиологических исследований вирусных гепатитов в Азербайджанской Республике. - В кн.: Мат-лы научно-практ. конфер., посвященной 75-ти летию со дня рождения А.Т.Аббасова. Баку, 2003, с.3;
4. Кулиев Ш.Ш., Исмаилов Ф.А., Векилова Ф.М., Ахмедова А.Н. Субклинические гепатопатии у больных с патологией желудка и толстого кишечника. - Азерб.Ж.онкологии, 1998, №1, с.80-81;
5. Кулиев Ш.Ш., Векилова Ф.М., Ахмедова А.Н. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С у пациентов с патологией желудка и толстого кишечника и субклиническими дисфункциями печени. - Азерб.Ж.онкологии, 1999, №1, с.79-81;
6. Мамедов М.К., Саилов М.Д. Вирусные гепатиты. Баку, 1993;
7. Мамедов М.К., Ахмедова И.Н., Гаибов Н.Т., Мамедова Т.Ш. Серологические маркеры инфекции, обусловленной вирусом гепатита В у безвозмездных доноров крови и некоторых категорий больных. - Азерб.мед.Ж., 1991, №12, с.31-35;
8. Мамедов М.К., Рагимов А.А., Керимов А.А. и др. Серологические маркеры инфекций, вызванных вирусами гепатитов В, С и G у доноров крови в г.Баку. - В кн.: Гепатиты В, С и D: проблемы диагностики, лечения и профилактики. Тез. 4-й Российской научно-практ. конфер. М., 2001, с.216;
9. Оруджли Р.Н., Хасиева Д.Т., Рагимов А.А. Популяционный иммунитет к вирусному гепатиту А у доноров крови и онкологических больных. - Азерб.Ж.онкологии, 2001, №1, с.67-69;
10. Саилов М.Д. Регионально-возрастные особенности инфицирования вирусом гепатита В и дельта-инфекции в Азербайджанской

Республике. - В кн.: Акт. вопр. мед.диагностики. Баку, 1993, с.155; 11.Таги-заде Р.К., Гусейнов Г.А., Мамедова Ш.А. Частота встречаемости гепатитов В и С среди доноров Азербайджанской популяции. - В кн.: Акт. проблемы гематологии и трансфузиологии. Баку, 1999, с.147-152; 12.Deems R., Friedman I., Friedman M. et al. Relationship between liver biochemical tests and dietary intake in patients with liver diseases. - J. Clin. Gastroenterol., 1994, v.18, p.304-306; 13.Gaibov N., Abbasov E., Mustafayeva R. Distribution of viral hepatitis B and C serological markers among blood donors and healthy children in Azerbaijan Republic. - Azerb.J.oncology, 1995, N1, p.79-80; 14.Gaibov N., Rahimov A., Mamedov M. Antibodies to HAV and HEV among adult inhabitants of Baku. - Ibid., 2001, N1, p.53; 15.Mamedov M., Kerimov A., Asadov C. et al. Distribution of some viral infection serological markers among blood donors in Azerbaijan Republic - In: Abstr. VI European congress of Int. Soc. Blood Transfusion. Venezia, 1995, p.396; 16.Mamedov M., Orujev E., Vekilova F. Transfusion hepatitis viruses among population in Baku. - In: Int. Symp.: New aspects in hepatology and gastroenterology. Tbilisi, 1998, p.179; 17.Vekilova F., Ahkmedova A., Gaibov N. Distribution of biochemically detected subclinic hepatic dysfunction among healthy blood donors and healthy children. - Azerb.J.oncology, 1998, v.4, p.93.

SUMMARY

Serological markers of infection caused by HAV, HBV and HCV and aminotransferases activity among children and young inhabitants of Nakhtchyvan Autonomous Republic
R.Tagi-zade, Z.Ibrahimov

The paper contains the results of serological testing of 592 children and 326 young persons constantly lived in Nakhtchyvan Autonomous Republic for detecting anti-HAV, HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV and quantitation of aminotrasferases activity.

The increased activity of aminotrasferases was documented at 2,1% children and 4,2% of adults. Results of enzymeimmunassay results demonstrated that anti-HAV were detected at 87,4%, HBsAg - at 3,7% (3,4% in children and 4,3% in adults), anti-HBs - at 14,3%, anti-HBc - at 6,4% and anti-HCV - at 4,1% of all examined persons. Besides it was shown increasing of seropositivity developed parallely with increasing of age of tested persons. HBsAg was detected at persons with increased aminotrasferases activity more frequent than at person with normal activity of this enzymes.

Поступила 08.04.2003

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Нейропсихическая токсичность интерферона-альфа и ее коррекция

Э. Берман, Н. Кравчук

Лаборатория нейропсихологии университета,
г. Ванкувер, Канада

Рост интенсивности использования препаратов интерферона-альфа (ИФН) в вирусологии и клинической онкологии и продолжающееся расширение показаний к их применению побуждает исследователей к более детальному изучению их побочного воздействия на различные функциональные системы и, прежде всего, на их, пока не изученное в достаточной степени, влияние на высшую нервную деятельность и поведенческие реакции человека, условно объединяемые под рубрикой "нейропсихическая токсичность" (НПТ) ИФН (7).

Сегодня известно, что более, чем у половины пациентов, которым вводится ИФН специальные исследования выявляют изменения познавательно-эмоциональной сферы, которые не поддаются обнаружению в процессе обычного медицинского обследования. Между тем, даже незначительные, на первый взгляд, ухудшение настроения и снижение интеллектуальной деятельности могут оказывать существенное воздействие на социальное поведение и качество профессиональных навыков. Так, у многих пациентов происходит снижение самооценки в качестве работников и полноценных членов семьи и общества. Нередко, эти проявления становятся побудительными мотивациями для решения пациентов прервать лечение и прекратить прием ИФН (1).

Благодаря клиническим и экспериментальным исследованиям удалось выяснить основные механизмы НПТ и найти способы эффективного воздействия на организм, позволяющие ослабить негативные последствия такого влияния. Кроме того, эти исследования способствовали формированию нового понимания природы взаимодействия между иммунной системой и центральной нервной системой, лежащего в основе нормального функционирования головного мозга и его коры (4).

В данном сообщении мы предс-

тавляем результаты проведенного нами наблюдения за онкогематологическими больными, регулярно получавшими инъекции ИФН и их нейропсихологического обследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование были включены 38 пациентов с хроническим миелолейкозом и 33 пациента с неходжкинской лимфомой средней степени злокачественности. Ни один из этих пациентов не имел в анамнезе психоневрологических нарушений или психотических расстройств. Все они ранее получили противопухолевую химиотерапию. Те пациенты, которые ранее получали препараты ИФН, приостановили ее проведение за месяц до начала наблюдения.

Все пациенты получали инъекции ИФН-2 α (роферона-А) в дозах 6,0 и 9,0 млн ЕД, как минимум, непрерывно на протяжении всего наблюдения (3 месяца).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. За время наблюдения и в момент его завершения различные (одно или несколько) проявления НПТ были отмечены у 51 (71,8%) пациента. Спектр и частота этих симптомов отражены в таблице.

Чаще всего отмечались различные нарушения когнитивных функций в виде расстройств внимания и памяти (визуальной и вербальной) (2). В отдельных случаях был отмечен нейропсихологический симптомокомплекс деменции, подобный таковому у пациентов с рассеянным склерозом (3).

Анализ полученных результатов показал, что

Таблица. Симптомы НПТ, отмеченные после трехмесячного курса введения роферона-А у больных хроническим миелолейкозом и неходжкинскими лимфомами

Симптомы НПТ	Частота
Снижение памяти	54,9%
Моторная дискоординация	33,8%
Депрессия	32,4%
Признаки дисфункции лобной доли	29,6%
Расстройства внимания	21,1%
Немотивированное беспокойство	14,1%
Нарушения поведения	11,3%
Нарушения в сфере суждений	9,9%
Психотические состояния	1,4%

факторами риска развития НПТ являлись: более высокий возраст пациентов, применение высоких доз ИФН и наличие в анамнезе лабильности эмоциональной сферы и повышенной впечатлительности. В то же время значимость этих факторов относительна из-за широкого диапазона индивидуальной чувствительности к ИФН. В частности, у некоторых пациентов, получавших ИФН в дозе 9 млн ЕД не выявлялись какие-либо признаки НПТ, в то время как у других пациентов доза в 3 млн ЕД вызвала развитие выраженных проявлений такого действия ИФН.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НПТ. Существует множество механизмов, посредством которых ИФН может воздействовать на центральную нервную систему. В их числе: прямая активация нейронов, нейроэндокринные влияния, вторичная индукция цитокинов, нарушение активности нейротрансмиттеров и др. (2). Однако, в формировании эффектов НПТ важная роль, по-видимому, принадлежит именно последнему из названных механизмов, а именно, воздействию ИФН на функцию нейротрансмиттерных систем. ИФН обладает дофаминэргической активностью и потенцирует дофаминовый "ответ" у крыс. Вероятно, именно эта активность лежит в основе развития часто наблюдаемых у пациентов, экстрапирамидных расстройств, снимаемых антагонистом опиатов (налоксоном) (6).

Еще 20 лет назад, N. Dafny et al. установили, что нейрорепрессивные эффекты ИФН связаны с его вмешательством в работу системы эндогенных опиатов (эндорфины и энкефалины) (5). Между тем, известно, что некоторые из эндорфинов способны имитировать эффект ИФН в отношении активации природных киллерных лимфоцитов. Это и другие факты указывают на определенную роль эндогенных опиатов в физиологической регуляции иммунного ответа в качестве гуморальных медиаторов между иммунной системой и центральной нервной системой. С другой стороны, это косвенно свидетельствует об участии ИФН в регуляции функций центральной нервной системой. Эти данные позволяют приблизиться к пониманию механизмов развития НПТ.

СТРАТЕГИЯ КОРРЕКЦИИ НПТ. Сложность коррекции НПТ состоит, прежде всего, в том, что зачастую трудно определить, являются ли жалобы пациента на депрессию или снижение памяти результатом побочного действия применяемых препаратов ИФН или они связаны с негативной психологической реакцией на диагноз заболевания и возникшие, в связи с ним, психосоциальные проблемы. Поэтому, несомненную пользу может принести своевременное информирование пациентов, которым предстоит длительная

интерферонотерапия, о возможности умеренной выраженных психоэмоциональных сдвигов, которые вполне поддаются медикаментозной коррекции. Как показывает наш опыт, психологическая готовность пациента может помочь ему в сохранении стереотипного поведения и правильного отношения, по меньшей мере, к умеренным проявлениям НПТ.

Медикаментозная коррекция связанных с приемом ИФН проявлений НПТ, может, в известной степени, осуществляться и без вмешательства психолога. Для этого могут применяться невысокие дозы трициклических антидепрессантов, которые одновременно могут оказаться полезными при сопутствующем интерферонотерапии болевом синдроме (миалгии, артралгии и др.).

Значение сохраняет и терапия антагонистами опиатов, которая во многих случаях способна обеспечить уменьшение выраженности субъективных признаков и, в том числе, уменьшение или прекращение головной боли, сглаживание эмоциональной неустойчивости и умственной угнетенности. По-видимому, проведение такой терапии требует индивидуального подбора доз опиатных антагонистов. В ряде случаев ощутимого уменьшения выраженности НПТ удавалось добиться назначением метилфенидата или меридила.

Другим, клинически апробированным агентом, пригодным для купирования симптомов НПТ может стать дексаметазон. Отмечено, что его применение повышает переносимость высоких доз ИФН, однако после отмены кортикостероидов на фоне высокодозной интерферонотерапии, к сожалению, происходило возобновление признаков развития НПТ. Кроме того, при лечении пациентов с хроническими вирусными гепатитами, возможности применения кортикостероидов ограничены из-за их функционального антагонизма с ИФН (7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Учитывая широту применения препаратов ИФН и их способность индуцировать НАТ, при их назначении не следует упускать из виду то, что продолжительное воздействие этих препаратов может негативно отразиться не только на психологическом состоянии пациента, но и иметь определенные профессиональные, семейные и социальные последствия.

В настоящее время уже существуют специальные тесты, позволяющие выявить ранние проявления НПТ и начать использовать имеющиеся средства для их медикаментозной коррекции. Вместе с тем, есть основания надеяться на появление более эффективных методов коррекции сдвигов в психоэмоциональной и поведенческой сферах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Meyers C., Abbruzzese J. Cognitive functioning in cancer patients: effect of previous treatment. - *Neurology*, 1992, v.42, p.434-436; 2. Meyers C., Scheibel R., Forman A. Persistent neurotoxicity of systemically administered interferon-alpha. - *Neurology*, 1991, v.41, p.672-676; 3. Subcortical dementia. Ed. I. Cummings. Oxford: Oxford University Press, 1990; 4. Fontaine R., Breton G., Dery R. et al. Temporal lobe abnormalities in panic disorder: an MRI study. - *Biol. Psychiatry*, 1990, v.27, p.304-310; 5. Dafny N., Zielinski M., Reyes-Vasquez C. Alterations of morphine withdrawal to naloxone by interferon. - *Neuropeptides*, 1983, v.3, p.453-463; 6. Ho B., Huo I., Lu J. et al. Opioid-dopaminergic mechanisms in the potentiation of d-amphetamine discrimination by interferon- α . - *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1992, v.42, p.57-60. 7. Meyers C. Assessment of interferon-induced neurological toxicities and their management. - In: *Interferons and cytokines*. Ed/P. Ligas. London, 1995, p.24-27.

SUMMARY

Neuropsychological toxicity of interferon-alpha and its management**E. Berman, N. Kravtchouk**

Authors observed and psychologically tested 71 patients with chronic myeloid leukaemia and non-Hogkin's lymphoma underwent therapy with interferon-alpha (roferon-A). The results of the investigation demonstrated more than half of patients observed on this treatment develop changes in memory function, motor coordination, frontal lobe function and mood. It is emphasized neurobehavioural complications of IFN therapy, although often subtle, may have a significant impact on psychosocial and occupational functioning.

Поступила 12.03.2003

ПИСЬМА РЕДАКТОРУ

О механизмах цитопротективного действия желчных кислот

Э. Дюенстаг, Н. И. Гончарова

*Департамент биоорганической химии и фармакологии
университета Оулу, Финляндия*

Concerning cytoprotective action mechanisms of bile acids

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) много лет успешно используется в клинической практике в качестве желчегонного средства. В конце 90-х гг. было показано, что другая гидрофильная желчная кислота - тауроурсодезоксихолевая кислота (ТУДХК), отличающаяся от УДХК по ряду физико-химических свойств и обладающая более выраженной метаболической активностью, может стать более эффективным средством для лечения патологии печени, сопровождающейся холестатическим синдромом (A. Crosignani et al., 1998).

Нами было осуществлено сравнение *in vitro* в первичной культуре гепатоцитов крыс характера цитопротективного действия УДХК и ТУДХК в отношении гепатоцитов и их влияния на пролиферацию этих клеток и процессы их гибели. При этом, учитывая, что альтерация гепатоцитов при холестазах, в значительной степени, связана с накоплением гидрофобной гликохенодезоксихолевой кислоты (ГХДХК), в качестве агента, повреждающего гепатоциты была использована именно ГХДХК (Sigma Chemical Co., США).

Гепатоциты суспендировали (1 млн клеток в мл) в забуференной среде RPMI-1640, содержащей 10% фетальной сыворотки телят и 100 мкг/мл нетромицина. Интенсивность цитолиза гепатоцитов оценивали на основании повышения активности в инкубационной среде аланинаминотрансферазы, определяемой кинетическим методом. Интенсивность пролиферации гепатоцитов оценивали исходя из интенсивности биосинтеза ДНК, определяемую радиометрическим методом, используя в качестве метки ^3H -тимидин. Количество ДНК определяли флуориметрически после окрашивания, используя в качестве стандарта ДНК тимуса телят. Определение апоптоза осуществляли морфологически, путем микроскопического выявления фрагментации ядра или конденсации хроматина. Количество клеток в апоптозе выражали как процент от 500 просмотренных клеток. Некроз выявляли путем окраски гепатоцитов пропидиум йодидом, а количество некротизированных клеток подсчитывали с помощью флуоресцентного микроскопа.

Нами было показано, что ГХДХК в кон-

центрациях 100-500 мкг/мл снижает интенсивность синтеза ДНК в гепатоцитах, тормозит их пролиферацию и вызывает их гибель в зависимости от дозы, индуцируя апоптоз или некроз гепатоцитов. Так, в концентрации 500 мкг/мл ГХДХК повышала долю апоптотических клеток, примерно в 30 раз (в контроле эта величина составляла 0,73%). В то же время, УДХК и ТУДХК в этом интервале доз сами по себе не оказывали стимулирующего влияния на пролиферацию, но в то же время не вызывали апоптоз или некроз гепатоцитов.

Можно предположить, что механизм повреждения гепатоцитов при холестазах зависит от концентрации желчных кислот в ткани печени: при низких концентрациях происходит активация апоптоза, при высоких дозах - индукция их некроза. Основываясь на данных литературы, можно полагать, что альтерация гепатоцитов может быть обусловлена прямым цитотоксическим (детергентным) действием гидрофобных желчных кислот на их мембраны. Возможны и иные механизмы: изменение концентрации катионов магния и кальция, повышение перекисного окисления липидов и др.

При добавлении в суспензию гепатоцитов комбинации ГХДХК и одной из гидрофильных желчных кислот в различных дозовых соотношениях оказалось, что и УДХК и, в большей степени,

ТУДХК стимулировали пролиферацию гепатоцитов, интенсивность которой была снижена под действием ГХДХК. При этом, описанный эффект у ТУДХК был несколько более выраженным, чем у УДХК и носил дозозависимый характер.

Аналогичный характер носило влияние этих желчных кислот на апоптоз и некроз, вызванный ГХДХК: они проявили способность снижать процент апоптотических клеток. При этом, антиапоптотический эффект ТУДХК был выражен сильнее, чем у УДХК. Кроме того, в комбинации с ГХДХК обе желчные кислоты снижали частоту некротизации гепатоцитов. При этом, ТУДХК проявила выраженный, а УДХК лишь умеренное антинекротическое действие.

Поскольку, механизм активации апоптоза под действием желчных кислот ясен не до конца, можно лишь предположить, что он каким-то образом связан либо с активацией проапоптотических, либо с подавлением антиапоптотических генов.

В заключение отметим, что большая терапевтическая эффективность ТУДХК при терапии патологии печени, скорее всего, связана с большей гидрофильностью ее конъюгатов, более выраженным снижением в желчи гидрофобных желчных кислот в общем пуле и снижением уровня ее метаболического превращения в гидрофобные метаболиты.

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

К 100-летию вирусной теории рака

Прошло 100 лет со времени выхода в свет статьи известного французского бактериолога Амедея Борреля, в которой автор с определенностью указывал, что рак является инфекционным заболеванием, которое вызывается вирусами.

За минувшее с того времени столетие взгляды на этиологию злокачественных опухолей претерпели значительное изменение, постоянно пополняясь новыми фактами и многократно переосмысливались. Однако, именно вирусная теория происхождения опухолей оказалась одной из тех основополагающих теоретических концепций, на основе которой сформировалось современное представление о причинах и механизмах возникновения опухолей.

Мы попытаемся, вместе с нашим читателем, вспомнить важнейшие события и исследования и их авторов, которые на протяжении этих 100 лет развивали онковирусологию и внесли наибольший вклад в формирование современных представлений о роли вирусов в этиопатогенезе злокачественных опухолей.

Открытие возбудителей многих инфекционных болезней к началу XX в., естественно, навело на мысль о том, что и рак может иметь инфекционную природу. В конце 90-х гг. XIX в. Рихард Пфейффер и В.В.Подвысоцкий, обобщив данные о возможной роли в этиологии опухолей простейших и даже бактерий, выдвинули "паразитарно-инфекционную теорию" опухолей. Однако, многочисленные усилия обнаружить "возбудитель" рака среди бактерий и простейших, предпринятые в тот период (Р.Кох, Ф.Леффлер, Э.Ру и др.) оказались тщетными: микроорганизмы, выделенные из опухолей, в итоге, оказывались либо возбудителями вторичных инфекций, либо указывали на технические погрешности в исследовании. Не удавалось и вызвать опухоли у животных под воздействием бактерий и простейших (В.В.Подвысоцкий, Н.Н.Чистович и другие).

Открытие вирусов - "инфекционных агентов, не видимых в микроскоп" привлекло внимание сторонников инфекционной теории и, как уже упоминалось, стало канвой для высказанной в 1903 г. гипотезы о вирусной природе рака.

В начале XX в. был описан ряд наблюдений, позволяющих думать о вероятной роли вируса в возникновении опухолей. В 1907 г. итальянец Дж. Сифо показал, что бородавки (папилломы) мо-

гут быть перенесены от человека человеку с помощью бесклеточного фильтрата, полученного из гомогената бородавок.

Не заставили себя долго ждать и экспериментальные доказательства справедливости этого предположения. Уже в 1908 г. датчане Виллем Эмерман и Олаф Банг, введя здоровым курам фильтрат плазмы кур, больных эритромиелозом, воспроизвели у них это заболевание. Год спустя И.И.Мечников в одной из своих работ написал, что "...раковые заболевания человека обязаны своим происхождением какому-нибудь вирусу, который усердно ищут, но еще не обнаружили".

Первое серьезное научное исследование, посвященное изучению роли вирусов в этиологии опухолей было проведено в 1911 г., когда американец Пейтон Раус успешно осуществил сооблавление куриной саркомы ее бесклеточным фильтратом. Однако, работа Рауса осталась почти незамеченной (возможно потому, что в то время лейкозы еще не считались опухолевыми процессами) и была оценена по достоинству лишь через 55 лет, когда он был удостоен Нобелевской премии (1966).

Скепсис в отношении роли вирусов в канцерогенезе, главным образом, был связан с наблюдениями о незаразности опухолей, что противоречило принципу монокаузализма инфекций и не позволяло отнести опухоли к инфекционным заболеваниям. С другой стороны, тот период ознаменовался выходом на арену других теоретических концепций и, в первую очередь, мутационная теория Т.Бовери (1913) и химическая теория Ямагивы и Ишикавы (1915), более реалистичные с позиций науки того времени. Эти концепции, практически полностью, надолго вытеснили вирусную теорию. Вероятно, именно поэтому без внимания остались сообщения об обнаружении нескольких вирусов, этиологически связанных с доброкачественными опухолями человека: папилломы кожи человека (У.Уайл, Л.Кинджери, 1919), остроконечной кондиломы (Л.Вельш, 1919) и папилломы гортани человека (Э.Ульман, 1923).

Интерес к изучению этиологической роли вирусов в возникновении опухолей, по крайней мере, у животных возобновился в середине 30-х годов после того, как в 1932 г. американец Ричард Шоуп выделил вирус из фибромы кроликов,

а в 1934 г. - из папилломы кроликов. В том же году Бернард Люке выделил вирус, вызывающий рак почек у леопардовых лягушек.

Особое значение в развитии вирусной теории рака имели исследования Джона Биттнера, который в 1934 г. в США путем инбредного (кровесмесительного) скрещивания мышей со спонтанным раком молочных желез вывел популяцию мышей с высокой частотой возникновения этой опухоли ("высокораковые" мыши). К 1936 г. он доказал, что вскармливание мышат из "низкораковой" популяции молоком "высокораковых" самок приводило к резкому, хотя и с многомесячным латентным периодом, повышению частоты возникновения этих опухолей у вскормленных животных. Это позволило ему предположить, что в основе данного явления лежит передача с молоком опухолеродного вируса, названного им "фактором молока". В последующем была доказана вирусная природа и целого ряда опухолей других животных: кур, уток и рогатого скота.

Однако, работы Шоупа, Люке и Биттнера не смогли преодолеть скептицизм в отношении возможной роли вирусов в этиологии рака у человека и поколебать устои царивших в 40-е гг. химической и, хотя и недостаточно конкретной, но более доступной для понимания и, потому более привлекательной, полиэтиологической теории рака.

Однако, несмотря на атмосферу недоверия, на защиту вирусной теории рака выступил Л.А.Зильбер, который в своей книге "Вирусная теория происхождения злокачественных опухолей", опубликованной в 1946 г., со всей определенностью высказал мысль о том, что, поскольку способность, по крайней мере, некоторых вирусов вызывать опухоли у животных может считаться доказанной, следует допустить, что вирусы могут выступать в роли универсальной и, даже, главной причины возникновения рака не только у животных, но и у человека, а неудачи их выделения из опухолей, скорее всего, являются следствием, с одной стороны, несовершенства использованных методов исследования, а с другой стороны, возможного участия вируса лишь на самой ранней стадии возникновения опухоли.

Результаты развернутых в конце 40-х гг. Зильбером экспериментальных исследований внесли немалый вклад в дальнейшее развитие науки. В его лаборатории уже в 1949 г. было показано существование иммунологических различий между нормальными тканями и опухолями того же гистогенеза как у животных (Н.В.Нарциссов), так и у человека (В.А.Парнес). Более поздние исследования других авторов полностью подтвердили справедливость выводов, сделанных Зильбером и его учениками.

В 1951 г. американец Людвик Гросс выделил

и идентифицировал вирус лейкоза мышей линии "АК" и доказал, что он передается от родителей потомству не "горизонтальным", а "вертикальным" путем, т.е., по сути, генетически, из поколения в поколение. Последнее обстоятельство открыло новый период в изучении "онкогенных" вирусов (этот термин, наконец, получил полное право на существование). Именно после работ Гросса начался процесс становления нового направления в онкологии - онковирусологии, которое развивалось в тесной взаимосвязи с развитием молекулярной биологии.

Внедрение в онковирусологию метода точных культур позволило в 1956 г. Р.Менекеру и В.Гроупу впервые описать феномен индукции неопластической трансформации под воздействием вируса саркомы Рауса культивируемых *in vitro* фибробластов куриного эмбриона. В том же году Зильбер и Г.Я.Свет-Молдавский обнаружили способность вируса саркомы Рауса вызывать опухоли у крысы, а американцу К.Френду удалось в пассажах на новорожденных животных выделить новый вирус лейкемии мышей.

В 1957 г. американские исследовательницы Сара Стюарт и Берник Эдди идентифицировали новый вирус мышей, вызывающий у них множественные опухоли в различных органах и назвали его вирусом "полиомы". Спустя год они установили, что этот вирус способен вызывать опухоли и у хомяков, крыс и морских свинок. Это указывало, что способность онкогенных вирусов индуцировать опухоли не лимитирована видовой и органной специфичностью.

В 1960 г. американцы Б.Свит и М.Хиллеман у макак-резусов обнаружили ранее неизвестный вирус и назвали его "обезьяньим" - simian virus (SV-40). Его изучение показало, что SV-40 высокоонкогенен для грызунов и способен трансформировать *in vitro* клетки не только хомяка, мыши, кролика и свиньи, но и человека. Вместе с тем, в естественных условиях он не был онкогенным для человека.

Таким образом, к началу 60-х гг. было доказано, что вирусы действительно способны индуцировать не только опухоли *in vivo*, но и трансформацию клеток *in vitro*. Однако, традиционные вирусологические методы позволяли идентифицировать эти вирусы в опухолях далеко не всегда. Это поставило на повестку дня вопрос о механизмах такой "маскировки" онкогенного вируса в клетке, когда он не поддаваясь обнаружению, как бы исчезает из клетки.

Вопрос детекции вируса в клетках опухолей был решен с помощью "метода гибридизации ДНК" с использованием "меченной" радиоактивным изотопом РНК, искусственно полученной с ДНК искомого вируса и являющейся "зеркальной копией" этой ДНК. Оценивая степень связы-

вания клеточной ДНК с РНК-копией вирусной ДНК, можно судить о степени комплементарности (т.е., гомологии) нуклеотидных последовательностей в этих молекулах. Использование этого метода позволило доказать, что в основе "маскировки" вирусов в опухолевых клетках лежит присутствие в них не самого вируса (при попадании в клетку он распадается на компоненты), а лишь его нуклеиновой кислоты. При этом, однако, оставалось неясным, в какой форме (автономно или в связи с какими-либо структурами) и в каком месте клетки находится вирусная ДНК.

В 1960 г. Ренато Дульбекко и в 1961 г. Зильбер высказали гипотезу о том, что в основе трансформации клетки лежит интеграция ее генома с геномом вируса. Вскоре Г.Уэстфаль и Р.Дульбекко показали наличие участков вирусного генома в составе ДНК клетки, трансформированной *in vitro*, под воздействием SV-40.

В 1961 г. американец Говард Темин разработал теорию "провируса", полагая, что ДНК вируса, попав в клетку, остается в ней либо в виде интеграта, став частью генома клетки, либо в виде автономной плазмиды и длительно существует в клетке в форме так называемого ДНК-провируса. Однако, большинство известных тогда онкогенных вирусов относилось к РНК-содержащим и оставалось неясным, каким образом их геном интегрируется с ДНК клетки. В этой связи, в 1964 г. Темин 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.

В 1970 г. Темин и Дэвид Балтимор доказали реальность такой возможности и идентифицировали фермент, катализирующий этот процесс и получивший название "обратной транскриптазы". Вскоре было показано, что большинство РНК-содержащих вирусов обладало собственной обратной транскриптазой, было предложено назвать их "ретровирусами" (от лат. *retro* - назад).

К этому времени уже был открыт и первый вирус, онкогенный для человека. В 1964 г. в Лондоне Мишель Эпштейн, вместе с Э.Барр и Б.Ачонгом в клетках лимфомы Беркитта, с помощью электронного микроскопа, визуализировали частицы вируса, получившего название "вируса Эпштейна-Барр" - EBV.

В 1966 г. был опубликован окончательный вариант "вирусно-генетической теории" Зильбера, в которой автор рассматривал опухоли как результат воздействия онкогенных вирусов на генетический аппарат клетки и, в первую очередь, на те его участки, которые ответствен-

ны за регуляцию клеточного деления. Как оказалось, именно эта теория, развиваясь привела к современным представлениям о механизмах канцерогенеза не только вирусной, но и иной природы.

Дальнейшее развитие вирусной теории рака происходило на основе идеологии и методологии молекулярной биологии и генетики.

К началу 70-х гг. стало ясно, что для проявления онкогенных свойств вирусов достаточно присутствия в клетке лишь небольших участков их генома. Так, в 1970 г. Г.Мартин, П.Фогт и П.Дусберг доказали, что способность вируса саркомы Рауса вызывать трансформацию клетки детерминируется лишь одним участком его РНК, который был назван геном "src" (от *sarcoma*). В том же году Майкл Бишоп предположил, что все вирусиндуцированные опухоли связаны именно с функционированием особых вирусных генов, непосредственно ответственных за онкогенную активность этих вирусов и потому названных "раковыми генами", или "онкогенами". По сути, упомянутый выше ген "src" оказался первым вирусным онкогеном. Вскоре важная роль вирусных онкогенов в процессе канцерогенеза уже ни у кого сомнений не вызвала, а в геномах как РНК-, так и ДНК-содержащих вирусов был идентифицирован и ряд других онкогенов.

В 1972 г. Д.Стелин в геноме "безвирусной" клетки обнаружил участок ДНК, идентичный вирусному онкогену "src" и назвал его клеточным онкогеном "src" (позднее в геноме клеток позвоночных были обнаружены аналоги почти всех вирусных онкогенов). В том же году Мартин, Дульбекко и А.Д.Альштейн разработали концепцию о клеточном происхождении онкогенов РНК-содержащих вирусов, которые прежде были обычными клеточными генами, ответственными за регуляцию клеточного деления и дифференцировку и лишь недавно включились в состав генома вирусов, не будучи необходимыми им для репродукции. Для обозначения клеточных онкогенов Бишоп и Питер Дусберг предложили термин "клеточные протоонкогены" или, просто, "протоонкогены".

Для объяснения роли онкогенов в канцерогенезе в тот период были предложены три теории: "промоторная" гипотеза Г.П.Георгиева, (1969-1970 гг.), теория "онкогена" Роберта Хьюбнера и Джорджа Тодаро (1969-1972) и теория "протовируса" Темина (1971). В последующем, однако, выяснилось, что все эти теории оказались ограниченными. В то же время, хотя в ходе их проверки в экспериментах выяснился целый ряд важных закономерностей процесса вирусного канцерогенеза.

Стало очевидным, что вирусы не являются универсальной причиной возникновения опухолей и представляют собой лишь одну группу фак-

торов, под действием которой клетка может малигнизироваться.

Было выяснено, что неперенным условием канцерогенеза является появление в геноме клеток функционирующих (экспрессирующихся) онкогенов. Такие онкогены могут быть привнесены в клетку онкогенным вирусом или "появиться" в результате активации протоонкогенов самой клетки. Активация протоонкогенов может происходить под действием промоторов - участков генома, способных активизировать клеточные протонкогены и "превращать" их в онкогены. Появление же протомоторов "рядом" с протоонкогенами, также, может быть результатом интеграции вирусного генома с геномом клетки, когда вирусный промотор встраивается в ту часть генома клетки, который непосредственно соседствует с протонкогеном.

Между тем, активация протонкогенов может происходить и без участия онкогенных вирусов, например, при мутациях. Кроме того, промоторы клетки, присутствующие в геноме могут быть перенесены в непосредственную близость к протоонкогену при перемещении, так называемых, транспозонов ("прыгающих" генов). Поскольку, при этом также происходит изменение структуры ДНК, то и этот процесс, в итоге, также, является мутацией.

Иначе говоря, активация протоонкогенов может быть обусловлена не только вирусами, но и под действием различных канцерогенных факторов (физических и химических). Этот главный вывод побудил к целенаправленному поиску возможных точек сопряжения вирусной теории рака с другими концепциями канцерогенеза и, в первую очередь, с мутационной теорией канцерогенеза.

Первой точкой сопряжения этих двух концепций стало открытие, сделанное в 1973 г. московскими учеными Н.И.Шапиро, М.И.Маршаком и Н.Б.Варшавером, которые на модели вируса SV-40 показали принципиальную способность ДНК-содержащих вирусов играть роль биологических мутагенов, вызывающих истинные (генные) мутации. В начале 80-х гг. было доказано, что мутагенная активность присуща целому ряду как ДНК-, так и РНК-содержащих вирусов. Эти факты свидетельствовали в пользу правомочности гипотезы о мутационной активации протоонкогенов под действием вирусов.

Понимание механизмов сопряжения вирусной и мутационной концепций канцерогенеза дала по-новому переосмысленная вирусно-генетическая теория, которая к середине 70-х гг. приобрела большую популярность. Во-первых, она примирила две "старые" теории происхождения опухолей: вирусную и мутационную, так как процесс интеграции вирусного генома в геном клетки приводил к изменению первичной

структуры ДНК и мог расцениваться как своеобразная мутация. Во-вторых, объясняя роль вирусов в канцерогенезе как результат интеграционного процесса, она раскрывала различия между опухолевым и инфекционным процессами: опухоли перестали рассматриваться как особая разновидность инфекций, а вызывающие их вирусы уже не считались инфекционными, в традиционном понимании. В-третьих, она заложила основы для последующей интеграции теорий не только наследственного, но и физического и химического канцерогенеза.

Такая интеграция началась на основе двух основных предпосылок. Во-первых, накопленный опыт клинической и экспериментальной онкологии и профессиональной патологии не оставлял никаких сомнений в том, что опухоли могут возникать под воздействием разнородных факторов: химических, физических и биологических (в числе последних были вирусы и реально доказанная наследственная предрасположенность к опухолям). Во-вторых, ни одна из существовавших концепций, сама по себе, не могла дать этому приемлемое и убедительное объяснение.

Основным направлением этой интеграции стала переориентация исследований вирусного канцерогенеза на молекулярный лад и трактовка результатов этих исследований с позиций молекулярной генетики. В итоге, к началу 80-х гг. сформировалось новое направление - молекулярная онкология. Ее дальнейшее развитие, в итоге, дало ключ к пониманию тех процессов, которые происходят в клетке при ее малигнизации.

Использование методологии молекулярной генетики позволило установить, что инфекция клеток некоторыми онкогенными вирусами может сопровождаться эффектами, которые вызваны физическими и химическими канцерогенами. Это привело к еще большему сближению вирусной, химической и физической концепций канцерогенеза, с одной стороны, и этими концепциями и мутационной теорией, с другой. Интеграция теоретических платформ этих теорий привела к формированию новой, более совершенной, "синтетической" концепции, вошедшей в науку как "молекулярно-генетическая теория канцерогенеза".

Основным в этой теории было положение о том, что превращение нормальной клетки в опухолевую является прямым следствием повреждения или изменения ее генома и, в частности, внесение в геном клетки вирусных генов (онкогена или промотора), или активация протоонкогенов.

Одним из важных элементов этой теории стало и представление о важной роли транспозонов, которые меняя свое место в геноме, способны присоединять к себе и переносить в но-

вые локусы другие клеточные гены. И если в составе "захваченного" транспозоном участка ДНК, оказывается промотор, то в случае встраивания транспозона рядом с протоонкогеном, этот промотор может "включить" экспрессию протоонкогена и, соответственно, вызвать трансформацию. Это положение, сформулированное в виде "транспозонной теории", развитой в начале 80-х гг. Г.П.Георгиевым и Б.Нилом и ныне признается одной из наиболее удачных теоретических концепций современной молекулярной онкологии. Позволяя по-новому трактовать плюралистические воззрения на этиологию опухолей, она позволяет в границах одной "модели" совместить в единое целое разные механизмы канцерогенеза.

Согласно этой теории процесс канцерогенеза могут "запускать" различные канцерогенные воздействия. И если вирусы превносят в клетку свою "онкогенную" информацию и встраивают на генетическом уровне ее жизнедеятельность на злокачественный "лад", то физические и химические канцерогены, действуя на геном, индуцируют мутации и "перемещение" транспозонов (а вместе с ними и онкогенов или промоторов), приводя к активации протоонкогенов.

Таким образом, современная молекулярная онкология, во многом обязанная своим развитием вирусной теории рака, раскрывает сущность процессов, происходящих при канцерогенезе на уровне генома.

Завершая наш небольшой очерк по истории развития вирусной теории рака, кратко остановимся на тех исследованиях, которые способствовали выяснению роли вирусов в этиопатогенезе злокачественных опухолей человека. В настоящее время известно 6 вирусов, роль которых в этиологии опухолей человека считается доказанной.

В первую очередь, надо вспомнить об уже упоминавшемся открытии в середине 60-х гг. роли вируса Эпштейна-Барр в этиологии лимфомы Беркитта, а позднее и опухоли носоглотки у жителей Юго-Восточной Азии. Сегодня этот вирус рассматривается в качестве одного из вероятных этиологических факторов при лимфомах.

Надо отметить, что вторым, канцерогенным вирусом для человека, стал вирус гепатита В, открытый еще в 1963 г. Спустя 20 лет, Всемирная организация здравоохранения признала его возбудителем гепатоцеллюлярного рака печени - одной из десяти самых распространенных в мире форм рака и, по канцерогенной значимости для человека, поставила его на второе место после курения. Это позволило рассматривать вакцину против гепатита В средством, пригодным для специфической профилак-

тики этой опухоли в эндемичных районах. И, надо признать, что широкая вакцинация населения за минувшие 15 лет позволила ощутимо снизить заболеваемость раком печени в ряде стран юго-западной Азии.

В 1971 г. Ф.Рэпп и Р.Дафф доказали наличие у вирусов простого герпеса онкогенных свойств. В те годы было опубликовано несколько сообщений о выявлении в клетках рака шейки матки антигена вируса простого герпеса 2-го серотипа и антител к ним у большинства женщин с этой опухолью. Вначале это было воспринято как косвенное свидетельство о существовании этиологической связи этого вируса и рака шейки матки. Однако, в 1987 г. Ф.Лоринес и Дж.Темпл в США показали, что возбудителями этого заболевания являются вирусы папилломы человека 16 и 19 типов, а вирус простого герпеса лишь играет при этом роль коканцерогена. Это мнение позднее полностью подтвердилось в широкомасштабных молекулярно-эпидемиологических исследованиях и ныне является общепризнанным.

В 1976 г. японские исследователи во главе с К.Такацуки описали ранее неизвестный лимфолейкоз, названный ими "Т-клеточным лейкозом взрослых". Его возбудителем оказался лимфотропный ретровирус человека, идентифицированный в США еще в 1978 г. Робертом Галло. С учетом этого, данный вирус назвали "human T-cell lymphotropic virus" (HTLV). В 1982 г. Р.Галло у больного Т-клеточным вариантом волосатоклеточного лейкоза изолировал второй лимфотропный вирус. Эти два вируса, в дальнейшем обозначаемые как HTLV-I и HTLV-II, были признаны возбудителями лейкозов человека.

В 1983 г. Р.Галло в США и Люк Монтанье во Франции идентифицировали вирус, вызывающий описанное два года ранее заболевание - СПИД, одним из наиболее частых проявлений которого было возникновение ряда злокачественных опухолей. Этот вирус, будучи весьма близким к ретровирусам человека, первоначально был обозначен как HTLV-III, а вскоре был назван "вирусом иммунодефицита человека" (ВИЧ). Всестороннее изучение этого вируса показало, что он не обладает прямыми онкогенными свойствами, а повышение частоты возникновения опухолей и инфицированных им лиц является, главным образом, результатом подавления иммунологической реактивности и, в основном, противоопухолевой резистентности. Лишь в 1994 году И.Чанг и М.Мур в США, а вскоре и другие исследователи, в клетках саркомы Капоши, возникшей у ВИЧ-инфицированных лиц, идентифицировали последовательности генома вируса герпеса 8 типа, сегодня признаваемого возбудителем этой опухоли.

В 1989 г. в США был идентифицирован вирус

гепатита С, который, как впоследствии выяснилось, имеет прямое отношение к возникновению рака печени, а по своей значимости, даже превосходит вирус гепатита В. Кроме того, высказано мнение, что этот вирус может иметь отношение к возникновению некоторых разновидностей лимфом у человека.

В настоящее время большинство ученых единодушно считает, что около 10% всех опухолей человека, прямо или косвенно, связано с вирусами. По всей вероятности, дальнейшее развитие науки, вооруженной тонкими молекулярно-биологическими методами и генно-инженерными технологиями, в обозримом будущем позволит доказать причастность вирусов к этиологии и ряда других злокачественных опухолей. В то же время, надо добавить, что сегодня имеются неопровержимые доказательства того, что даже неонкогенные вирусы, обладающие иммунодепрессивной активностью, способны

формировать в организме иммунодефицит, на фоне которого вероятность возникновения злокачественных опухолей может повыситься.

Итак, выдвинутая А.Боррелем столетие назад скромная гипотеза о возможной роли вирусов в этиологии рака оказалась весьма плодотворной. Претерпев долгий и драматичный путь, за сто лет она превратилась в стройную теоретическую концепцию, отражающую сущность процессов, научно-практическое значение познания которых сегодня выходит уже далеко за рамки вирусного канцерогенеза. Она вместе с другими теориями, каждая из которых, несомненно, заслуживает отдельного рассмотрения, позволила, уже в наши дни, вплотную приблизиться к пониманию истинной природы злокачественных опухолей.

С. М. Мамегова
Медицинский центр "Евромед", г. Баку
