

**СОДЕРЖАНИЕ**  
**журнала "БИОМЕДИЦИНА"**  
**№ 1, 2003 год**

**Обзоры**

*Н.О.Гудратов*  
7 Биомедицинское значение селена

*Р.А.Ахундов*  
12 Гипоксия: стратегия фармакологической регуляции

**Оригинальные статьи**

*Э.К.Гасымов, В.В.Банин, Т.М.Наджафова, Л.М.Лихачева, А.И.Шахмамедова*  
18 Распределение внутривенно введенной растительной пероксидазы в оболочках нерва на фоне экспериментального отека

*С.Р.Гиясбейли*  
21 Серологические маркеры инфицирования возбудителями трансфузионных вирусных гепатитов и субклинические нарушения функции печени у онкологических больных

*Ф.К.Балакишиева*  
24 Физические факторы в лечении и реабилитации больных с цереброваскулярными заболеваниями

**Краткие сообщения**

*Д.А.Зарединов*  
28 Загрязнение воздуха радоном и защита от него

*А.Форлано, М.Лучиа, И.Милова, Ф.Эминзаде*  
30 К фармакокинетике пролонгированного препарата альфа-интерферона

*А.Д.Алиев, С.Какунас*  
32 Электромиографическое обследование у пациентов с имплантными протезами зубов

*Е.Доган*  
34 Комбинированная метилмалоновая ацидурия - гомоцистинурия, сопряженная с лейкодистрофией мозга и гидроцефалией

**История биомедицины**

34 К 50-летию открытия структуры ДНК

**CONTENTS**  
**"BIOMEDICINE" journal**  
**№ 1, 2003**

**Reviews**

*N.O.Gudratov*  
7 Biomedical significance of selenium

*R.A.Akhundov*  
12 Hypoxia: strategy of pharmacological regulation

**Original articles**

*E.Gasymov, V.Banin, T.Nadzhafova, L.Likhatcheva, A.Shakhmamedova*  
18 Distribution of intravenously introduced plant peroxidase at perineural membranes on the experimental endoneural swell background

*S.R.Giyasbeily*  
21 Serological markers of hepatitis B virus infections and subclinical liver disorders among oncological patients

*F.Balakishiyeva*  
24 Physical factors in treatment and rehabilitation of patients with cerebrovascular diseases

**Brief communications**

*D.Zaredinov*  
28 Air pollution with radon and means of protection

*A.Forlano, M.Lucia, I.Milova, F.Eminzade*  
30 Concerning pharmacokinetics of pegilated interferon-alpha

*A.D.Aliyev, S.Kukunas*  
32 Electromyography examination of patients with dental implant prosthesis

*E.Dogan*  
34 Combined methylmalonic aciduria - homocystinuria coexisting with cerebral leukodystrophy and hydrocephaly

**History of biomedicine**

34 To 50-th anniversary of DNA structure discovering

## ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

### Биомедицинское значение селена

Н. О. Гудратов

Национальный центр онкологии,  
г. Баку, Азербайджанская Республика

Изучение биологических свойств селена (Se), открытого еще в 1817 г., началось лишь в XX в., а представления о его биологическом значении несколько раз менялись. Долгое время Se считали токсичным элементом и лишь в 1957 г. были опубликованы данные о том, что Se является необходимым микроэлементом. На протяжении последних 30 лет интерес к Se и содержащим его соединениям не угасает, а изучение его биохимических свойств и биомедицинской роли продолжается до сих пор.

Se широко распространен в земной коре, а соотношение количества Se и серы, составляет 1:6000. Он активно метаболизируется живыми системами, а из-за химического сходства с серой в ряде случаев заменяет ее в серусодержащих аминокислотах. В их составе Se накапливается в растениях и, далее, алиментарным путем попадает в организм животных и человека. В большинстве овощей и фруктов его количество, как правило, не превышает 0,01 мг/кг, исключая чеснок, грибы и редис, где содержание Se выше. В мясных продуктах Se достаточно много, в среднем, порядка 1,0-1,5 мг/кг (6, 23).

Около 60% Se находится в селенопротеине Р - транспортной и депо-форме Se. В организме Se находится в составе 21-й аминокислоты - селеноцистеина (17, 41).

Соединения, которые являются участниками или продуктами метаболизма Se, представлены низкомолекулярными веществами (селенометионин, селеноцистин, селеноцистеин) и функционально селенозависимыми ферментами. Из известных ныне 30 Se-содержащих ферментов, наиболее изучены тиреодоксинредуктаза (катализирует восстановление тиреоидоксина), иодотиреониндеиодониза (катализирует превращение протого гормона тироксина Т4 в его активную форму Т3), глицинредуктаза, никотингидроксилаза и, особенно, глутатионпероксидаза (ГПО), активный центр которой включает селеноцистеин (13, 25, 47, 53, 61, 63).

Изложенное выше и ряд других фактов определяют важную роль Se в метаболизме

и, соответственно, в жизнедеятельности теплокровных животных и человека. Если его количество в почве меньше 0,1 мг/кг, то это отражается не только на растениях, но и на здоровье домашнего скота и, соответственно, человека. Дефицит Se в организме животного приводит к некрозу печени, мышечной дистрофии, катаракте, нефрозу и снижению массы тела (42).

У жителей некоторых провинций Китая, отличающихся низким содержанием Se в почве, развивается кардиомиопатия (болезнь Кешана). Связанная с ней высокая ранняя смертность детей, успешно предотвращается добавлением в питьевую воду селенита натрия (20, 54). Se принимает непосредственное участие в метаболизме тиреоидных гормонов: снижение количества Se и I может вести к развитию микседемы (14, 43).

Учитывая эти и другие обстоятельства, Комиссия по продуктам питания Национальной Академии наук США установила, что ежедневное потребление Se для взрослого человека должно составлять 50-200 мкг в зависимости от региона (51).

Важнейшей биологической ролью Se, по-видимому, следует признать его участие в функционировании специализированной мультикомпонентной биохимической системы антисвободнорадикальной и антиоксидантной защиты (CAO3) организма, а также, прямо или опосредованно, сопряженных с ней процессах метаболизма гормонов и некоторых веществ, играющих важную роль в формировании иммунных реакций. Рассмотрению этих вопросов, в основном, и роли Se в процессах канцерогенеза и опухолевого роста, посвящен данный обзор.

**АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ.** Антиоксидантные свойства Se были обнаружены в 1953 г., когда выяснилось, что Se способен предотвращать гибель свиней от некроза печени, развивающегося при дефиците в пище витамина E (вЕ) и серусодержащих аминокислот и предупреждать эксудативный диатез птиц, вызванный дефицитом вЕ (24). Подобная взаимозаменяемость вЕ и Se-содержащих веществ косвенно

указывала на наличие у Se антиоксидантных свойств.

В 1973 г. выяснилось, что Se входит в состав глутатионпероксидазы (ГПО), молекула которой содержит 4 идентичные субъединицы, каждая из которых содержит атом Se в форме селеноцистеина (28).

ГПО - фермент, восстанавливающий перекиси и гидроперекиси в реакциях, в которых специфическим донором водорода является глутатион (ГН). При этом, акцепторами водорода могут служить различные гидроперекиси (жирные кислоты, стероиды, простагландины, тимидин и др. (1, 30).

Реакция, которая инициирует свободнорадикальное окисление (СРО) начинается с образования супероксидного радикала (O), который реагируя с ионами водорода, образует перекись водорода. И (O), и перекись водорода являются промоторами окисления полиненасыщенных фосфолипидов мембран. Еще более сильным инициатором СРО является и гидроксильный радикал (ОН), образующийся при взаимодействии (O) и перекиси водорода в присутствии трехвалентного железа (реакция Габера-Вейса). В данной реакции образование ОН-радикала предотвращается восстановлением, либо (O-радикала) супероксиддисмутазой (СОД), либо перекись водорода - ГПО (1). Несмотря на то, что и каталаза восстанавливает перекись водорода, в нормальных физиологических условиях ее уровень в клетке регулируется ГПО. Эритроциты, как весьма чувствительные к перекисям клетки, содержат и каталазу, и ГПО (61).

Селензависимая ГПО играет существенную роль в функционировании мультикомпонентной системы анти-свободнорадикальной и антиоксидантной защиты (САОЗ) организма, представленной, в основном, ферментами супероксиддисмутазой, каталазой, пероксидазой, глутатионредуктазой, а также ГН, вЕ, убихиноном и др. (39, 56). При этом, вЕ, являясь липофильным агентом и локализуясь в мембранных системах, инактивирует свободные радикалы (СР) и кислород, которые инициируют перекисное окисление липидов (ПОЛ). ГПО дополняет антиоксидательную активность вЕ, инактивирующего перекиси и гидроперекиси жирных кислот, которые не могут быть субстратами ГПО.

Иначе говоря, ГПО и вЕ блокируют образование СР в различных стадиях ПОЛ (38).

Активность ГПО прямо зависит от количества Se, поступающего с пищей: дефицит Se (менее 0,1 мг/кг) резко снижает (вплоть до исчезновения) ее активность в крови, печени и других органах.

Такая зависимость позволяет считать, что антиоксидантная активность Se связана, в ос-

новном, с ферментом ГПО. При этом, повышая количество Se в рационе, можно добиться стабилизации активности ГПО. Это указывало, что у человека и животных имеет место насыщение ГПО селеном (62).

В 1976 г. был обнаружен еще один фермент, метаболизирующий гидроперекиси, но не являющийся селензависимым - глутатион-S-трансфераза (ГТ). Хотя ГПО и ГТ выполняют аналогичные функции, они отличаются друг от друга. В частности, их активность "отвечает" на дефицит Se в пище рецiproкно: если его низкое содержание угнетает активность ГПО в гепатоцитах, то активность ГТ, при этом, значительно возрастает, что, возможно, являет собой компенсаторную реакцию на снижение активности ГПО (35).

Изложенного выше достаточно для понимания того, почему и как дефицит Se может приводить к развитию патологии в организме. Очевидно, что важнейшим фактором при этом является нарушение нормального функционирования САОЗ, приводящее к накоплению в нем недоокисленных метаболитов и, в частности, СР (1).

Известно, что длительная активация СРО может вести к вялости, гипотонии, повышению хрупкости стенок кровеносных сосудов, расстройству функций желудочно-кишечного тракта, аритмии, бесплодию и, даже, к преждевременному старению. Все эти и ряд других признаков характеризуют состояние, известное под названием "свободнорадикальной патологии". Оно может наступить как самостоятельно при недостатке в пищевом рационе биоантиоксидантов, отравлениях кислородом и четыреххлористым углеродом, под действием ультрафиолетового излучения, так и в виде заболеваний, сопутствующих авитаминозу С, психоэмоциональному стрессу, гипокинезии на фоне избыточного и несбалансированного питания (6).

Большой интерес вызывает зависимость фертильности мужчин от деятельности САОЗ, в частности, от активности ГПО: показано, что активность одного из изоферментов ГПО в сперме инфертильных мужчин в 2 раза, а у мужчин с олигоазоспермией, в 3 раза ниже, чем у здоровых мужчин (36).

Антиоксидантные свойства Se весьма интересны и с точки зрения онколога, поскольку канцерогенезу и опухолевому росту сопутствуют прогрессирующие нарушения метаболизма и, в том числе, изменение деятельности системы, обеспечивающей антиоксидательную защиту организма (2, 9).

Роль СРО в патогенезе злокачественных опухолей (ЗО) и лечебное действие различных биоантиоксидантов впервые систематически рассмотрено академиком Н.М.Эммануэлем. Сложность изучения этого вопроса, прежде всего, состояла в том, что интенсивность СРО в ЗО за-

висит от ряда факторов: скорости роста, гистогенеза и степени злокачественности неоплазм, а также от состояния САОЗ организма, пораженного опухолью. Известно, что чувствительность опухолевых клеток (ОК) к продуктам ПОЛ несколько снижена, так как САОЗ в тканях ЗО ослаблена. Однако, попытка положить этот факт в основу методов лечения онкологических заболеваний путем увеличения количества токсических СР не увенчалась успехом, поскольку активность ферментов, участвующих в их детоксикации оказалась неодинаковой.

Изложенное выше позволяет считать, что антиоксидантная активность Se связана с ферментом ГПО, роль которой в опухолевом процессе неоднозначна и зависит от параметров ЗО и состояния САОЗ организма и ряда других факторов.

**АНТИКАНЦЕРОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ.** В 1943 г. появилось первое сообщение A.Nelson et al. о том, что Se-содержащие соединения обладают канцерогенной активностью и способны вызывать развитие гепатомы. Уже в 1949 г. S.Clayton et al. обнаружили, что некоторые его соединения, напротив, предотвращают возникновение опухолей. Долгое время истинное положение вещей в этом вопросе оставалось неясным.

Эпидемиологические исследования, проведенные в целом ряде стран в начале 70-х гг., обнаружили в ряде регионов мира существование отрицательной корреляции между содержанием Se в почве и фураже и показателями смертности от ЗО. Было показано, что у людей, проживающих в регионах с повышенным количеством Se в почве, независимо от пола, смертность от рака тонкого и толстого кишечника, мочеполовой системы и почек ниже. В этих регионах мужчины меньше болели раком носоглотки, глотки, гортани и пищевода, а женщины - раком яичника, молочной железы и шейки матки. На основании весьма представительного эпидемиологического материала было предложено повысить пищевой рацион содержанием Se для понижения риска заболевания раком у человека (55).

В 1975 г. Международное Агентство по изучению рака (МАИР) заключило, что имеющиеся данные дают основание для оценки Se как микроэлемента, не обладающего канцерогенностью для человека. В то же время, МАИР считало, что доказательства о существовании негативной корреляции между региональной смертностью от рака и уровнем Se неубедительны.

МАИР указало, что для подтверждения реальности существования данной корреляции, необходимо получить ответ на два вопроса: во-первых, влияет ли увеличение Se в рационе на частоту возникновения рака, и, во-вторых, мо-

жет ли низкое содержание Se стать причиной рака.

Все последующие эпидемиологические работы, проведенные в различных странах позволили ответить на первый вопрос положительно. По существу второго вопроса можно заключить, что низкое содержание Se не является непосредственной причиной возникновения ЗО, но, вместе с тем, оно увеличивает чувствительность организма к различным эндо- и экзогенным канцерогенным факторам.

В настоящее время считается, что уровень Se в крови может служить биохимическим индикатором наличия у пациентов ЗО. Так, обследование больных ЗО различных локализаций (колоректальный рак, ЗО головы и шеи, рак простаты) показало, что у них концентрация сывороточного Se была примерно, в 2 раза ниже, чем у здоровых лиц (12, 26, 44, 45, 59). Кроме того, показано, что низкий уровень Se в крови в 4-5 раз увеличивает риск возникновения рака простаты (16, 48).

Интересны и результаты экспериментальных исследований антиканцерогенной активности Se-содержащих соединений (селенид, селенит и селенат натрия, диоксид Se, селенометионин, селендиглутатион и др.), осуществленных на моделях канцерогенеза, индуцированного различными химическими канцерогенами и некоторыми онкогенными вирусами. Оказалось, что в абсолютном большинстве случаев, независимо от органной и тканевой локализации индуцируемых ЗО, эти соединения проявили выраженную антиканцерогенную активность. При этом, в большинстве случаев, Se добавляли в питьевую воду или, реже, в пищу в дозе 0,5-6 ppm (part per million). (13, 31, 33, 52, 57, 58). В наших исследованиях отчетливую антиканцерогенную активность проявили и Se-производные урацила, введение которых животным, получавшим диэтилнитрозамин статистически достоверно снижало не только частоту возникновения опухолей, но и продолжительность латентного периода канцерогенеза (9).

Большой материал, накопленный в ходе обширных эпидемиологических наблюдений и многих экспериментальных исследований позволил Национальному институту рака США еще в 1980 г. причислить Se, наряду с витаминами А, Е и С, к антипромоторам канцерогенеза и для снижения риска заболевания раком и профилактики ЗО рекомендовать повысить содержание Se в пищевом рационе до 200-300 мкг в сутки.

Анализ имеющейся в литературе информации, позволяет считать, что антиканцерогенная активность Se не является органоспецифичной, а ее реализация не связана с вмешательством в метаболизм канцерогенов, поскольку, она

проявляется по отношению к канцерогенам различной химической природы и механизма действия (29, 32, 49). Кроме того, она проявляется при введении Se как во время, так и после введения канцерогена, что указывает на то, что Se влияет не только на стадии промоции, но и на стадии инициации канцерогенеза.

Механизмы реализации этой активности раскрыты лишь частично. Скорее всего, она связана с увеличением активности ГПО, обезвреживающей перекись водорода, органические гидроперекиси и другие СР и защищающей ДНК от токсического действия продуктов СРО. Интересны и данные о том, что Se ингибирует интеграцию канцерогенов в ДНК, провоцирующих инициацию канцерогенеза (56). Кроме того, Se-содержащие соединения могут участвовать в метаболизме основного эндогенного антиоксиданта - ГН, который, помимо детоксикации СР, участвует в регуляции пролиферации и дифференцировке лимфоцитов; стимулируя активность макрофагов и естественных киллерных клеток (ЕКК), он может модулировать естественную противоопухолевую резистентность (ЕПР) (58).

Завершая этот раздел обзора, отметим, что способность Se-содержащих соединений активизировать СПОЗ организма, в большинстве случаев, предопределяет наличие у них радиопротективных и антиоксидантных свойств. Это связано с тем, что патогенное действие ионизирующего излучения и развитие многих типов экзо- и эндотоксикозов неразрывно связано с повышением в организме количества биотоксичных СР (1).

К последнему примыкает и массив данных, касающихся успешного применения Se-содержащих соединений для лечения токсических гепатитов (8). В частности, и в наших исследованиях нами показано, что применяя одно из Se-содержащих производных урацила удавалось ощутимо ослабить проявления токсической гепатопатии, обусловленной введением тетрахлорметана и диэтилнитрозамина и ее угнетающее влияние на ЕПР и рост перевивной опухоли (9, 10).

**ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА.** За минувшие, более чем 50 лет накоплен фактический материал, свидетельствующий о том, что ряд Se-содержащих органических соединений обладает противоопухолевой активностью: в экспериментах они угнетали рост как химически индуцированных, так и перевивных ЗО. Более того, одно из них (селенуанозин) уже давно используется в клинической онкологии (3).

Механизм их противоопухолевого действия, также, раскрыт лишь частично. Теоретически допускается существование нескольких механизмов обеспечения противоопухолевой ак-

тивности Se-содержащих органических соединений. Так, увеличивая активность ГПО, они могут проявлять противоопухолевую активность путем нейтрализации свободных радикалов, образующихся в избытке в организме, в котором растет ЗО. Возможно, что независимо от химической природы поступаемых Se-содержащих соединений, Se связывается с 2 молекулами ГН, образуя селенодиглутатион. Последний, блокируя фактор элонгации трансляции, является сильным ингибитором биосинтеза белка. Кроме того, известно, что Se, в больших количествах, может блокировать S-G2 фазу митотического цикла и подавлять синтез ДНК. Есть также и сведения о том, что соединения Se ингибируют ДНК-метилтрансферазы, что также может играть не последнюю роль в реализации противоопухолевой активности этих соединений (3, 30).

И, наконец, Se обладает способностью стимулировать иммунопоэз и, в частности, известно, что синтез простагландинов и лейкотриенов, играющих важную роль в регуляции иммунитета, сопряжен с ГПО, в состав которой входит Se (30).

Противоопухолевая активность Se может быть косвенно связана с ГН, который активизируя макрофаги и ЕКК, стимулирует ЕПР. Только этот факт, уже сам по себе, мог бы удовлетворительно объяснить противоопухолевое действие Se-содержащих соединений (11, 15, 18, 19, 21, 22, 27, 34, 37, 40, 46, 50, 60).

Исследуя механизм противоопухолевой активности двух Se-содержащих производных урацила (7), мы показали, что они не влияют на интенсивность синтеза ДНК (т.е., не являются истинными антиметаболитами). Поэтому, используя модуляторы ГН (4), мы установили, что в основе их противоопухолевой активности лежит опосредованная ГН реализация их иммуномодулирующих свойств и, в частности, способность стимулировать цитотоксичность ЕКК (3).

Подводя итоги, необходимо подчеркнуть, что изложенные в обзоре данные лишь частично отражают современные представления об исключительно важных биомедицинских аспектах общенаучного значения селена и его соединений. Нашей же скромной целью было, не претендуя на представление исчерпывающей информации о селене в небольшом обзоре, лишь возбудить к нему и его соединениям внимание, не искушенного в этой области, читателя.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994.
2. Гудратов Н.О. - В кн: Тезисы конф., посвященной 100-летию открытия рентгеновских лучей. Баку, 1995, с.18.
3. Гудратов Н.О. - Здоровье (Баку), 1997, N 9, с.22.
4. Гудратов Н.О., Мамедов М.К. - Патол. физиология и эксперим. терапия, 1991, N4, с.36.
5. Гудратов Н.О., Мамедов М.К. - Здоровье (Баку), 2002, N.8, с.13.
6. Гудратов Н.О., Мамедов М.К., Зейналов Р.С. Рак и питание. Баку: Азернешр, 1991.
7. Гудратов

Н.О. и др. - Химиотерапия опухолей в СССР, 1990, N56, с.200.  
 8.Кудрин А.Н., Левшин Б.И., Мехтиев М.А. Фармакотерапия препаратами селена экспериментального гепатита. Баку: Элм, 1982. 9.Мамедов В.Т., Гудратов Н.О. - В кн.: Пробл. онкологии и мед. радиологии. Баку, 1991, т.1, с.193. 10.Семененко Т.А., Гудратов Н.О. - В кн.: Мат-лы конф., посвященной 75-ти летию А.Т.Аббасова. Баку, 2003, с.33. 11.Alaejos M., Dias Romero F. - Nutrition, 2000, v.16, p.376. 12.Backovie D. et al. - Biol.Trace Elem.Res., 1999, v.67, p.55. 13.Batcioglu K. et al. - Eur.J.Cancer Prev., 2002, v.11, p.57. 14.Berggren M. et al. - Biochem.Pharmacol., 1999, v.57, p.187. 15.Bergman K., Slanina P. - Anticancer Res., 1986, N.6, p.785. 16.Brooks J. et al. - J.Urol., 2001, v.166, p.2034. 17.Brown K., Arthur J. - Public Health Nutr., 2001, v.4, p.593. 18.Buell D. - Seminars in Oncology, 1983, v.10, p.311. 19.Burk R. - Curr.Opin. Gastroenterol., 2001, v.17, p.162. 20.Collip P., Chen S.- New Eng.J.Med., 1981, V.304, p.1304. 21.Combs G. - Med. Klin., 1999, v.94, p.18. 22.Combs G. et al. - Biofactors, 2001, v.14, p.153. 23.Couning D.- Nutr.Bull., 1991, N.16, p.36. 24.Dam H. et al. - Acta.Physiol.Scand., 1957, N.41, p.149. 25.Early D. et al. - Am.J.Gastroenterol., 2002, v.97, P.745. 26.Fernandez-Banares F. et al.- Ibid. p.2103. 27.Fleming J., Ghose A.- Nutr.Cancer., 2001, v.40, p.42. 28.Flohe L. - Curr.Top.Cell., 1985, N.27, p.487. 29.Garberg P., Hogberg J. - Biochem. Pharmacology, 1987, v.36, p.1377. 30.Gudratov N. - Int. Islamic medical J., 1997, N 1-2, v.2, p. 67. 31.Ip.C. - Ann. Clinical Res., 1986, N.18, p.22. 32.Ip C., Herry T. - J.Nat.Cancer Inst., 1989, v.81, p.839. 33.Ip C. et al. - Anticancer Res., 1999, v.19, p.2875. 34.Ip C. et al. - Cancer Metastasis Rev., 2002, v.21, P.281. 35.Jackhy W. - Ad.Enr., 1977, N.46, p.383. 36.Keskes-Ammar L. et al. - Arch. Androl., 2003, v.49, p.83. 37.Kim Y., Milner J. - Nutr.Cancer, 2001, v.40, p.50. 38.Van Lieshout E. et al. - Oncol.Rep., 1998, v.5, p.959. 39.Leist M. et al.- Biol.Trace Elem.Res., 1999, v.68, p.159. 40.Medina D. et al.- Cancer Res., 1983, N 43, p. 2460. 41.Moschos M. - Cell Mol.Life Sci., 2000, v.57, p.1836. 42.Moxon A., Olson O. Selenium. NY: Van Nostrand, 1974. 43.Mustacich D., Powis G.- Biochem.J., 2000, N.346, p.1. 44.Navarrete M. et al. - Biol.Trace Elem.Res.,2001, v.79, p.97. 45.Navarro-Alarcon M., de la Serrana H. - Sci.Total Environ., 1998,

v.212, p.195. 46.Navarro-Alarcon M., Lopez-Martinez M.C. - Ibid., 2000, N 249, p.347. 47.Newland L. Selenium.- In: Handbook of environmental chemistry.Ed.O.Hutzinger. Springer-Verlag, 1982, v.3, p.45. 48.Nomura A. et al. - Cancer Epid. Biomarkers Prev., 2000, v.9, p.883. 49.Peleg I. et al.,- Med.Oncol & Tumor Pharmacother., 1985,V.2, N.3, p.157. 50.Rayman M. - Lancet, 2000, N 356, p.233. 51.National Research Council Food and Nutrition Board USA. 1980, 9-th ed. p.162. 52. Reid M. et al.- Cancer Epid. Biomarkers Prev., 2002, v.11, p.1285. 53.Saito Y., Takahashi K. - Eur.J.Biochem., 2002, v.269, p.5746. 54.Salonen J., Huttunen J. - Ann. Clin.Res., 1986, V.18, p.30. 55.Shamberger R. Biochemistry of selenium. NY: Plenum Press, 1983. 56.Shen H. et al.- Free Radicals Biol.Med., 2000, v.28, p.1115. 57.Thirunavukkarasu C., Sakthisekaran D. - J.Cell Biochem.Funct., 2003,v.88, p.578. 58.Thirunavukkarasu C., Singh J.- Cell Biochem.Funct., 2001, v.19, p.265. 59.Thompson F. et al. - Cancer Causes Control, 2002, v.13, p.517. 60.Ullrey D. - J.Anim.Sci., 1987, N.65, p.1712. 61.Whitin J. et al.- Mol.Genet.Metab., 1998, v.65, p.238. 62.Zhang Z. et al. - Biol.Trace Elem.Res., 2000, v.73, p.67. 63. Zimmermann M., Kohrle J. - Thyroid, 2002, v.12, p.867.

**SUMMARY**

**Biomedical significance of selenium**

**N.Gudratov**

*The review contains brief summarized information about the biomedical significance of selenium and its chemical compounds.*

*The author presents modern views to antioxidative, anticarcinogenic, antitumour and some other biological activities of selenium and its compounds and describes main known mechanisms of its realization.*

Поступила 22.01.2003

## Гипоксия: стратегия фармакологической регуляции

**Р. А. Ахундов**

Азербайджанский Медицинский Университет,  
г. Баку, Азербайджанская Республика

Гипоксия была описана еще в древности: во время высокогорных военных переходов Кира (530 г. до н.э.), в наблюдениях Эмпедокла (480 г. до н.э.), в походах Александра Македонского (356-323 до н.э.). Свидетельства опасного для здоровья человека действия дефицита кислорода оставлены и в документах более позднего времени: в описаниях путешествия Марко Поло через Тянь-Шань, кругосветных переходов Магеллана, Дарвина, Прежевальского и др. В дальнейшем, появление техногенного воздухоплавания, авиации, космических полетов, завоевание морских глубин, шахтные работы и другие выдвинули проблему гипоксии в разряд весьма актуальных. Такими исследователями, как Гук, братья Монгольфье, Гумбольдт, Торичелли, Паскаль, Бойль, Ферье и др., доказали, что симптомы дефицита кислорода (в виде воздушной или горной болезни, *mountain sickness, mal de montagne*) приводят к преходящим или необратимым изменениям в состоянии и поведении человека (25).

Изменения экологии, накопление токсических продуктов в биосфере и, как следствие, снижение количества кислорода в глобальном масштабе (18-19% против 21%) создало условия для повсеместной гипоксии. В итоге происходит снижение доставки кислорода к тканям до уровня, недостаточного для аэробных реакций образования энергии. Кислородная недостаточность, наблюдаемая при различных патологических состояниях, не только осложняет течение болезни, но нередко определяет её исход. Ответная реакция адаптированного организма при гипоксии включает комплекс приспособительных реакций, способствующих устранению специфических нарушений типа одышки и учащения сердцебиения. Различают срочные компенсаторные механизмы, направленные на предотвращение развития и восстановление последствий острой гипоксии в ближайший период, и долгосрочные механизмы адаптации, обеспечивающие увеличение резистентности организма к гипоксии (37).

Проблема фармакологической коррекции гипоксических состояний сегодня относится к числу приоритетных. Ее развитие связано с име-

нами таких фармакологов, как В.В.Закусов, А.В. Вальдман, С.Б.Середенин, Л.Д.Лукьянова, Т.А. Воронина, Ю.М.Виноградов, А.И.Арчаков и др. Именно этой школой для обозначения средств защиты от гипоксических повреждений и был предложен термин "антигипоксанты".

В настоящее время накоплен значительный банк данных о механизмах биоэнергетической гипоксии, позволивший создать различные классификации гипоксических проявлений (29, 30, 31).

**МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ.** Патологическая гипоксия возникает при снижении кислорода в окружающей среде, нарушении функции дыхания, сердечно - сосудистой системы, при ослаблении транспортной функции крови, воздействии ядов клеточной цепи и др. Каждый из этих факторов, в той или иной форме, снижает или прекращает доставку кислорода в клетку и, как следствие, нарушает процессы биоэнергетического дыхания.

Различают 3 стадии этого процесса: 1) компенсаторную, активирующую ферментный комплекс (усиливаются окислительные процессы на субстратном, НАДН-оксидазном и сукцинатоксидазном уровне); 2) декомпенсированную фазу, включающую инактивацию электронотранспортной функции цитохромов: при этом снижается содержание АТФ и активируется перекисное окисление липидов (ПОЛ). На уровне организма эта стадия начинается при снижении уровня кислорода в окружающей среде ниже 10% и 3) терминальную стадию, при почти полном отсутствии кислорода, вследствие инактивации цитохромоксидазы вплоть до аноксического состояния.

Таким образом, биоэнергетическая гипоксия - это сложный, фазный процесс, развивающийся при различных формах кислородной недостаточности. В его основе лежат последовательные изменения свойств митохондриальных ферментных комплексов, приводящие к нарушениям энергосинтезирующей функции дыхательной цепи, которая начинается на субстратном уровне и распространяется к терминальному ее участку (32, 43).

КОРРЕКЦИЯ БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ГИПОКСИИ. Воздействие на вызванные гипоксией нарушения базируется на представлениях об описанных механизмах. Из этого следует, что восстановление функции дыхательной цепи на ранних стадиях гипоксии должно включать либо восстановление функции ее НАД-зависимого участка, либо активацию альтернативных НАДН-оксидазному пути компенсаторных метаболических потоков, обеспечивающих поступление электронов на цитохромный участок и поддерживающих, тем самым, его способность к образованию энергии.

На этой стадии гипоксии требуется рациональная фармакотерапия, которая должна ориентироваться на уменьшение метаболических сдвигов, возникших в результате нарушения компенсаторных механизмов организма. Исходя из направленности различают 2 большие группы антигипоксантов: 1) коррегирующих работу систем транспорта кислорода к тканям и 2) коррегирующих метаболические нарушения, развивающиеся в условиях гипоксии (антигипоксантами метаболического типа). Средства, действие которых связано с непосредственной коррекцией нарушений функции дыхательной цепи при гипоксии, на восстановление активности различных ее ферментных комплексов обозначают как "антигипоксантами энергизирующего действия".

Как следует из системы нарушений энергетического аппарата при гипоксии, способы восстановления функции дыхательной цепи должны различаться на разных стадиях гипоксии. На ранней, компенсированной стадии коррекция должна быть направлена либо на восстановление электронтранспортной функции митохондриального ферментного комплекса дыхательной цепи, либо на активацию альтернативных НАД-оксидазному пути компенсаторных метаболических потоков.

Коррекция нарушений электронтранспортной функции митохондриального ферментного комплекса достигается с помощью веществ, способных шунтировать перенос электронов на участке НАДН - Коэнзим Q (CoQ), т.е. обладающих донорно-акцепторными свойствами.

Другой подход восстановления функции дыхательной цепи на ранних стадиях гипоксии - это использование средств, усиливающих альтернативные НАДН-оксидазному пути окисления, компенсаторные метаболические пути образования АТФ. Одним из них является сукцинат-оксидазное окисление. Однако, введение с этой целью экзогенной янтарной кислоты малоэффективно в силу ее плохой проницаемости через биологические мембраны. Активация сукцинато-оксидазного окисления при гипоксии достигается через повышение активности сукцинатдегидрогеназы: путем активации ферментных реак-

ций, связанных с эндогенным образованием сукцината, либо через введение его предшественников, которые метаболизируются в этих реакциях.

Неадекватное снабжение тканей и органов кислородом обязательно сопровождается нарушениями функции митохондриальных ферментных комплексов, что в конечном счете приводит к подавлению аэробного синтеза энергии, энергозависимых функций и метаболизма клеток. Таким образом, дыхательная цепь в условиях снижения доставки кислорода к клеткам вовлекается в процесс как единая функционально-метаболическая система, выполняя, тем самым, роль регулятора и модулятора потребления кислорода и скорости его поступления из внеклеточной среды к митохондриям (13). Следует, однако иметь в виду, что причиной митохондриальных нарушений (биоэнергетической гипоксии) могут быть не только дефицит кислорода, но и токсические эффекты различных веществ экзогенного и эндогенного происхождения, называемыми "ядами дыхательной цепи".

Этот феномен был известен давно. Раньше под тканевой гипоксией подразумевали только специфическое ингибирование цитохромоксидазы такими ядами, как цианины, азид, СО, которые подавляют процесс переноса электронов на терминальном участке дыхательной цепи благодаря потере способности фермента взаимодействовать с кислородом. Такая форма гипоксии называется также гистотоксической или цитотоксической. Однако, известно, что подавление переноса электронов различными токсическими веществами экзогенной или эндогенной природы может происходить в любом участке дыхательной цепи (24). Не исключено, что токсические метаболиты эндогенного происхождения, образующиеся при патологии, выполняют роль таких "внутриклеточных ядов" и могут трансформировать функцию митохондриальных ферментов, способствуя развитию различных форм гистотоксической гипоксии. Парадоксально, что эти нарушения могут происходить не только при снижении, но и при избыточном увеличении содержания кислорода в окружающей среде, например при гипероксии, при физических перегрузках, лучевой болезни и т.п. (23).

Митохондриальные нарушения, возникающие при гипоксии, коррелируют с фазными изменениями в содержании различных компонентов адениннуклеотидного пула (АТФ, АДФ, АМФ). Показано, что для первой стадии характерно лишь относительно небольшое снижение содержания АТФ. Оно сопровождается увеличением внутриклеточного уровня АТФ и соответственно уменьшением отношения АТФ/АДФ. На дальнейшей стадии биоэнергетической гипоксии, когда содержание АТФ линейно снижается, соот-



ношение АТФ/АМФ становится минимальным и происходит снижение суммы адениннуклеотидов и значений энергетического заряда (30).

Нельзя не учитывать еще один подход - нефармакологический. Речь идет об увеличении резистентности организма к гипоксии с помощью адаптации. Длительная периодическая и, особенно, прерывистая адаптация к гипоксии приводят к перестройке энергетического обмена таким образом, что не только восстанавливается окислительная способность НАД-зависимого пути, но и изменяются кинетические свойства ферментов дыхательной цепи, особенно митохондриального ферментного комплекса. Это является механизмом увеличения резистентности дыхательной цепи в условиях сниженного содержания кислорода. Таким образом, в механизмах адаптации к гипоксии ключевую роль играет энергетический обмен.

В процессе длительной адаптации вклад НАДН-оксидазного окисления в процесс аэробного образования энергии увеличивается так же, как и способность фермента окислять CoQ. Одновременно происходят и изменения кинетических характеристик цитохромоксидазы. Все это препятствует инактивации этих ферментов при гипоксии. Таким образом, адаптация является высокоэффективным способом увеличения резистентности клетки и организма к кислородной недостаточности и находит все большее применение в медицине (26).

**ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИГИПОКСАНТОВ.** Применение современных антигипоксантов должно обеспечить как минимум коррекцию энергетического обмена и стабилизацию клеточных и субклеточных мембран. Эффективность этих лекарственных средств может реализоваться посредством влияния на основные патогенетические звенья гипоксии: путем снижения потребности тканей в кислороде и энергии, блокированием кальциевых каналов, ингибированием метаболизма арахидоновой кислоты и ПОЛ.

В этом плане многим требованиям отвечает один из первых препаратов с высокой антигипоксической активностью - гутимин. Метаболические эффекты, реализуемые гутимином при гипоксии обусловлены его способностью активизировать гликолиз, не увеличивая при этом потребление кислорода и улучшением функционирования митохондриальной электрон-транспортной цепи дыхания, что поддерживает сопряженность окисления и фосфорилирования. Кроме того, гутимин повышает в тканях содержание цАМФ, являющегося эндогенным протектором гипоксии (36).

Доказаны регулирующие роль никотинамидных коферментов в условиях гипоксии и возможность фармакологической коррекции их содержания в тканях организма. Ограничение НАД-

зависимого окисления при гипоксии способствует снижению скорости превращений субстратов в цикле Кребса, повышению отношения лактат/пируват, развитию метаболического ацидоза. Устранение же "перевосстановленности" клетки и блока электронтранспортной функции дыхательной цепи на НАД-зависимом ее участке достигается, в первую очередь, веществами с донорно-акцепторными свойствами и, конкретно, никотинамидом или его аналогами, которые способны шунтировать перенос электронов на участке НАДН-CoQ. Никотинамид обладает способностью усиливать биосинтез НАД - коферментов и стимулировать образование АТФ (40). Такими же свойствами обладают его электронно-структурные аналоги, синтезированные методами моделирования и конструирования молекулы никотинамида с помощью введения различных фармакофоров в разные позиции пиридинового цикла (21).

Собственными исследованиями установлено, что никотинамид в дозах 500-1000 мг/кг обладает защитными свойствами при острых гипоксиях разного генеза. Так, на модели гипобарической гипоксии он в 2 и более раз увеличивает выживаемость животных в барокамере. Антигипоксическую активность он проявлял и при нормобарической и метгемоглобиновой (гемической) гипоксии. Еще большей активностью обладали его аналоги никоморфолин и мексидол, причем их действие проявлялось в меньших дозах (10-100 мг/кг). Их защитный эффект выражался как в удлинении средней продолжительности жизни животных в условиях острого дефицита кислорода (выживаемость достигала 400-600%), так и в возрастании процента выживших животных после 30 мин экспозиции, который составил 20-50% (10). Антигипоксические эффекты мексидола связаны с его сукцинатсодержащим энергетическим субстратом (15). Они усиливаются именно благодаря наличию у него антиоксидантных свойств (2).

Роль сукцината, как антиокислителя, соизмерима с эффектом синтетического антиоксиданта ионола. Препарат обладает способностью модифицировать фосфолипиды, обеспечивая их ресинтез и снижает выход калия из митохондрий. Сукцинат, входящий в состав мексидола участвует в регуляции обмена кальция, обладает катехоламиниметическими, антитератогенными, гепатопротекторными и антихолестериногенными свойствами (27). Действие мексидола проявлялось на организменном уровне при самых разных формах гипоксии, но особенно, в условиях гипобарической гипоксии, когда препарат снижал потери АТФ в тканях в условиях кислородной недостаточности, а также нормализовал процессы окислительного фосфорилирования, т.е. оказывал прямое энергезирующее

действие. При этом, эффекты мексидола были тканеспецифичными и более выраженными в тех клетках, в которых потенциальная возможность для активации сукцинатоксидазного пути была больше (мозг и сердце высокорезистентных животных).

Учитывая, что один из ярких представителей группы ноотропов - пирацетам, наравне с антиамнестической активностью, обладает ярко выраженным противогипоксическим действием на различных моделях гипоксии, значительное внимание уделено его антигипоксическому эффекту. Будучи циклическим производным ГАМК, он легко проникает через гематоэнцефалический барьер, который не проходим для ГАМК, но при этом не оказывает ГАМК-подобного действия. Обладая высоким тропизмом к мозговой ткани, он изменяет ее метаболизм, повышает утилизацию глюкозы, увеличивает скорость оборота АТФ и РНК, способствует синтезу фосфолипидов (14).

Регулируя энергетические процессы, пирацетам повышает устойчивость тканей мозга при гипоксии и токсических воздействиях. Он оказывает благоприятное действие на структуру нейронов, в частности на клеточную и ядерную оболочку, рибосомальный аппарат (усиливает синтез ядерной РНК в головном мозге), структуру митохондрий и лизосом. Важно, что при этом, быстро восстанавливается дыхательная активность митохондрий, что обеспечивает адекватное энергетическое снабжение нейронов - не возникает условия для аутолизиса (39). Таким образом, пирацетам повышает устойчивость клеток мозга к различным неблагоприятным воздействиям, активирует пластические процессы нервной клетки и оказывает положительное влияние на высшую интегративную функцию головного мозга, т.е. действует по принципу повышения "активной" резистентности (35).

Протекторное действие, при гипоксии, токоферолов и, в частности, витамина Е доказано в ряде исследований (45, 47). Это действие связывают со стабилизацией свободно-радикальных процессов и перекисления ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов мембран. Препарат участвует в тушении свободных радикалов, выступая в роли фенольного ингибитора цепных свободнорадикальных реакций и наиболее эффективен на начальном этапе реперфузии (49). Витамин Е предупреждает гипоксическую депрессию супероксиддисмутазы и каталазы. Вместе с тем, как акцептор электронов и  $H^+$  препарат способен нормализовать соотношение НАД и НАДН, которое при гипоксии сдвинуто в сторону повышения восстановленных форм никотинамидных коферментов.

Учитывая важную роль ионов кальция в патогенезе гипоксического синдрома, особое вни-

мание привлекает группа блокаторов кальциевых каналов, способных изменить поток кальция через плазматические мембраны (43). Многообразие фармакологических эффектов, проявляемых этой группой лекарственных средств обеспечивает 100% выживаемость животных при профилактическом применении в условиях острой гипоксии. Установлено, что эти препараты увеличивают соотношение простаглицлин/тромбоксан, что реализуется в антиагрегантном, сосудорасширяющем и мембранопротекторном действии.

С одной стороны, являясь ингибиторами фосфодиэстеразы цАМФ, они улучшают метаболизм цАМФ - известного протектора при гипоксическом синдроме. С другой стороны, изменяя ток кальция через плазматические мембраны, предупреждают выход кальция из клеточного депо и развитие, так называемого, "кальциевого дефицита" в условиях гипоксии. Немаловажное значение в реализации фармакологической активности этих препаратов при гипоксии, имеют и их антиоксидантные и антирадикальные свойства. Интегральный эффект блокаторов ионов кальция сводится к снижению концентрации свободного кальция в цитоплазме клетки, стимуляции энергетического метаболизма, устранению ацидоза, а также снижению активности кальмодулин-зависимых реакций и степени ПОЛ в условиях гипоксии.

Коррекция нарушений электротранспортной функции митохондриального ферментного комплекса достигается с помощью веществ, шунтирующих перенос электронов на участке НАДН- $CoQ$ , т.е. обладающих донорно-акцепторными свойствами. Такими свойствами обладают многие производные хинонов. Показано, что витамин К<sub>3</sub> обладает выраженной антигипоксической активностью, особенно, в тканях с преобладанием НАД-зависимого пути окисления (мозг, миокард низкоустойчивых к гипоксии крыс). На ранних стадиях гипоксии препарат способствует восстановлению дыхания, силы сердечных сокращений, увеличению в миокарде содержания АТФ, восстановлению импульсной активности нейронов (18). Специфичность эффектов витамина К<sub>3</sub>, связанных с восстановлением переноса электронов на участие НАДН- $CoQ$ , доказывается его окисляющим действием на пиридиннуклеотиды и флавопротеиды, восстановлением НАДН-оксидазной активности (31).

В последние годы в качестве антигипоксантов используются и флавоноидсодержащие растительные продукты. В молекулах флавоноидов имеются хинонные структуры, придающие им окислительно-восстановительные свойства и способность переносить электроны дегидрогеназ и пиридиннуклеотидов на убихион. Наряду с

этим флавоноиды являются антиоксидантами. Главное же преимущество их перед синтетическими хинонами - их малая токсичность. Так, рибофлавин - структурный аналог простетической части флавонопротеидов, содержащих в качестве коэнзима флавиномононуклеотид (38). Изучено влияние кверцетина, витамина Р (рутина) и других флавоноидов на состояние жизненно-важных функций организма в условиях гипоксии. Антигипоксическое действие флавоноидов, скорее всего, связано с их антиоксидантными свойствами, что реализуется в стабилизации липидного матрикса мембран и восстановлении активности клетки (22).

На поздних стадиях гипоксии, когда появляются нарушения переноса электронов на цитохромном участке дыхательной цепи (а также, активация ПОЛ, нарушение проницаемости внешней и внутренней мембран митохондрий, увеличение ионной и протонной проводимости и утечка CoQ и цитохрома С), коррекция энергосинтезирующей функции проводится с помощью экзогенных CoQ (убихинона) и цитохрома С.

Убихинон-10 (его синтетическая форма - убинон) известен как перспективное кардиотоническое средство для лечения ИБС. При экзогенном его введении он транспортируется к мембранам митохондрий и стабилизирует их. В результате происходит восстановление активности сукцинат-CoQ-оксидоредуктазы и НАДН-CoQ-оксидоредуктазы, нормализация уровня АТФ, лактата, креатинфосфата, перекисей липидов, восстановление уровня K<sup>+</sup> в клетках, активация "K-Na насоса", снижение сократительной активности миокарда (17). Действие CoQ специфично, так как витамины сходного строения (ретинол, токоферол и др.) не предотвращают угнетения сукцинатаксоназного окисления (19). Цитохром С также применяется в качестве антигипоксического средства при различных формах тяжелой гипоксии и ишемии. Однако, в этих случаях он действует как антиоксидант, играя роль челночного скэвенджера свободных радикалов и нормализуя благодаря этому редокс-потенциал клетки (13).

Большое число исследований посвящено изучению антигипоксических свойств агонистов и блокаторов различных рецепторов в условиях гипоксии. Показано, что стимуляция альфа<sup>1</sup>-адренорецепторов мезатоном не увеличивает устойчивости к гипоксии, но селективный агонист альфа<sup>2</sup>-адренорецепторов клофелин защищает мышечную ткань от гипоксии. Предполагают, что именно антикалоригенный эффект адреномиметиков приводит к уменьшению потребности тканей в кислороде и в результате определяет их антигипоксическое действие (50).

Известны антигипоксические свойства ангиотензинконвертирующего фермента, в част-

ности каптоприла в качестве протектора гипоксии. При его введении постишемическая концентрация глюкозы в тканях возрастает, а тиоловые ингибиторы данного фермента способны взаимодействовать со свободными радикалами, либо связывать ионы металлов переменной валентности, предупреждая разветвление цепи свободно-радикального окисления (49).

Об антилипооксигеназных свойствах, как одном из обязательных условий высокой антигипоксической активности лекарственных средств уже упоминалось для биофлавоноидов кверцетина и блокаторов кальциевых каналов. Два новых антагониста лейкотриеновых рецепторов и ингибиторов фосфолипазы А<sub>2</sub> предотвращают развитие гипоксии при бронхообструкции и могут применяться как высокоэффективные средства фармакотерапии острых ишемических состояний (44).

В настоящее время идет активный поиск регуляторов функции пируватдегидрогеназного и альфа-кетоглутаратдегидрогеназного комплексов, а также корректоров цикла Кребса. Показано, что тиамин и липоевая кислота, являющиеся коферментами субъединиц E<sub>1</sub> и E<sub>2</sub> пируватдегидрогеназного комплекса, катализирующего декарбоксилирование пирувата, восстанавливают его активность и, тем самым, способность НАДН окисляться в дыхательной цепи (23). Таковыми же свойствами обладает дихлорацетат. Для устранения нарушений карбоксилирования пирувата, процесса, имеющего особое значение в миокарде и скелетных мышцах, применяется биотин, кофермент ряда карбоксилаз, в частности, пируваткарбоксилазы.

Имеется большая группа антигипоксантов, мишенями которых служат разные метаболические процессы лишь опосредованно связанные с энергетическим обменом. Подавление или активация этих процессов в условиях гипоксии, тем не менее, могут положительно влиять на энергетику клетки, что и обуславливает их антигипоксическое действие. Такие вещества называются антигипоксантами непрямого энергезирующего действия. Примером может служить широко используемый антиангинальный препарат предуктал. Он является ингибитором бета-окисления жирных кислот, благодаря чему при ишемии происходят переориентация метаболических потоков в сердце и усиление использования углеводов в аэробном гликолизе. В результате оптимизируется выработка энергии в митохондриях (45). Сходными свойствами обладает антигипоксическое средство милдронат: подавляя окисление карнитина, он способствует интенсификации гликолиза. Кроме того, блокада карнитинзависимого окисления жирных кислот предотвращает образование детергентных метаболитов, вызывающих повреждение клеточных мемб-

ран при гипоксии. Однако у этого препарата есть и другой механизм: он оказывает нормализующее влияние на активность высших симпатических центров (28).

Определенный вклад в развитие представлений о гипоксии и внедрение новых антигипоксантах вносит азербайджанская школа, которая на протяжении десятка лет интенсивно разрабатывает оригинальную концепцию участия оксипиридинов и пирролпиридинов в регуляции и адаптации организма при остром и хроническом дефиците кислорода. В престижных фармакологических справочниках нашли своё отражение новые оригинальные антигипоксанта (эмоксипин, мексидол, никоморфолин, нооглутин), в разработке которых принимали участие азербайджанские ученые (2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12). Запатентованы новые национальные приоритеты, например: карбозоилметилпирролы и метилпирролэтилпирролидоны (16, 34) потенциальные вещества для регуляции адаптации и коррекции гипоксического состояния.

#### ЛИТЕРАТУРА

1.Абышев А.З., Агаев Э.М., Семёнов Е.В. Антагонисты кальция. Баку, 2002. 2.Алиев А.Н. и др. - В кн.: Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта. М., 1990 с.54. 3.Архипенко Ю.В. - В кн.: Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция (Мат-лы конф.). М., 1997, с.7. 4.Архипенко Ю.В. Гипоксия и реоксигенация: плюсы и минусы активации кислорода. - Там же, 1999 с.6. 5.Ахундов Р.А и др.- В кн.: Мат-лы 2-й Республ. биохим. конф. Баку, 1993, с.46. 6.Ахундов Р.А. и др. - В кн.: Мат-лы, юбилейн. конф. Азерб. мед.унив-та. Баку, 2000, с.115. 7.Ахундов Р.А. - Vita Med.J., 2000, N.3-4, с.13. 8.Ахундов Р.А. и др. - В кн.: Мат-лы 8-го Российск. конгр.: Человек и лекарство. М., 2001, с.542. 9.Ахундов Р.А., Искендерова З.Ш. - Азерб. фарм. Ж., 2001, N.1-2, с.53. 10.Ахундов Р.А. и др. -В кн.: Мат-лы 6-й Междунар. научной конфер.: Здоровье семьи - XXI век. Дубай (ОАЭ), 2002, с.19. 11.Ахундов Р.А. и др. Устройство для моделирования острой гипоксии у мелких лабораторных животных (барокамера). Рац. предл. Удост. N.138, Азерб.мед.институт (1986). 12.Ахундов Р.А. и др.- Vita Med.J., 2002, N1-2, с.36. 13.Васин М.В., Королева Л.В. Клинические и патогенетические проблемы нарушений клеточной энергетики, М., 1999, с.19. 14.Воронина Т.А. и др. - В кн.: Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция (Мат-лы 3-й Всероссийск. конф.). М., 2002, с.32. 15.Воронина Т.А.- В кн.: Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. М., 1989, с.118. 16.Гаджилы Р.А. и др. - Решение о выдаче патента Азербайджанской Республики за N.2002-00-49. 17.Гацура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда М., 1993. 18.Грек О.Р. и др. - В кн.: Гипоксия: механизмы,

адаптация, коррекция (Мат-лы Всеросс. конф.). М.,1997, с.31. 19.Дудаев В.А., Бородин В.В. - Кардиология, 1999, N.1, с.48. 20.Дударев В.П. Роль гемоглобина в механизмах адаптации к гипоксии и гипероксии. Киев. Науково Думка, 1979. 21.Ибрагимов И.И. и др. Авторск. свид-во СССР, 1980, N.754823 (ДСП). 22.Иванов Л.В. и др.- Хим.-фарм. Ж., 1992, N.2, с.20. 23.Казанцева Л.З. и др. Критерии дифференциальной диагностики наследственных нарушений нервно-психического развития, обусловленных патологией митохондрий. М., 1999, с.16. 24.Колесова Г.М.- В кн.: Митохондрии. М., 1998, с.78. 25.Колчинская А.З. и др. Кислородная недостаточность, деструктивное и конструктивное действие. Нальчик, 1999. 26.Колчинская А.З. Кислород, физическое состояние, работоспособность. Киев: Наукова Думка, 1991. 27.Кондрашова М.Н. Трансаминазный цикл окисления субстратов в клетках как механизм адаптации к гипоксии. М., 1999. 28.Логунова Л.В. - В кн.: Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция (Мат-лы Всероссийск. конф.). М.,1997, с.73. 29.Лукьянова Л.Д. - Вестн. Росс. АМН, N.1, 1999, с.18. 30.Лукьянова Л.Д. - Булл. exper.биол.мед., 1997, N.9, с.244. 31.Лукьянова Л.Д. и др.-В кн.: Прерывистая нормобарическая гипокситерапия. М., 1999, с.139. 32.Лукьянова Л.Д. - Перфторорганические соединения в биологии и медицине. (Мат-лы конф.). Пушкино, 2001, с.56. 33.Лукьянчук В.Д., Савченкова Л.В. - Экспер. и клинич. фармакол., 1998, N.4, с.72. 34.Мамедов Я.Д. и др. Патент Азерб. Респуб., 1999, N. J990195. 35.Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., 2001. 36.Пастушенков Л.В. - В кн.: Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. М., 1989 с.118. 37.Сиротинин Н.Н. Патологическая физиология экстремальных состояний. М.:Медицина, 1973. 38.Хазанов В.А. - В кн.: Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. М., 1989, с.71. 39.Харкевич Д.А. Фармакология. М., 2001, с.650. 40.Чекман И.С.- В кн.: Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. М., 1989, с.93. 41.Чернобаева Г.Н. и др.- В кн.: Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция (Мат-лы конф.). М., 1997, с.132. 42.Kagan V. et al. - Biochem. And biophys.res. commun., 1990, N3, p.851. 43.Lehmann C., Luther B. - Acta physiol. Scand., 1992, v.60, p.8. 44.Levitt M., Lefer A. - Meth. and Find. Exp. Dan. Clin. Pharmacol., 1987, N5, p.269. 45.Lukjynova L. - In: Adaptation biology and medicine. Ed. B.Sharma et all.. New Delhi., 1996, v.1, p. 263. 46.Meerson F. Hypoxia. Med.LDT, 1993. 47.Singh B. et all. - J.Amer. Coil. CardioL, 1996, v.27S, p.934. 48.Tosattis S. et al. - Acta Anaesthesiol. Stal, 1992, N2S, p.99. 49.Wemer C. et al.- Anesthesiology, 1990, N.3, p.377. 50.Yamamoto M., Shimizu M. - Arch. Pharmacodyn. et ther., 1987, N2, p.272.

#### SUMMARY

#### *Hypoxia: strategy of pharmacological regulation* **R.Akhundov**

*The review is dedicated to the problem of hypoxia and its drug correction. The author describes main physiological and biochemical mechanisms of hypoxia development and discusses several types of medicines with antihypoxic activity.*

Поступила 05.02.2003

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## Распределение внутривенно введенной растительной пероксидазы в оболочках нерва на фоне экспериментального отека

Э. К. Гасымов, \*В. В. Банин, Т. М. Наджафова,  
\*Л. М. Лихачева, А. И. Шахмамедова

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

\*Российский государственный медицинский университет им.Н.И.Пирогова,  
г. Москва

Нарушение водного равновесия в стволе периферического нерва, проявляющееся в виде эндоневрального отека - один из ведущих признаков при механических повреждениях (7, 9, 22, 24), при воздействии факторов воспаления (4, 23), а также при различных формах нейропатии (5, 13, 14, 15, 16, 19). Даже местная аппликация анестетиков (2-хлоропрокаин, тетракаин и др.), в дозах применяемых в клинике вызывает отек периферических нервов (21). Установлено, что увеличение гидростатического давления эндоневральной жидкости, наблюдаемое при отеке, является одной из основных причин, приводящих к необратимым дегенеративным изменениям нервных волокон (19, 23).

Общепризнано, что при анализе механизмов развития отека, существенное прогностическое значение имеет степень и характер нарушений, так называемых, "старлинговых сил" (1, 6, 8). Не только концентрация, но и характер пространственного распределения в интерстиции осмотически активных веществ (прежде всего плазменных белков) являются существенными компонентами механизма регуляции жидкостного баланса в тканях (1, 6, 8, 12).

Авторы, изучившие состояние плотных контактов периневральных клеток, с помощью метода криофрактографии, в норме и при диабетической полиневропатии в экспериментальном и человеческом материале выявили, что при патологических состояниях происходит дезорганизация контактных структур, контактные фибриллы ("гребешки") теряют свою разветвленность, становясь фрагментированными и изолированными с многочисленными свободными окончаниями. Такие же изменения плотных контактов наблюдаются в эпителиях при экспериментальном воздействии неадекватных осмотических градиентов (10, 11).

Учитывая вышеизложенное, мы поставили

перед собой задачу изучить распределение макро-молекулярного трассера в оболочках седалищного нерва на фоне развитого экспериментального отека.

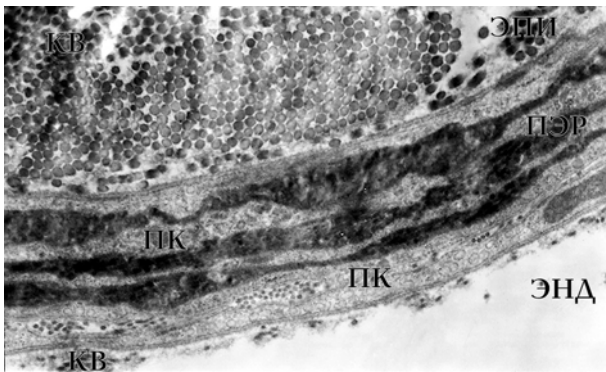
### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

*Объектом исследования являлись седалищные нервы белых крыс весом 190-320 гр. Все манипуляции с животными проводились в условиях общей анестезии внутривентральным введением раствора нембутала из расчета 4 мг на 100 гр. массы тела.*

*Экспериментальный отек седалищного нерва вызывали внутривенным введением гистамина гидрохлорида в расчете 0,02 мг на 100 гр. веса животного. В качестве макро-молекулярного трассера была использована растительная пероксидаза, которую в условиях экспериментального отека (через 5 минут после введения гистамина) вводили в хвостовую вену животных из расчета 25 мг на 100 гр. массы тела. Через 15 или 60 минут после введения трассера седалищные нервы фиксировали in situ с помощью иммерсии 1,5% раствора глутарового альдегида и 1% раствора параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,4). Применение пероксидазы в качестве электронно-оптического трассера в значительной мере обусловлена характеристикой ее молекулы, масса которой (40 000) и диаметр (5 нм) близки к аналогичным им показателям молекулы сывороточного альбумина (3, 17) - основного генератора коллоидно-осмотического давления.*

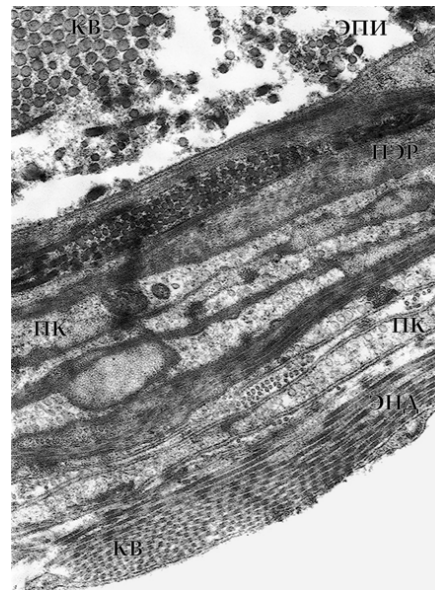
*Для выявления пероксидазы, образцы ткани инкубировали в среде с ДАБ. Контрольные препараты (с и без предварительной инъекции гистамина) обрабатывались одновременно с опытными. Дальнейшая обработка - обезвоживание, заливка и просмотр на электронном микроскопе детально описаны в наших предыдущих сообщениях (2, 4).*

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Через 5 минут после внутривенного введения гистамина гидрохлорида на поперечных срезах седалищных нервов выявляются основные признаки эндоневрального отека: разрыхление элементов эпинева-



**Рис. 1. Распределение растительной пероксидазы в оболочках нерва у контрольных животных через час после введения трассера**

KB - коллагеновые волокна; ПК - периневральная клетка; ЭПИ - эпиневррий; ПЭР - периневрий; ЭНД - эндоневрий. Ув.: 28000х.



**Рис. 2. Распределение растительной пероксидазы в оболочках нерва при экспериментальном отеке через 15 минут после введения трассера**  
Обозначения те же, что и на рис. 1.  
Ув.: 33000х.

рия; расширение интерстициального пространства, не занятых фибриллярными элементами и основным веществом вокруг эндоневральных сосудов и нервных волокон; увеличение площади субпериневральных пространств и т.д. (4, 23).

Признаки отека усиливаются при дополнительном внутривенном введении растительной пероксидазы для изучения транспортных характеристик сосудов и оболочек седалищного нерва при экспериментальном отеке. В контрольных препаратах при внутривенно введенной пероксидазе существуют явно заметные различия проницаемости стенок между эпи- и эндоневральными микрососудами. Через 15 минут после инъекции трассера на продольных и поперечных криостатных срезах темно-коричневые скопления продукта реакции обнаруживаются в толще эпиневральной оболочки нервного ствола даже невооруженным глазом, при этом в эндоневральном пространстве не удается обнаружить наличие трассера даже на ультраструктурном уровне. Установлено, что основными источниками поступления трассера в интерстициальное пространство являются продольно идущие эпиневральные венулы диаметром 50-80 мкм.

Анализ полученных электроннограмм показывает, что основными путями поступления пероксидазы в интерстициальное пространство эпиневррия являются межклеточные контакты между эндотелиоцитами вышеуказанных венул. Нередко в области контакта отмечается градиентное распределение продукта реакции между просветом и околососудистым интерстициальным пространством. При экспериментальном отеке через 15 минут после введения трассера значительно возрастает количество как люминальных, так и аблюминальных кавеол, а также "свободных" плазмолеммальных везикул, содержащих продукт реакции, что может служить кос-

венным доказательством участия везикулярного аппарата в транспорте растительной пероксидазы.

Пероксидаза из окружения эпиневральных венул перемещается преимущественно в сторону периневральной оболочки. Изучение электроннограмм показывает, что в контрольных препаратах через 15 минут после введения трассера продукт реакции выявляется около ее наружных слоев, а через 1 час пероксидаза достигает последнего - внутреннего слоя (рисунок 1), который и выполняет роль селективного барьера (2, 14, 17).

При экспериментальном отеке происходит значительное усиление выхода пероксидазы через стенки обменных микрососудов и ее распространение в пределах оболочек нерва. Количество продукта реакции вокруг кровеносных сосудов и пучков нервных волокон через 15 минут после введения трассера почти сравнимо с контрольными препаратами на сроке 1 час циркуляции метки в кровотоке. Самым существенным является то, что при экспериментальных отеках уже через 15 минут циркуляции трассера продукт реакции достигает внутренних непрерывных слоев периневральной оболочки (рисунок 2).

На первый взгляд могут показаться несколько парадоксальными наши наблюдения, демонстрирующие проникновение такого сравнительно крупного трассера, как пероксидаза, через наружный слой периневрия вплоть до последнего внутреннего слоя клеток. Именно он служит в качестве селективного барьера не только для протеинов, но и для таких трассеров, как таниновая кислота (наши неопубликованные данные). Однако этому феномену можно найти разумное объяснение. Во-первых, мы никогда не наблюдали проникновение маркеров через

межклеточные контакты в периневррии, хотя расширенные промежутки в области контактов между точками "слияния" мембран встречаются редко.

Очевидно, что для прохождения внешних слоев периневррия макромолекулы используют и другие пути. Мы полагаем, что в качестве таких путей выступают пространства между слоями, содержащие небольшие пучки коллагеновых волокон и прослойки интерстициального матрикса. Более того, эти коллагеновые волокна или пучки, по-видимому, переходят из одного промежутка в другой, переплетая слои периневральных клеток и объединяя их в целостную, жесткую оболочку. Коллагеновые волокна могут служить своеобразными проводниками для трассеров (или плазменных белков), облегчая их распространение в пределах периневррия собственно. Подобная роль ориентированных фибриллярных структур, как интерстициальных путей, достаточно широко обсуждается в литературе (1, 8, 12).

Биологическая целесообразность подобной конструкции периневральной оболочки (слои клеток, переплетенные коллагеном) проявляется в том, что эта оболочка является и механической границей эндоневральной ткани. Ее жестко-эластические характеристики существенны для ограничения объема эндоневрального пространства, тем более что эндоневральное давление выше, чем давление интерстиция эпиневральной соединительной ткани (18, 20). Вместе с тем, можно найти вполне определенный смысл в том, что белки способны проникать вплоть до внутреннего слоя периневррия, благодаря этому здесь, на границе с эндоневральным пространством, на дистанции, не превышающей нескольких микрометров, возможна генерация существенной разницы концентрации белка и, следовательно, разницы коллоидно-осмотического давления (КОД). Лишь один слой плоских клеток является той "мембраной", через которую действует эта разница КОД, - ситуация аналогична той, с которой мы имеем дело в обменных кровеносных сосудах. Таким образом, периневральная оболочка, точнее, ее внутренний слой, имеющий определенную площадь обмена, служил тем диффузионным барьером, через который становится возможным осуществление осмотических влияний на эндоневральное пространство (2).

При внутривенном введении гистамина за счет усиления фильтрации хотя и увеличивается скорость распространения трассера в пределах периневральной оболочки, но его количество становится значительно меньше, чем в соответствующих контрольных препаратах.

Таким образом, очевидно уменьшение величины градиента (разницы) концентраций протеи-

нов через периневральную оболочку. Если, как следует из нашей модели (2), различия в концентрациях плазменных белков, существующие между двумя интерстициальными компартментами (пери- и эндоневральным) являются существенной частью механизма поддержания жидкостного равновесия в нерве, то уменьшение эндо-эпиневральной разницы концентраций белка должно быть важным звеном в патогенезе отека периферического нерва.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Банин В.В. Механизмы обмена внутренней среды М., 2000;
2. Банин В.В., Гасымов Э.К. Распределение протеинов в оболочках нерва как фактор реабсорбции эндоневральной (интерстициальной) жидкости. - Архив анат. 1990, N.9, с.47-54; 3. Банин В.В., Караганов Я.Л., Тищенко Л.С. и Лебедев Э.А. Использование растительной пероксидазы для изучения структуры и функции микрососудов. - Архив анат., 1983, N.8, с.67-72; 4. Гасымов Э.К., Сенатова И.Д. Изменение структурных элементов стенки обменных микрососудов седалищного нерва при воздействии гистамина. - В кн.: Мат-лы конф., посвященной 70-летию кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Азерб. Медицинского университета Баку, 1991, с.45-49; 5. Герашенко С.Б., Левицкий В.А. Ультраструктурный анализ проницаемости гемато-нейронного барьера седалищного нерва в норме и при экспериментальной холодовой нейропатии. - В кн.: Применение электронной микроскопии в медицине. Ивано-Франковск, 1989, с.31; 6. Караганов Я.Л., Кердиваренко Н.В., Левин В.Н. Микроангиология. Атлас. Кишинев: Шиттинца, 1982; 7. Чайковский Ю.Б. Гемомикроциркуляторное русло травмированного седалищного нерва. - Архив анат., 1982, N.10, с.42-44; 8. Aukland K, Reed R. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. - *Physiol. Rev.*, 1993, v.73, p.1-78; 9. Bai Y. et al. Peripheral mononeuropathy induced by loose ligation of the sciatic nerve. - *Exp Anim.*, 1999, v.48, p.87-94; 10. Beamish N. et al. A freeze-fracture study of perineurium in galactose neuropathy. - *J. Neurocytol.*, 1992, v.21, p.67-78; 11. Beamish N. et al. Freeze-fracture observations on normal and abnormal human perineurial tight junctions. - *Acta Neuropathol. (Berlin)*, 1991, v.81, p.269-279; 12. Casley-Smith J. Varying total tissue pressures and the concentration of initial lymphatic lymph. - *Microvasc. Res.*, 1983, v.25, p.369-379; 13. Eckersley L. Role of the Schwann cell in diabetic neuropathy. - *Int. Rev. Neurobiol.*, 2002, v.50, p.293-321; 14. Jacobs J., Ro L. A morphological study of experimental mononeuropathy in the rat. - *J. Neurol. Sci.*, 1994, v.127, p.143-152; 15. Kennedy J., Zochodne D. The regenerative deficit of peripheral nerves in experimental diabetes. - *Brain*, 2000, v.123, p.2118-2129; 16. King R. et al. Peripheral nerve regeneration in galactosaemic rats. - *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2002, v.28, p.381-389; 17. Kristensson K., Olsson Y. The perineurium as a diffusion barrier to protein tracers. - *Acta Neuropath.*, 1971, v.17, p.127-138; 18. Low P. et al. Measurement of endoneurial fluid pressure with polyethylene matrix capsules. - *Brain Res.*, 1977, v.122, p.373-377; 19. Myers R., Murakami H., Powell H. Reduced nerve blood flow in edematous neuropathies. *Microvasc. Res.*, 1986, v.32, p.145-151; 20. Myers R. et al. Endoneurial fluid pressure: direct measurement with micropipettes. *Brain Res.*, 1978, v.148, p.510-515; 21. Myers R. et al. Neurotoxicity of local anesthetics: altered perineurial permeability, edema, and nerve fiber injury. - *Anesthesiology*, 1986, v.64, p.29-35; 22. Nitz A., Dobner J., Matulionis D. Structural assessment of rat sciatic nerve following tourniquet compression and vascular manipulation. - *Anat. Res.*, 1989, v.225, p.67-76; 23. Powell H., Myers R., Costello M. Increased endoneurial fluid pressure following injection of histamine and compound 48/80 into rat peripheral nerves. - *Labor. Invest.*, 1980, v.43, p.564-572; 24. Sasaki H. et al. Chronic constriction model of rat sciatic nerve: nerve blood flow, morphologic and biochemical alterations. - *Acta Neuropathol. (Berlin)*, 1997, v.93, p.62-70; 25. Schiavinato A et al. Perineurium of sciatic nerve in normal and diabetic rodents. - *J. Neurocytol.*, 1991, v.20, p.459-470.

**SUMMARY**

**Distribution of intravenously introduced plant peroxidase at perineural membranes on the experimental endoneural swell background**  
**E.Gasymov, V.Banin, T.Nadzhafova,**  
**L.Likhatcheva, A.Shakhmamedova**

*Intravenously induced plant peroxidase (as a macromolecular tracer) distribution at rat n.ishiadicus on the model histamine induced endonevrous*

*experimental oedema background was studied.*

*Authors suggest that tracer's molecules spread insite to inner layers of perineural membrane by collagen fibers. They demonstrated that spreading speed of tracer at oedema background is higher than in normal conditions.*

Поступила 08.01.2003

## Серологические маркеры инфицирования возбудителями трансфузионных вирусных гепатитов и субклинические нарушения функции печени у онкологических больных

**С. Р. Гиясбейли**

Онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина  
 АМН Российской Федерации, г. Москва

В настоящее время хорошо известно, что инфекции, вызванные вирусами трансфузионных вирусных гепатитов (В и С) широко распространены среди больных злокачественными опухолями (1, 11, 15), что и послужило основанием для выделения их в самостоятельную группу высокого риска инфицирования этими вирусами (9). С другой стороны, за минувшее десятилетие, во многом, благодаря усилиям азербайджанских исследователей, было продемонстрировано, что среди онкологических больных довольно широко распространены и, остающиеся субклиническими, нарушения функции печени (НФП), выявляемые лишь с помощью адекватных биохимических исследований крови, по повышению активности соответствующих ферментов (5).

Сопоставление этих фактов и то, что эти инфекции выступают в качестве важнейшего этиологического фактора хронических заболеваний печени вообще (13), поставило логичный вопрос о вероятной роли вирусов гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) в этиологии НФП, выявляемых у онкологических больных.

В публикациях результатов, посвященных этому вопросу клинико-лабораторных исследований, также, предпринятых в Азербайджане, есть указания на то, что у онкологических больных, имеющих биохимические признаки субклинических НФП, серологические маркеры инфицирования ВГВ и ВГС выявлялись чаще, нежели у

больных теми же злокачественными опухолями, но не имевших биохимические признаки НФП. В частности, такая закономерность была отмечена при биохимическом и серологическом обследовании представителей групп больных раком молочной железы (РМЖ) (12) и раком матки и яичников (2), а также, меньших по численности групп больных раком легкого (РЛ), желудка (РЖ) и прямой кишки (17).

В связи с этим, мы поставили перед собой цель выяснить наблюдается ли подобная закономерность в стенах такого крупного и многопрофильного стационара, как клиника Онкологического научного центра им.Н.Н.Блохина РАМН (ОНЦ).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Ранее нами были опубликованы результаты, проведенного в ОНЦ, биохимического и серологического (на наличие в крови HBsAg) обследования 2992 онкологических больных (из них: 1034 - с РЛ, 1295 - с РМЖ и 663 - с РЖ), у 52,3% из которых были выявлены биохимические признаки НФП, в виде повышения в крови активности "печеночных" ферментов (3). Кроме того, у 10,7% из них был выявлен HBsAg (и, в том числе, у 9,3% больных РЛ, у 10,6% больных РМЖ и 13,1% больных РЖ) (4).

При сопоставлении частоты выявления HBsAg у больных с биохимическими признаками НФП и у больных без этих признаков было обнаружено, что среди общего числа обследованных больных, частота выявления HBsAg была выше у тех больных, у которых имелись биохимические признаки



Таблица 1. Частота выявления маркеров инфицирования ВГВ и ВГС среди больных РЛ, РМЖ и РЖ

Диагноз	Число больных	Больные с выявленными маркерами		
		ВГВ	ВГС	ВГВ + ВГС
РЛ	44	4 (9,1%)	4 (9,1%)	8 (0)
РМЖ	51	5 (9,8%)	4 (7,8%)	9 (0)
РЖ	53	7 (13,2%)	8 (15,1%)	14 (1)*
Всего	148	16 (10,8%)	16 (10,8%)	31 (1)*

\* наличие ВГВ и ВГС у одного и того же лица

НФП ( $p < 0,01$ ). Аналогичное различие было обнаружено и в группах больных РМЖ ( $p < 0,01$ ) и больных РЛ ( $p < 0,05$ ). В то же время, такое различие в группе больных РЖ не носило статистически значимого характера ( $p < 0,1$ ) (4).

Для получения исчерпывающей картины, способной отразить возможную взаимосвязь НФП и инфекции, вызванной ВГС у онкологических больных, мы провели аналогичное, описанному ранее, сопоставление, использовав, при этом, результаты серологического исследования на наличие в крови антител к ВГС (анти-ВГС) и той небольшой части пациентов, у которых это серологическое исследование было проведено в процессе их клинико-лабораторного обследования.

Из 2992 больных на наличие анти-ВГС было обследовано только 148 (4,95%) пациентов, из них, 44 - с РЛ, 51 - с РМЖ и 53 с РЖ.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Результаты серологического исследования указанной группы больных на наличие HBsAg и анти-ВГС сведены в таблицу 1, из которой следует, что из 148 больных HBsAg был выявлен у 16 из них и, в том числе, у 4 больных РЛ, 5 больных РМЖ и 7 больных РЖ, а анти-ВГС были выявлены, также, у 16 больных и, в том числе, у 4 больных РЛ, 4 больных РМЖ и 8 больных РЖ. При этом, у одного из больных РЖ были выявлены и HBsAg, и анти-ВГС.

Таким образом, серологические маркеры инфицирования были выявлены у 31 больного.

Биохимические признаки НФП имелись у 64 (43,2%) больных и, в том числе, у 18 больных РЛ, 17 больных РМЖ и 29 больных РЖ.

Далее, мы сравнили между собой по величине суммы частот выявления маркеров инфицирования ВГВ и ВГС среди общего числа больных и в пределах групп больных с одинаковым диагнозом. Результаты такого сравнения сведе-

ны в таблицу 2.

В общей группе больных, у пациентов с биохимическими признаками НФП частота выявления маркеров инфицирования ВГВ и ВГС составила 32,8+5,9%, в то время как у пациентов, не имевших указанных признаков составляла лишь 11,9+3,9% ( $p < 0,01$ ). Это косвенно указывало на то, что НФП были статистически устойчиво связаны с инфекциями, вызванными ВГВ и ВГС.

При сравнении этих же показателей в пределах групп больных с одинаковым диагнозом, выявить искомую связь удалось только в двух группах больных: РЛ и РМЖ. И в том, и в другом случае, различие между частотой выявления маркеров инфицирования у больных с наличием признаков НФП и у больных без этих признаков, сохраняло статистически устойчивый характер в интервале  $p < 0,05$ . В группе больных РЖ, различие между частотой выявления указанных серологических маркеров у больных с наличием признаков НФП и без них не являлось статистически значимым. Это демонстрировало отсутствие у больных РЖ устойчивой связи НФП с инфекциями, вызванными ВГВ и ВГС; скорее всего, в этой группе больных с указанными инфекциями была связана лишь часть случаев развития НФП.

Подводя итоги, вновь коснемся возможных причин развития субклинических НФП у онкологических больных.

Во-первых, обнаруженные НФП могли быть связаны с субклинической патологией печени, имевшейся у пациентов до появления у них злокачественных опухолей. В этом случае, НФП у онкологических больных должны рассматриваться как компонент их преморбидного статуса.

Во-вторых, НФП у онкологических больных

Таблица 2. Частота выявления маркеров инфицирования ВГВ и ВГС среди больных РЛ, РМЖ и РЖ, имеющих и не имеющих биохимические признаки НФП

Диагноз	Выявлены		Выявлены маркеры инфицирования среди больных	
	Признаки НФП	маркеры инфицирования	с признаками НФП	без признаков НФП
РЛ	18/44	8/44	6/18 (33,3%)	2/26 (7,7%)
РМЖ	17/51	9/51	6/17 (35,3%)	3/34 (8,8%)
РЖ	29/53	14/53	9/29 (31,0%)	5/24 (20,8%)
Всего	64/148	31/148	21/64 (32,8%)	10/84 (11,9%)

\* в числителе - число больных с наличием признака или маркера  
в знаменателе - число больных в данной группе

могли быть результатом латентно текущих гепатотропных вирусных инфекций, поскольку, часть обследованных нами больных оказалась инфицированной ВГВ и ВГС. Во всяком случае, полученные нами результаты указывают на то, что, по крайней мере, часть случаев НФП, наверняка, была связана с этими инфекциями. Не касаясь причин высокой инфицированности онкологических больных возбудителями трансфузионных вирусных гепатитов, требующих специального обсуждения (7), клиническое значение широкого распространения этих инфекций достаточно велико, так как уже известно, что эти инфекции способны оказывать неблагоприятное влияние на противоопухолевую резистентность (16), характер течения, но и отдаленный прогноз некоторых онкологических заболеваний (6, 8, 14).

Вместе с тем, подобная трактовка способна объяснить причину НФП только, примерно, у 20% онкологических больных. Более того, у больных РЖ выявить связь между частотой выявления НФП и указанными вирусными инфекциями, вообще не удалось. Очевидно, что наличие НФП у остальной части онкологических больных обусловлено другими причинами.

И, наконец, в-третьих, в нашем, как и в ряде других, наблюдений НФП чаще выявлялись у тех пациентов с опухолевым поражением желудка, органа, венозная кровь от которого оттекает прямо в портальную систему и непосредственно попадает в печень. Будучи "метаболическим мозгом" организма, печень чутко реагирует на любые сдвиги гомеостаза и, потому, изменение состава протекающей через нее крови, связанное с появлением в ней веществ, так или иначе, связанных с опухолью, не может не сказываться на ее функциональном состоянии.

Эта точка зрения, поддерживаемая и другими исследователями, позволяет объяснить возрастание частоты выявления и степени выраженности биохимических признаков НФП по мере увеличения клинической стадии заболевания (1, 2, 12). Хорошо известно, что с увеличением массы опухолевых клеток возрастает интенсивность влияния опухоли (как системного, так и локального) на функциональные системы организма и, в первую очередь, на тесно, анатомо-физиологически, связанные с органами, в которых она расположена (10).

Таким образом, полученные результаты показали, что ранее отмеченная азербайджанскими онкологами закономерность, заключающаяся в более частом выявлении серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС у больных с биохимическими признаками НФП, проявилась и в группе онкологических больных, обследованных в г. Москве.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедова И.Н. Диагностика и особенности распространения инфекции, вызванной вирусом гепатита В у онкологических больных. Автореф. канд. дисс. Баку, 1994;
2. Ахмедова С.Н. Функциональное состояние печени и иммунологический статус у женщин с доброкачественными и злокачественными опухолями гениталий. Автореф. канд. дисс. Баку, 2000;
3. Гиясбейли С.Р. Изменение показателей функционального состояния печени у больных некоторыми злокачественными опухолями. - Vita Med.J., 2002, N.1-2, с.47-49.
4. Гиясбейли С.Р. Серологические маркеры инфицирования вирусом гепатита В у больных раком молочной железы, легкого и желудка. Vita Med.J., 2002, N.3-4, с.35-36.
5. Гиясбейли С.Р., Наджафов Т.А., Солтанов А.А., Мамедов М.К. О распространенности субклинических нарушений функции печени среди больных раком молочной железы, легкого и желудка. - Здоровье (Баку), 2002, N.7, с....
6. Мамедов М.К. Инфекция, вызванная вирусом гепатита В как прогностический фактор при злокачественных опухолях. - Мир вирусных гепатитов, 2000, N.5, с.3-5.
7. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Вирусы, вирусные инфекции и злокачественные опухоли. Баку: Знание, 1992.
8. Мамедов М.К., Михайлов М.К. Носительство поверхностного антигена вируса гепатита В как один из неблагоприятных прогностических факторов при раке молочной железы. - Вопр. вирусологии, 1992, N.1, с.71.
9. Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р., Гусейнов С.Н. Вирусные гепатиты. Минск: Неман, 2000.
10. Мамедов М.К., Оруджли Р.Н., Гиясбейли С.Р. Воздействие злокачественной опухоли на организм: современные представления. - Азерб. Ж. онкологии, 2000, N.1-2, с.10-17.
11. Рагимов А.А., Гиясбейли С.Р., А.Э. Дадашева, Мамедова С.М. Распространенность инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди онкологических больных. - Здоровье (Баку), 2002, 10.....
12. Рагимова С.Э. Функциональное состояние печени у больных раком молочной железы. Автореф. канд. дисс. Баку, 1995;
13. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. С.-Пб: Теза, 1999;
14. Aliyev J., Mamedov M., Jafarov R. et al. Prognosis of breast cancer in patients with antibodies to hepatitis C virus. - Azer.J. Oncology and Related Sci., 1996, v.2, p.52-53.
15. Mamedov M. et al. Viral hepatitis type B and type C serological markers among patients with acute viral hepatitis and malignant tumours in Azerbaijan Republic. - In.: The hepatitis C virus and its infection: FEMS Symp. Istanbul, 1993, p.59.
16. Mamedov M., Zeinalov R., Mikhailov M. et al. Hepatitis C infection, natural killer cytotoxicity and lymphocyt adenosine deaminase activity. - Abstr. Conf.: Advanced technology for the clinical laboratory and biotechnology. Milan, 1995, p.123.
17. Mikhailov M., Akhmadova S., Mamedov M., Giyasbeili S. Subclinic hepatopathy and markers of virus infection with hepatitis B and C viruses in the patients with some oncologic diseases. - Eastern Med.J., 1998, v.3, v.3, N.1&2, p.5-10.

## SUMMARY

**Serological markers of transfusion viral hepatitis infections and subclinical liver disorders among oncological patients**  
S. Giyasbeily

*The article contains results of 148 patients with advanced breast, lung and stomach cancer serological testing for reviling of HBsAg, antibodies to HCV (anti-HCV) and biochemical measurement of "liver" enzymes.*

*Results obtained demonstrate the frequency of HBsAg and anti-HCV detecting was significantly higher at breast and lung cancer patients with biochemical signs of subclinic liver disorders. In the same time there was not any difference between HBsAg and anti-HCV presense at stomach cancer patients with and without biochemical signs of subclinic liver disorders.*

Поступила 18.02.2003

## Физические факторы в лечении и реабилитации больных с цереброваскулярными заболеваниями

Ф. К. Балакишиева

НИИ медицинской реабилитации,  
г. Баку, Азербайджанская Республика

Лечение больных с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) представляет значительные трудности. В связи с этим важное значение имеют как профилактика и лечение начальных, доинсультных форм сосудистой патологии мозга, так и восстановительное лечение больных, перенесших мозговую инсульт. Большие возможности в этом направлении раскрываются при использовании природных и преформированных лечебных физических факторов (ЛФФ) (7, 13, 14).

При нарушениях мозгового кровообращения действие ЛФФ, прежде всего, должно быть направлено на устранение дефицита кровоснабжения мозга, мобилизацию резервов функциональных систем, а реабилитационные программы для больных данной категории должны предусматривать многофакторное воздействие на различные компоненты патологического процесса. С этой точки зрения, приоритетным направлением в современной физиотерапии является комплексное использование ЛФФ, обладающих синергизмом лечебного действия. В этом аспекте, интерес представляет применение электрофореза (ЭФ) вазоактивных препаратов (кавинтона и трентала) в комплексе с пелоидотерапией (ПТ) - сопочной грязью и бальнеотерапией (БТ) - йодобромноуглекислыми и кислородными ваннами. Основанием для выбора этих ЛФФ явились современные представления о механизме их лечебного действия.

Кавинтон и трентал являются эффективными вазоактивными препаратами и широко применяются в терапии ЦВЗ. Установлено, что кавинтон является оптимизатором мозгового кровообращения, оказывает нормализующее действие, как при повышенном, так и при пониженном тоне мозговых сосудов, обладает антигипоксическим и дезагрегационным свойствами (2, 15, 16, 18). Трентал оказывает многостороннее действие на микрососуды: расслабляет гладкомышечные волокна сосудистой стенки, влияет на взаимодействие сосудистого эндотелия и клеточных элементов крови, уменьшает способность тромбоцитов и эритроцитов к агрегации, улучшает деформируемость эритроцитов (3, 6, 19). Введение этих препаратов методом ЭФ потенцирует их лечебные свойства вследствие факта

кумуляции, позволяет избежать побочных реакций и малыми дозами достичь клинического результата. Методика ЭФ кавинтона и трентала впервые разработана и апробирована нами при различных формах ЦВЗ (9, 10, 11).

Природным ЛФФ, обладающим мощным стимулирующим воздействием на системы организма являются сопочные грязи, обладающие высокой пластичностью, теплоемкостью, большим содержанием биологически активных веществ (4, 12, 17). Потенциальные возможности их применения очень велики, так как на территории Азербайджана находится около двух третей грязевых вулканов всей планеты. До настоящего времени этот ценный ЛФФ применялся преимущественно при заболеваниях периферической нервной системы и опорно-двигательного аппарата и не использовался в лечении больных с сосудистой патологией мозга. Бальнеофакторы - важная составная часть лечебных и реабилитационных мероприятий при патологии сердечно-сосудистой системы и, в частности, при ЦВЗ (1, 5).

Для лечения больных преходящими нарушениями мозгового кровообращения (ПНМК) и малым инсультом (МИ) мы использовали природные хлоридно-натриевые йодобромные воды, насыщенные CO<sub>2</sub>, а больных с ишемическим инсультом мозга (ИИ) - кислородные ванны, приготовленные химическим способом (8).

Цель настоящего исследования - разработка новых комплексных методов лечения больных различными ЦВЗ: начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ), ПНМК и МИ, ИИ - с использованием ЭФ кавинтона и трентала в комплексе с ПТ и БТ.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находилось 365 больных с сосудистой патологией мозга в возрасте от 30 до 75 лет. Все больные принимали двухэтапное комплексное лечение с включением на 1-м этапе, ЭФ кавинтона или трентала, а на 2-м этапе - различных факторов общего воздействия; ПТ - при НПНКМ, йодобромно-углекислых ванн - при ПНМК и МИ, и кислородных ванн - при ИИ. В лечебный комплекс во всех клинических подгруппах включались массаж и лечебная гимнастика. Для оценки эффективности проводимого лечения всем больным проводили клинические,

электрофизиологические, нейропсихологические и биохимические исследования.

Для изучения состояния двигательных функций использовали 6-ти балльную систему оценки степени нарушения движений, разработанную в Институте неврологии РАМН (Столярова Л.Г. и др., 1982). Она позволяла количественно оценить не только мышечную слабость (парез), но и мышечный тонус, ходьбу, навыки самообслуживания.

Состояние мозгового кровообращения изучали методом реоэнцефалографии (РЭГ): кроме визуальной характеристики кривых, оценивали амплитуду артериальной компоненты (А), показатель периферического сосудистого сопротивления, показатель венозного оттока, коэффициент асимметрии (КА). Электроэнцефалографию (ЭЭГ) проводили монополярным способом, активные электроды располагали по международной схеме 10-20, осуществляли визуальный и спектральный анализ кривых (с помощью ЭВМ). Психофизиологическую оценку проводили на комплексе ПФК-01 с помощью тестов "Корректирующая проба", "Память на числа" и "Динамический тремор".

Гемореологические исследования включали определение времени свертывания крови (ВС), времени рекальцификации плазмы (ВР), протромбинового индекса (ПИ), концентрации фибриногена (ФГ), фибринолитической активности крови (ФА), вязкости, гематокрита, агрегационной активности эритроцитов (Агр.Э), индекса их деформабельности (ИДЭ). Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА) в плазме и показателям общей антиоксидантной (АОА) и каталазной активности (КА).

Общую клиническую эффективность (ОКЭ) оценивали на основании совокупности клинических и параклинических данных по 4-м критериям эффективности (значительное улучшение, улучшение, незначительное улучшение, без перемен).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Количество больных с НПНКМ составляло 130, из которых 95 страдали перманентной формой НПНКМ, а 35 - пароксизмальной формой с наличием вегетативно-сосудистых пароксизмов, синкоп, дроп-атак (drop-attacks).

У больных преобладали субъективные проявления: головные боли, головокружение, шум в голове, нарушения памяти и сна и др., усиливающиеся при умственном или физическом перенапряжении. Они иногда сопровождалась микроочаговой симптоматикой - лёгкой недостаточностью функций отдельных черепных нервов, симптомами орального автоматизма, неравномерностью рефлексов.

Наблюдение в период лечения показало хорошую переносимость процедур и уменьшение выраженности головных болей, головокружения, эмоционально-волевых расстройств, нормализацию сна. ОКЭ при применении комплексных методик с включением кавинтон- и трентал-электрофореза составила, соответственно, 90% и 92,5%, а при использовании пелоидотерапии -

86%.

При фоновой РЭГ было выявлено снижение кровенаполнения артериального русла сосудистых бассейнов, повышение тонуса сосудов среднего и мелкого калибра, затруднение венозного оттока. Повторные РЭГ показали корректирующее влияние ЛФФ на церебральную гемодинамику. При этом, электрофорез кавинтона увеличивал пульсовое кровенаполнение артериальных сосудов вследствие их активной дилатации. Электрофорез трентала оказывал более выраженное воздействие на тонус микрососудов - артериол, капилляров, венул. Под влиянием пелоидотерапии более выраженные гемодинамические сдвиги отмечались в вертебрально-базиллярном бассейне.

Биоэлектрическая активность мозга характеризовалась, в основном, диффузными изменениями биопотенциалов мозга в виде ухудшения регулярности и зонального распределения альфа-ритма, снижения его амплитуды (до 30-40 мкВ), уменьшения реактивности на афферентные раздражители. В соответствии с классификацией Е.А.Жирмунской и В.С.Лосева (1984), патологические типы ЭЭГ выявлялись у 43,6% больных. После курса лечения физическими факторами отмечено улучшение выраженности альфа-ритма, нарастание его амплитуды (60-70 мкВ), восстановление реактивности на функциональные нагрузки.

Нейропсихологическое тестирование констатировало у больных снижение внимания, памяти, тонкой моторики руки. К концу лечения у большинства больных наблюдалось нарастание количества правильных ответов, уменьшение количества ошибок, сокращение темпа выполнения задания. Более существенная динамика показателей отмечалась при комплексном использовании кавинтон-электрофореза и пелоидотерапии.

Исходные гемореологические исследования выявили у больных повышение тромбогенного потенциала крови, связанное как с активацией плазменных факторов свертывания, так и с угнетением фибринолиза. В то же время, наблюдалось ухудшение реологии крови: повышение вязкости, гематокрита, Агр.Э, снижение ИДЭ. Применение ЛФФ улучшило функциональное состояние гемореологии. Лечебный комплекс с включением ЭФ кавинтона оказывал выраженное влияние на коагуляционный гемостаз (ПИ снизился с 108,3% до 92,0%, концентрация ФГ - с 15,2 до 11,0 мг%), а применение ЭФ трентала - на реологический статус крови (гематокрит уменьшился с 53,9 до 36,7%, вязкость - с 6,5 до 4,0 отн.ед.).

У большинства больных (54,5%) выявилось усиление ПОЛ, подтверждаемое увеличением содержания МДА в плазме, снижением показателя

телей АОА и КА. Повторные исследования показали, что воздействие ЛФФ позволяло стабилизировать ПОЛ и активизировать компенсаторные возможности антиоксидантной системы. Наиболее существенные сдвиги наблюдались при использовании комплексных методик лечения, особенно с включением ЭФ трентала (МДА снизился с 10,08 до 8,12 ммоль/л, АОА возросла с 62,3 до 72,7 мкмоль/л).

Количество больных, перенесших ПНМК составило 64, а перенесших МИ - 46. Среди больных преобладали пациенты с дисциркуляциями в вертебрально-базиллярном бассейне (36), при МИ очаг чаще локализовался в каротидном бассейне (35). Большинство из них (88) поступили в ранние сроки после нарушения мозгового кровообращения (при ПНМК - 2-3 недели, при МИ-5-6 недель). Вне острого периода у обеих групп больных сохранялась легкая резидуальная симптоматика в виде цефалгий, головокружения, нарушений черепной иннервации, пирамидной недостаточности. Применение ЛФФ способствовало полному исчезновению или значительному уменьшению субъективных и объективных проявлений заболевания. Согласно критериям эффективности, количество больных с терапевтическим эффектом в подгруппах, принимавших комплексное лечение (с включением ЭФ кавинтона и трентала), составило, соответственно, 77,2% и 88,6%, а в подгруппе, принимавшей только йодобромно-углекислые ванны - 53,2%.

РЭГ-картина у больных отличалась выраженными гемодинамическими сдвигами: снижением интенсивности кровенаполнения мозговых сосудов (амплитуда А в каротидном бассейне - 0,062 ом, в вертебрально-базиллярном - 0,054 ом), наличием межполушарной асимметрии (КА равен, соответственно, 39,8% и 47,4%). РЭГ, проведенная после курса ЛФФ, констатировала уменьшение дефицита кровоснабжения мозга, сглаживание межполушарной асимметрии.

На фоновых ЭЭГ у этих больных регистрировались как диффузные, так и локальные изменения биопотенциалов мозга. Они проявлялись в виде межполушарных амплитудных асимметрий, а также вспышек медленных или острых волн. Преобладали больные со II - гиперсинхронным (30%) и III - десинхронным (47%) типами ЭЭГ. После лечения отмечено уменьшение выраженности как диффузных, так и локальных нарушений. Динамика диффузных изменений выражалась в усилении представительства альфа-ритма, повышении его амплитуды, динамика локальных признаков - в уменьшении патологических форм активности (на 35,4%).

По данным нейропсихологических исследований, у больных данной группы выявлялось ухудшение функционального состояния коры головного мозга. Отмечались ослабление активности

в переключаемости внимания, нарушение процесса восприятия и воспроизведения новой информации. Проводимое лечение способствовало улучшению состояния высших корковых функций во всех клинических подгруппах, однако, особенно эффективным оказалось применение ЭФ-кавинтон.

У больных ПНМК и МИ нарушения в системе гемостаза носили полисиндромный характер и проявляются изменениями как свертывающих, так и антисвертывающих свойств крови. Наиболее часто (у 74%) встречался гиперкоагуляционный синдром. У 56,8% больных выявлялся "синдром высокой вязкости крови", характеризующийся одновременным повышением концентрации ФГ, гематокрита, вязкости, Агр.Э, ухудшением их деформабельности. Применение ЛФФ привело к коррекции гемореологических расстройств, уменьшению тромбогенного потенциала крови. Наиболее существенные сдвиги реологических показателей отмечены при комплексном использовании ЭФ кавинтона и трентала и йодобромноуглекислых ванн.

У большинства больных (58%) регистрировался высокий уровень ПОЛ: увеличение уровня МДА (10,78 ммоль/л), снижение активности антиоксидантных ферментов. Лечение способствовало снижению интенсивности свободно-радикального окисления (МДА - 7,88 ммоль/л), повышению активности антиоксидантной системы.

Количество больных, перенесших ИИ головного мозга составляло 135, причем, большинство из них (86%) перенесло нарушение мозгового кровообращения в каротидном бассейне, преимущественно в бассейне средней мозговой артерии. Давность заболевания колебалась от 1,5 мес до 2 лет. Преобладающее число пациентов (72,6%) наблюдались в раннем восстановительном периоде заболевания.

Клиническая картина, в первую очередь, зависела от локализации ишемического очага. Как при каротидном, так и при вертебрально-базиллярном ИИ основными и постоянными симптомами были двигательные нарушения (гемипарезы различной степени выраженности).

Применение ЛФФ - ЭФ кавинтона и трентала, кислородных ванн оказывало благоприятное влияние на течение постинсультного периода. К концу лечения у больных уменьшилась выраженность эмоционально-волевых расстройств, парестезии и болей в паретичных конечностях. Положительные сдвиги выявлялись в двигательной сфере. Анализ состояния двигательных функций по шкале Столяровой показал уменьшение выраженности неврологического дефицита в баллах. ОКЭ при применении комплексных методик составила, соответственно, 82% и 84%, а при лечении кислородными ваннами - 63,3%.

РЭГ выявила снижение кровенаполнения артерий как в пораженном, так и в интактном полушарии и свидетельствовала о генерализации процесса. Однако на стороне очага значения показателя А были более низкими (0,033 ом), что обуславливало значительную межполушарную асимметрию (КА - 64,0%). Под влиянием ЛФФ улучшилось кровоснабжение пораженного полушария мозга, что указывало на усиление компенсаторного коллатерального кровообращения. Перераспределение крови в сосудистых бассейнах способствовало снижению коэффициента асимметрии (до 47,7%).

На ЭЭГ у больных с ИИ отмечались как диффузные, так и локальные изменения биоэлектрической активности мозга. Они проявлялись снижением общего амплитудного уровня биопотенциалов, межполушарной асимметрией, наличием фокуса медленных волн. Преобладали патологические типы ЭЭГ, а именно III - десинхронный (68%) и V - дезорганизованный (32%). В конце применения ЛФФ отмечены позитивные сдвиги в структуре ЭЭГ-повышение регулярности и амплитуды альфа-ритма, уменьшение патологических форм активности. Уменьшилось число больных с патологическими типами ЭЭГ (на 16,4%).

У больных с ИИ были выявлены значительные расстройства высшей нервной деятельности, особенно функций внимания и памяти. После применения ЛФФ наблюдалась положительная динамика психофизиологических показателей: увеличение количества правильных ответов, снижение времени, затрачиваемого на задание (до 31,2 с).

У больных в восстановительном периоде сохраняются глубокие нарушения в системе гемостаза в виде активации свертывающей системы крови, угнетения фибринолиза, ухудшения реологических свойств крови. У них встречаются различные коагулопатические синдромы: гиперкоагуляционный (у 86%), синдром депрессии или блокады фибринолиза (58%), синдром высокой вязкости крови (64,2%). Воздействие ЛФФ оказывало благоприятное влияние на систему гемостаза. Под влиянием ЭФ кавинтона снижалась активность плазменных факторов свертывания, курс ЭФ трентала способствовал улучшению реологического статуса. Кислородные ванны оказывали гипоагрегационный эффект в связи с улучшением структурно-функциональных свойств эритроцитов.

У большинства больных, перенесших ИИ (57,6%) наблюдалось усиление ПОЛ на фоне снижения активности антиоксидантной системы. Курс применения ЛФФ привел к снижению концентрации МДА и увеличению общей антиоксидантной и каталазной активности.

Таким образом, разработанные нами комп-

лексные физические методики с использованием ЭФ вазоактивных препаратов и пелоидо-бальнеотерапии являются эффективными в лечении больных с различными формами ЦВЗ.

В реализации лечебного действия применяемых физических факторов основную роль играет устранение дефицита кровоснабжения сосудистых бассейнов мозга за счет улучшения регуляции мозгового кровообращения, нормализации тонуса артериальных и венозных сосудов. При этом, улучшается функциональное состояние неспецифических стволовых структур, повышается биоэлектрическая и функциональная активность коры, что подтверждается данными ЭЭГ и нейро-психологических исследований. Кроме того, ЛФФ оказывают корректирующее влияние на реологию крови и ее свертывание. И, наконец, в терапевтическом действии разработанных методик лечения важное значение имеет их стабилизирующее влияние на процессы ПОЛ и антиоксидантной защиты.

Указанные позитивные сдвиги в различных функциональных системах свидетельствуют о патогенетической обоснованности и целесообразности применения разработанных нами комплексных методик физической терапии на разных стадиях цереброваскулярной патологии: при НПНКМ - как средства профилактики острых нарушений мозгового кровообращения, а у больных перенесших ПНМК и инсульт - с целью предотвращения повторного тромбообразования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Боголюбов В.М. Бальнеотерапия: вчера, сегодня, завтра. - Физioterapia, бальнеология, реабилитация, 2002, N.1, с.3-7.
2. Бурцев Е.М. 10-летний опыт применения кавинтона при цереброваскулярных нарушениях. - Ж. невропатол. и психиатрии, 1992, N.1, с.56-59.
3. Гара И.И. Влияние пентоксифиллина и ницерголина на системно-церебральную гемодинамику и реологические свойства крови у больных анемическим инсультом на фоне атеросклеротического поражения магистральных артерий головы. - Ж. невропатол. и психиатрии, 1993, N.3, с.28-32.
4. Горчакова Г.А., Вайсфельд Д.Н., Серебряна Г.А. Природные лечебные факторы Одесского курортного региона. Киев, 1991.
5. Давыдова О.Б. Бальнеотерапия: основные результаты исследований последнего десятилетия. - Вопр. курортол., физиотерапии и ЛФК, 1988, N.4, с.4-8.
6. Дроздов С.А. Пентоксифиллин в лечении нарушений мозгового кровообращения. - Ж. невропатол. и психиатрии, 1997, N.9, с.62-67.
7. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М., 1998.
8. Мусаев А.В., Балакишиева Ф.К. Новые методы пелоидо- и бальнеотерапии больных с цереброваскулярными заболеваниями. - В кн.: Мат-лы Международ. симпоз.: Физические факторы и здоровье человека. Тбилиси, 2000, с.99-101.
9. Мусаев А.В., Балакишиева Ф.К. Физические факторы в лечении к реабилитации больных с постинсультными гемипарезами. - Вопр. курортол., физиотерапии и ЛФК, 2001, N.2, с.26-31.
10. Мусаев А.В., Балакишиева Ф.К., Бахрамова Г.Х. Трентал-электрофорез в лечении цереброваскулярных заболеваний. - Физioterapia, бальнеология, реабилитация, 2002, N.2, с.19-23.
11. Мусаев А.В., Балакишиева Ф.К., Набиев И.Н. Лечебное действие электрофореза кавинтона при цереброваскулярных заболеваниях. - Вопр. курортол., физиотерапии и ЛФК, 1998, N.3, с.19-22.
12. Олещенко В.Т. Водотеплолечение. М.: Медицина, 1986.
13. Сорокина Е.И. Применение физиотерапевтических технологий в коррекции факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. -

Вопр. курортологии, физиотерапии и ЛФК, 2000, N.5, с.12-16. 14.Стрелкова Н.И. Физические методы лечения в неврологии. М.: Медицина, 1983. 15.Фейгин В.Л. Безопасность и эффективность использования препарата кавинтон в лечении острого ишемического инсульта. - Гедеон Рихтер в СНГ, 2000, N.4, с.20-23. 16.Хорват Ш. Особенности недостаточности мозгового кровообращения ж возможности ее лечения. - Там же, с.24-27. 17.Эфендиева Ф.М. Сухое грязелечение. Баку, 1992. 18.Devast G., Bogousslavsky Y. - Current opinion in Neurology, 1999, v.12, p.73-79. 19.Diener H. Antiplatelet drugs in secondary prevention of stroke. - Int.J.Clin. Pract., 1998, v.52, p.91-97.

**SUMMARY**

**Physical factors in treatment and rehabilitation of patients with cerebrovascular diseases**  
**F.Balakishiyeva**

*The author carried out the complex treatment-methods of patients with different cerebrovascular diseases. These methods were composed with vasoactive drugs electrophoresis, balneotherapy and peloidotherapy with mud.*

*These methods were applied for treatment of 365 patients with different type of brain circulation's disorders and provided good results. It was demonstrates character of these methods action to main components of cerebrovascular diseases pathogenesis.*

Поступила 24.02.2003

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

### Загрязнение воздуха радоном и защита от него

**Д. А. Зарединов**

Второй Ташкентский медицинский институт,  
 Республика Узбекистан

Радиоактивный предшественник радона - уран, сосредоточен в гранитных породах горных массивов, расположенных на территории стран Европы, Азии, Северной и Южной Америки. Количество радона (Rn), поступающего в окружающую среду, зависит от различных факторов и, в первую очередь, от геологических особенностей местности: пористости грунта, трещин горных пород, разломов и др. Будучи газообразным, Rn поднимается на поверхность земли и на открытом месте радон свободно рассеивается, не представляя какой-либо опасности для человека (3, 4, 5). Однако, скапливается в каком-либо замкнутом пространстве (например, в помещениях промышленных предприятий или жилище человека), создает угрозу для здоровья вдыхающих его людей.

Rn, имеющий период полураспада 3,8 дня, распадаясь образует короткоживущие "дочерние соединения" и, в первую очередь, полоний-218 и полоний-214 (1, 2). Оба эти элемента при распаде излучают альфа-частицы, представляющие собой не газы, а аэрозоли, которые попадая в легкие человека, подвергают его радиоактивному заражению. Вдыхание короткоживущих продуктов распада Rn, в среднем, составляет примерно половину эффективной дозы от всех

естественных источников излучения, и иногда увеличивает ее до угрожающей здоровью человека. Известно, что продукты распада радона более губительно влияют на человека, чем газообразный радон, так как воздействуют на большую часть тканей легких и вызывают более разнообразные формы рака (Rn занимает второе место среди причин смертности от рака легких).

Исследователи, сходясь во мнении о вреде Rn, не пришли к единой точке зрения на безопасность его дозы. Так, в США считают безопасной концентрацию радона 150 Бк/м<sup>3</sup>, что соответствует годовой дозе радиации в 20 мЗв, ученые Великобритании принимают эту величину равной 400 Бк/м<sup>3</sup>. В США считают, что доза в 20 мЗв приводит к риску заболевания раком легких 6%, подверженных его воздействию, в Великобритании эта цифра составляет 2% (1, 2). Таким образом, данный вопрос все еще находится в стадии обсуждения.

Во многих случаях источником радоновой радиации является промышленная и коммунальная деятельность человека. Многолетние наблюдения английских исследователей показали интересную особенность, связанную с Rn. Здания из гранита, содержащего уран, не представля

ют опасности для здоровья человека. Так, г. Абердли (Шотландия) считается "гранитным городом" и, казалось бы, этот гранит должен быть источником Rn. Однако, концентрация Rn в домах ниже среднего уровня по стране: Rn не выходит на поверхность гранита, а распадается внутри него.

Аналогичные данные были получены нами в результате проводившихся с 1995 г. исследований зданий, построенных из различных строительных материалов. Мы установили, что главным его источником внутри жилого помещения является Rn, просачивающийся из породы. При этом решающую роль играют два необходимых условия: 1) наличие давления внутри самой горной породы и 2) возможность выхода Rn из породы через трещины, поры, разломы и т.д. (2). Были обнаружены определенные концентрации Rn в домах, построенных на гранитных скалах, выделяющих не столь значительное количество радона. Исходя из этого, был сделан вывод, что, наряду с количеством выделяющегося из почвы Rn, немаловажным является объем воздуха, непрерывно поступающий из почвы в жилое помещение через щели в полу.

Обращает на себя внимание еще одна особенность: вредное воздействие радона и число людей, погибающих от рака легких, увеличиваются по мере усиления степени загрязнения воздушного бассейна. Так, несмотря на то, что в районах Девон и Корнуэлл (Великобритания) уровень концентрации Rn в 2 раза выше среднего по стране, смертность от рака легких ниже, чем в других районах. Наиболее вероятное объяснение этого факта в том, что юго-запад Великобритании, в основном сельскохозяйственный, и воздух здесь не так сильно загрязнен, как в промышленных областях центральной и восточной части страны (1, 2). Проведенное в Великобритании обследование показало, что в некоторых домах концентрация Rn в 50 раз превышала среднюю по стране. В районе Чэгфорда была зарегистрирована концентрация Rn, превышающая 1000 Бк/м<sup>3</sup>. Согласно данным Национальной службы радиологической защиты, такая концентрация радона приводит к смерти от рака легких 5% людей, живущих при такой радиации всю жизнь (2, 4). Правительство Великобритании контролирует концентрацию Rn при возведении новых жилых домов, которая не должна превышать 100 Бк/м<sup>3</sup>.

В настоящее время приняты допустимые уровни среднегодовой эквивалентной равновесной концентрации Rn в воздухе строящихся помещений, которая не должна превышать 40 Бк/м<sup>3</sup>. Потенциальный масштаб проблемы Rn чрезвычайно велик и, по мнению Агентства по защите окружающей среды США; опасность, связанная с ним, превосходит опасность многих

хронических болезней. По расчетам Агентства, в более 10% (из 85 млн.) домов на территории США уровень концентрации Rn превышает 148 мБк/л. Такая концентрация Rn ведет к заболеванию раком легких одного из 10 человек.

Обследование жилых домов в Узбекистане показало, что уровень концентрации Rn в значительной степени менялся в зависимости от геологических условий местности и типа дома. В домах, построенных на скальных породах вулканического и осадочного происхождения, концентрация Rn составляет 48 мБк/л.

Обследование источников воды выявило, что часть систем водоснабжения нуждаются в очистке от Rn. Загрязнение воды происходит естественным путем, при прохождении Rn через водоносные слои почвы. Источники воды, находящиеся на поверхности земли, как правило, воздействию Rn не подвергаются. Наиболее опасными являются испарения воды загрязненной Rn, которые, соединяясь с частицами пыли, осаждаются в легких человека. По данным Агентства, из 130 тыс. человек, умирающих от рака легких в США, в 10-20 тыс случаев повинен газобразный Rn, 5-10% смертельных случаев связано с питьем загрязненной Rn воды и 1-5% - в результате вдыхания парообразных продуктов распада Rn.

По нашему мнению, Rn необходимо занести в список 4 наиболее опасных загрязнителей питьевой воды, которые подлежат тщательному контролю (согласно правилам и нормам радиационной безопасности, принятым в нашей стране).

Решение проблемы Rn сопряжено со значительными затратами. Так, стоимость очистки жилого помещения от радона колеблется от нескольких сот домаров - для наиболее низких до нескольких тысяч - для наиболее высоких уровней концентрации. Таким образом, в республике строительство радонозащищенных зданий не менее актуально, чем, например, сейсмостойких. Отечественный опыт такого строительства пока весьма невелик, поэтому и делается попытка систематизации и краткого обобщения опыта.

Радонобезопасность зданий базируется на ряде принципов, которые должны соблюдаться при проведении инженерных изысканий, выборе территорий застройки, конструктивных схем зданий, проектировании их ограждающих конструкций и систем инженерного оборудования, разработке технологии строительных работ, приемке зданий в эксплуатацию и их эксплуатации, и т.п. Надо отметить, что своевременно принятые меры, исключающие (или снижающие) поступление Rn в помещения, всегда обходятся дешевле, чем любые меры, принимаемые постфактум.



Главный принцип радонобезопасного строительства заключается в том, что все решения должны приниматься на основе и в соответствии с представительными исходными данными о радиологической характеристике территории застройки. В комплекс таких данных должны входить результаты измерений активности Rn в почвенном и наружном воздухе, а также скорости эксхалляции радона из почвы. Суть противорадовой защиты зданий - препятствовать поступлению Rn в помещения. Необходимость удалять его из помещений свидетельствует о неудовлетворительном решении защитных мероприятий.

Средства противорадовой защиты подразделяются на пассивные и активные. Первые являются элементами ограждающих конструкций здания и не требуют управления и обслуживания в процессе эксплуатации; вторые - включают энергопотребляющее оборудование для регулирования давления воздуха, его принудительной вентиляции или очистки. Грамотно выполненная пассивная защита, не уступая по эффективности активной, обходится при строительстве и эксплуатации дешевле и поэтому более предпочтительна. Как правило, высокую эффективную защиту можно достичь только при комплексном и оптимальном для данного объекта решении многих задач.

В заключение необходимо отметить, что с увеличением поглощенной дозы накапливаются остаточные радиационные повреждения, кото-

рые служат основой для формирования отдаленных последствий облучения. Соматические нарушения могут проявиться в форме апластических и гипопластических изменений функциональных структур органов, склеротических процессов, а также снижением устойчивости организма к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды, ослаблением репродуктивной функции организма, развитием доброкачественных и злокачественных опухолей, преждевременной смертью.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Chemical and Engineering News, 1986, v.64, p.19. 2. New Scientist, 1987, v.113, p.33. 3. Recommendation of the International Commission of Radiological Protection. ICRP Publ. 60. - Annals of the ICRP. Oxford: Pergamon Press 1991, v.21, p.201. 4. Sevc J. et al. A survey of the Czechoslovak follow-up of lung cancer mortality in uranium miners. - Health Physics, 1993, v.64, p.355. 5. Sources, effect and risks of ionizing radiation. UN Scientist Committee on the Effects of Atomic Radiation. Report. NY: United Nations, 1988.

#### SUMMARY

**Air pollution with radon and means of protection**  
D.Zaredinov

*The article presents data concerning Rn role as a polluting factor of air and discusses the effectivity of protecting means. The author on the own experience emphasis a high effective protection can be achieved only through complex and optimal for a given object solution of many tasks.*

Поступила 15.10.2002

## К фармакокинетике пролонгированного препарата альфа-интерферона

А. Форлано, М. Лучиа, И. Милова, Ф. Эминзаде

Департамент фармакологии и токсикологии,  
Университет г. Бари, Италия

Во всем мире для лечения хронического гепатитов В и С уже на протяжении более, чем 15 лет широко используются натуральные и, особенно, рекомбинантные препараты альфа-интерферонов (ИФН) (4).

Несмотря на высокую эффективность этих препаратов, их недостатком пациенты, абсолютное большинство которых получает лечение вне стационара, считают необходимость делать инъекции этих препаратов несколько раз в неделю, что создает дополнительные неудобства и отражается на качестве жизни больных. Именно это подтолкнуло фармацевтические компании к разработке пролонгированных препара-

тов рекомбинантных ИФН (п-ИФН). Так, согласно рекомендации изготовителя, одного из таких (пэгилизированных) препаратов, его достаточно парентерально вводить лишь раз в неделю (1). При этом, высказывается мнение о том, что применение таких препаратов может оказаться даже более эффективным, чем использование ранее применявшихся прежних препаратов ИФН (2, 3). Между тем, в литературе имеются многочисленные данные о том, что в значительной части случаев, применяя эти препараты не удастся достичь желаемого терапевтического результата.

В связи с изложенным и полагая, что одной

из причин недостаточно высокой эффективности может оказаться недостаточная длительность периода поддержания необходимой концентрации в плазме крови действующего начала препарата, связанная с более редким введением препарата мы провели небольшое клинико-фармакокинетическое исследование.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** *Исследование проведено на 6 мужчинах в возрасте от 31 до 39 лет больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГС), а также на 4 здоровых мужчинах-волонтерах в возрасте от 25 до 33 лет. Больные ХГС имели умеренно повышенную активность аланинаминотрансферазы и гамма-глутамил-транспептидазы и нормальный уровень билирубина в крови. После клинико-лабораторного обследования всем больным было рекомендовано лечение препаратом ИНФ. До настоящего исследования препаратов ИНФ они не получали.*

*Вовлеченные в исследование лица были объединены в две группы, по 3 больных ХГС и 2 волонтера в каждой. Лицам, находившимся в составе 1-й группы однократно подкожно ввели препарат ПЭГ-альфа-2b-ИНФ (пегинтрон) в дозе 1 мг/кг массы тела и спустя неделю повторно в такой же дозе. Лицам из 2-й группы подкожно в 1, 3 и 5 дни недели на протяжении 2 недель вводили препарат альфа-2b-ИНФ (интрон А) в дозе 5 МЕ. Через 3, 6, 12 и 24 часа после введения, а затем через каждые сутки на протяжении недели в одно и то же время суток, определяли концентрацию альфа-ИНФ в сыворотке крови. Уровень ИНФ в сыворотке крови определяли с помощью теста ELISA, используя соответствующий набор реактивов для иммуноферментного определения альфа-ИНФ.*

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** После введения п-ИНФ концентрация ИНФ в сыворотке достигала пика спустя 18 часов и сохранялась на протяжении 36 часов - далее уровень ИНФ снижался и через 48 часов составлял менее трети максимального. Далее его уровень продолжал снижаться и через 72 часа и в последующем определялся на уровне нормального значения концентрации ИНФ у человека.

В то же время, после первого введения интрона А, уровень ИНФ в сыворотке крови достигал максимального спустя 6 часов и сохранялся относительно стабильным на протяжении последующих 12 часов, после чего концентрация постепенно медленно падала, достигая минимума спустя 36 часов. Через 48 часов после инъекции и в последующем уровень ИНФ в крови соответствовал нормальной концентрации ИНФ у здорового человека. Аналогичные изменения были отмечены и после 2 и 3 инъекций интрона А.

Надо отметить, что конфигурации кривых, отражающих изменение концентрации ИНФ при введении пегинтрона и интрона А у больных ХГС и здоровых лиц не имели между собой существенных отличий.

Таким образом, 2 инъекции интрона А, произведенные через день, обеспечивали сохранение уровня ИНФ в крови более продолжительное время, нежели однократное введение пегинтрона. Интервал, в течение которого уровень ИНФ в крови был ниже терапевтического при двух инъекциях за 3 дня составлял лишь порядка 12-18 часов. При использовании пегинтрона в режиме "одна инъекция в неделю", терапевтический уровень ИНФ в крови поддерживался не более 72 часов.

Теоретически можно допустить, что продолжительность периода "низкой концентрации" продолжается еще 12 часов. Но и тогда общее время нахождения введенного ИНФ не превышает 96 часов, т.е. 3,5 суток. В этом случае при соблюдении режима "одна инъекция в неделю", на протяжении второй половины недели парентально введенный ИНФ в крови будет отсутствовать. Иначе говоря, рекомендованный в режим введения пегинтрона "одна инъекция в неделю", по-видимому, не позволяет поддерживать необходимый уровень ИНФ в крови более чем 3 суток и не обеспечивает циркуляцию ИНФ в крови на протяжении всей недели. Между тем, этого удастся добиться используя интрон А в традиционном режиме: 3 инъекции в неделю. Очевидно, что данный пролонгированный препарат ИНФ не может обеспечить должную фармакокинетику и вопрос о целесообразности его применения в рекомендуемом режиме не может считаться решенным окончательно.

Возможно, что однократный режим введения будет приемлем при использовании других пролонгированных препаратов ИНФ, отличающихся более продолжительным периодом полувыведения.

Мы полагаем, что применение пегинтрона для лечения больных ХГС должно проводиться с учетом особенностей его фармакокинетики. Судя по полученным нами результатам, целесообразно изменить рекомендуемый режим его использования и вводить его, дважды в неделю, что позволит обеспечить фармакокинетику, сходную с таковой при введении обычных препаратов трижды в неделю.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lamb M., Marks I., Wynohradnyk L. Peginterferon alpha-2a. Abst. Ann. Meet. Amer. Ass. Study liver diseases. Dallas, 2001, p.75.
2. Manns M., McHutchinson J., Gordon S. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. - Lancet, 2001, v.358, p.958-965.
3. Pockros P., Carithers R., Desmond P. Evaluation of two doses of peginterferon alpha-2a for the treatment of chronic hepatitis C. - Abstr. 41-st ICAAC. Chicago, 2001, p.311.
4. Poynard T., Marcelin J., Lee S. et al. Randomized trial interferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. - Lancet, 1998, v.352, p.1426-1432.

**SUMMARY**

**Concerning pharmacokinetics of pegylated interferon-alpha**

**A.Forlano, M.Lucia, I.Milova, F.Eminzade**

*Authors of the paper demonstrated that PEG-interferon injected once per week at chronic hepatitis C patients was not be able to keep of the*

*interferon-alpha2b concentration in the blood plasma at needable level for 6 days. Its application regime had to change according real pharmacokinetics of the drug.*

Поступила 22.12.2002

## Электромиографическое обследование у пациентов с зубными имплантными протезами

**А. Д. Алиев, С. Какунас**

Клиника Питтсбургского университета, США

Остеоинтегрированные импланты зубов обеспечивают удерживание съемных и фиксированных зубных протезов. Однако, такое удерживание влияет на сенсорную функцию полости рта (значительное снижение проприцептивной чувствительности) и моторные функции жевательного аппарата (увеличение окклюзионных сил и эффективности жевания) (4).

Для оценки функций жевательной системы у человека используется электромиография (ЭМГ) жевательных мышц. ЭМГ исследования показывают, что удаление задних зубов ощутимо воздействует на функцию жевательной и лицевой мускулатуры.

Анализ мышечной активности у пациентов, потерявших в результате удалений задний зубной ряд, и имеющих полные верхние и нижние зубные протезы показал, что в течение первого полугодия ношения зубного протеза, средняя биоэлектрическая активность мышц во время сжатия близка к ее уровню, перед удалением зубов.

Сила прикуса у пациентов, полностью утративших все зубы, примерно, в 5-6 раз меньше таковой у пациентов с естественным зубным рядом (2, 3). В то же время, у пациентов с имплантными протезами величина силы прикуса существенно повышается (1). Кроме того, у пациентов, лишенных зубов, но впоследствии, получивших зубы путем восстановления имплантными протезами, отмечается увеличение порога осевой и латеральной нагрузки, по сравнению с пациентами с естественным зубным рядом. Некоторые авторы считают, что факторы, ответственные за кусание и жевание и окклюзионное восприятие у пациентов, восстановленных имплантными протезами, находятся в пределах мышц и что существуют отношения между окклюзионными факторами и деятельностью мышц.

Целью данного исследования явился ана-

лиз отношения между уравненным распределением сил прикуса и непосредственным эффектом, оцениваемым по биоэлектрической активности передней и задней височной и жевательной мышц при 3 состояниях нижней челюсти: состоянии отдыха, состоянии максимального сжатия и состоянии первого контакта между зубами.

Для исследования были отобраны 10 пациентов с отсутствующим зубным рядом. В исследование включались те пациенты, которые отвечали следующим критериям: 1) удовлетворительное состояние их зубных протезов; 2) отсутствие подвижности крепления импланта и связанных имплантных компонентов; 3) удержание и стабильность зубных протезов; 4) отсутствие окклюзионной дисгармонии; и 5) отсутствие воспаления или патологических повреждений слизистой оболочки полости рта.

У 9 пациентов зубы были восстановлены обычным верхнечелюстным зубным протезом, у 1 пациента - фиксированным-съемным верхнечелюстным зубным протезом, поддерживаемым и удерживаемым 7 внутрикостными имплантами. Все 10 пациентов были восстановлены нижнечелюстными имплант-поддерживаемыми протезами. 7 пациентов имели по 4 имплантных крепления, шинированных пластинкой. 2 пациента имели по 3 имплантных крепления, шинированных пластинкой, а 1 пациент имел основной имплант.

Все зубные протезы были сделаны на протяжении 1996-2000 гг. и были клинически приемлемыми относительно адекватного удержания, стабильности и отсутствия больших окклюзионных несоответствий. Пациенты, представленные для этого исследования не имели зубов до того как их зубы были восстановлены имплантными протезами.

В исследовании использовалась диагностическая система K6-1 "Myo-Tronics Inc." (США)

для записи ЭМГ и времени сокращения передних и задних височных и жевательных мышц, с двух сторон. Окклюзионный анализ был выполнен окклюзионной диагностической системой T-Scan II "Tekscan Inc." (США).

ЭМГ записи были сделаны с двух сторон для передней и задней височной, и жевательной мышц в 3 различных состояниях нижней челюсти: отдыха, максимального сжатия (в микровольтах) и первого зубного контакта (в миллисекундах). Записи были сделаны до и после получения уравненного распределения силы прикуса. Для каждого нижнечелюстного состояния было сделано 3 записи до окклюзионного равенства и немедленно после него. Измерения силы прикуса были получены до уравнивания.

ЭМГ данные регистрировались биполярной поверхностью ЭМГ с использованием одноразовых ЭМГ электродов Duo - Trodes (Myo-Tronics, Inc.). Эти серебряные или хлорид серебряные дисковые электроды применялись с двух сторон к передним и задним височным, и жевательным мышцам. Пациента просили твердо сжать зубы, создавая область лицевого сокращения мышцы, и только после этого размещали электрод. Также, отдельный заземленный электрод прикладывался к шее пациента ниже мочки уха. Электроды применялись по участку сокращения. Кожа обрабатывалась спиртом для уменьшения сопротивления, и все электроды были на местах минимум за 5 минут до начала сбора данных.

Во время измерений система автоматически проводила предварительную выборку, необходимую для проверки биоэлектрической активности мышцы при различных состояниях нижней челюсти. Предварительная выборка включает электродный шумовой тест, тест мышечной активности, набор для получения ЭМГ в 30, 100 и 10 микровольт, соответственно для каждого состояния, и контроль передних и задних височных и жевательных мышц. Сбор данных продолжался и после проведения электродного шумового теста и теста мышечной активности. Во время регистрации ЭМГ данных каждый пациент был помещен в вертикальное положение, без использования подголовника. Регистрация была сделана с двух сторон для каждой мышцы в трех состояниях нижней челюсти.

Компьютер был запрограммирован на просмотр 9 записей в состоянии отдыха, 11 записей в состоянии максимального сжатия и 12 записей в момент первого контакта. Это позволяло выяснить последовательность сокращения отдельных жевательных мышц. Программное обеспечение позволяло просматривать собранные данные как в режиме реального времени, так и записывая эту информацию в форме "кинофильма", позволяющего просматривать и анали-

зировать данные после завершения исследования.

Окклюзионные контакты были представлены как топографические изображения, которые описывали форму области контакта, относительной силы, и поверхности области. Различия в силе окклюзионного контакта отмечались цветами, соответствующими нормальному спектру. Величина этой силы изменялась от красного цвета, отражающего самую большую силу, до синего цвета, обозначающего наименьшую силу. Этот подход позволял идентифицировать области самого большого контакта зубов и судить об относительной величине силы.

Анализ и сопоставление результатов этого исследования показал следующее. Уравнивание распределения силы прикуса не привело к статистически значимым изменениям активности мышц или времени сокращения передней и задней височной и жевательной мышц. Функциональное состояние и биоэлектрическая активность всех трех жевательных мышц зависели, в первую очередь, от состояния нижней челюсти.

Передняя височная мышца, более активна, чем задняя височная мышца или жевательная мышца как в состоянии расслабления, так и при максимальном сжатии и при первом контакте зубов.

В течение первых шести месяцев ношения полных верхнего и нижнего зубных протезов отмечается снижение активности максимального сжатия передних височных мышц

В состоянии уравненного распределения силы прикуса изменения электрической активности различных жевательных мышц не имеют статистически значимых отличий. В то же время, до уравнивания сил, электрическая активность височной мышцы выше, по сравнению с другими мышцами. До уравнивания, сила прикуса была почти в 3 раза меньше, чем после уравнивания.

На основе проведенного исследования можно сделать вывод, что уравнивание распределения окклюзионной силы прикуса с двух сторон не имеет непосредственного воздействия на активность мышц или время сокращения передней и задней височной или жевательной мышц с обеих сторон.

## ЛИТЕРАТУРА

1. De Hernandez A., Bodine R. Masticatory strength with implant dentures as compared with soft-tissue borne dentures. - J. Prosthet. Dent., 1969, v.22, p.479-486; 2. Helkimo E., Carlsson G., Helkimo M. Bite force and state of dentition. - Acta Odontol. Scan., 1977, v.35, p.297-303; 3. Hellsing G. On the regulation of interincisor bite force in man. - J. Oral Rehabil., 1980, v.7, p.403-411; 4. Jemt T., Book K., Carlsson S. Occlusal force and mandibular movements in patients with removable overdentures and fixed prostheses supported by implants in the maxilla. - Int. J. Oral Maxillo. Imp., 1993, v.8, p.310-308.

**SUMMARY**

**Electromyography examination of patients with dental implant prosthesis**

**A. Aliyev**

*The paper summarized electromyography examination results of 10 patients with dental*

*implant prosthesis. Author concluded reveal main electrophysiological parameters characterized the chewing process at above mentioned patients.*

Поступила 23.12.2002

## **Комбинированная метилмалоновая ацидурия - гомоцистинурия, сопряженная с лейкодистрофией мозга и гидроцефалией**

**Е. Доган**

Педиатрическая Клиника Республиканской Больницы,  
г. Лefкоша, Турецкая Республика Северного Кипра

Наследственная метилмалоновая ацидемия (метилмалоновая кислота - метаболит, образующийся при расщеплении жиров, холестерина и таких аминокислот, как метионин, изолейцин, валин и треонин) является результатом дефекта в образовании метилмалонил-коэнзима-А-мутаза или нарушения синтеза коэнзима аденозилкобаламина (метаболита витамина В<sub>12</sub>) и сопровождается повышением в крови и в моче количества метилмалоновой, пропионовой и других органических кислот (7). Эта патология проявляется с частотой 1:50000 (5).

Гомоцистеин - промежуточный продукт, образующийся при разрушении метионина и в нормальных условиях вновь преобразуется в метионин. Патология обмена гомоцистеина может быть как врожденной, так и обусловленной недостатком в пище В<sub>12</sub> или нарушением его усвоения (2).

Нарушения метаболизма витамина В<sub>12</sub> приводит к нехватке не только 5-деоксиаденозила В<sub>12</sub> (кофактор фермента метилмалонил-СоА-мутаза), но и метилкобаламина (кофактор 5-метилгидрофалат гомоцистеин-метилтрансферазы). В этом случае у пациента может развиваться метилмалоновая ацидурия, комбинированная с гомоцистинурией (8).

Опыт лечения указанных заболеваний достаточно ограничен. Известно, что лечение высокими дозами гидроксикобаламина и бетаина оказывает позитивное биохимическое воздействие, но клинически не всегда эффективно (4). В то же время, в ряде случаев, особенно, при пренатальном выявлении патологии, лечение оказывалось успешным (1).

Данное сообщение посвящено анализу

результатов клинко-биохимического обследования и лечения 3-х месячного ребенка, поступившего в нашу клинику с жалобами на рвоту, потерю массы тела и конвульсии, у которого имелась комбинированная метилмалоновая ацидурия с гомоцистурей.

В первый день в клинике у пациента наблюдались общие тонические судороги. Травматический генез заболевания был исключен на основании анамнеза, а инфекции центральной нервной системы - результатами ликворологического исследования. Для исключения эпилепсии и гипоритмии использовали электроэнцефалографию (ЭЭГ), которая показала наличие на фоне патологической активности редких острых волн в зоне левого полушария мозга.

Поскольку результаты комплекса клинко-лабораторных исследований не внесли ясности в отношении диагноза, была проведена ультразвуковая энцефалография, обнаружившая утолщенное фиброзное лентообразное гипозоногенное образование в вентрикулярном основании. Для уточнения была произведена компьютерная томография, выявившая в обоих церебральном и церебеллярном полушариях увеличение плотности, которое диффузно распространялось и переплетало белое вещество. Оно проникало во фронтальную, окципитальную и париетальную долю, местами достигая коры полушария. Кроме того, была отмечена дилатация в латеральных желудочках и центральных желудочках.

Это позволило предположить, что имеет место токсичное метаболическое заболевание, сопровождающееся дистрофией белого вещества. Проведенная магнитно-резонансная томография обнаружила признаки сообщающей-

ся тетраVENTИКУЛЯРНОЙ гидроцефалии, а также гипомиелинизацию во фронтальных и парietальных долях мозга.

Это послужило основанием для проведения углубленного биохимического обследования ребенка, результаты которого показали наличие метилмалоновой ацидурии, сочетавшейся с го-моцистурией. Наличие такой комбинации наводило на мысль о том, что в ее основе лежит нарушение обмена коэнзима аденозилкобаламина. Это предопределило тактику лечения *ex juvantibus*.

Были назначены инъекции гидроксикобаламина (1000 мсг/день, в/в), эффективного при го-моцистинурии, а также 10% раствор бетаина, карнитин, поливитамины, фолбиол, цинк нутри-мед (6). Для предотвращения судорог назначили люминалеттен. Для снижения внутричерепно-го давления был наложен желудочково-перитонеальный шунт.

Результаты лечения проявились в восстановлении уровня гемоглобина, эритроцитов, увеличении количества лейкоцитов почти до нормы. Восстановились нормальные уровни в крови метионина, тирозина, фенилаланина и го-моцистина. Прекратился выброс в мочу метилмалоновой и метиллимонной кислот и го-моцистина. Пациент стал нормально принимать пищу и начал набирать в весе, конвульсии и рвота прекратились.

Успешное лечение данного пациента вновь подтвердило целесообразность соблюдения трех следующих правил: 1) необходимо обеспечить сохранность целостности центральной

нервной системы 2) необходима коррекция изменений соответствующих биохимических показателей и 3) обеспечить продолжение нормального физического развития (3).

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1.Ampola M. et al. Prenatal therapy of a patient vitamin B12 responsive methylmalonic acidemia.- *New Eng. J. Med.*, 1975, v.293, p.313.
- 2.Buyukgebiz B. Homocistinuri: metabolizma hastaliklarinda yenilikler. - *Pediatric Metabolizma ve Beslenme Dernegi Yayini*, 1993, N.1, s.93-95.
- 3.Haktan M., Aydin A.: Kalitsal metabolizma hastaliklarinda genel tedavi prensipleri: metabolizma hastaliklarinda yenilikler. - *Pediatric Metabolizma ve Beslenme Dernegi Yayini*, 1993, N.1, p.28-32.
- 4.Rezvani I. et al. Valine, leucine, isoleucine and related organic acidemias. - In: *Nelson Text Book of Pediatrics*. Eds. R. Behrman et al. W.B Saunders Co., 2000, p.361-362.
- 5.Saudubray J. et al. Clinical approach to inherited diseases in the neonatal period: 20 years survey. - *J.Inher. Metab. Dis.*, 1989, v.12, p.1-17.
- 6.Smolin L. et al. The use of betaine for the treatment of homocystinuria. - *J. Pediatr.*, 1987, v.99, p.467.
- 7.Walter J. et al. Contribution of aminoacid catabolism to propionate production in methylmalonic acidemia.- *Lancet*, 1989, N.1, p.1298.
- 8.Wappner R., Brandt I. Inborn errors of metabolism. - In: *Principle and practice of pediatrics*. Ed. F.Oski. Philadelphia: Lippincott Co., 1994, p. 92-95.

#### SUMMARY

***Combined methylmalonic aciduria - homocystinuria coexisting with cerebral leukodystrophy and hydrocephaly***  
***E.Dogan***

*The paper presents information about case of methylmalonic acidemia combined with homocystinuria and tetraventricular hydrocephalia caused by deficiency of vitamine B12 5-deoxyadenosine and methylcobalamine at child.*

Поступила 26.12.2002

# ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

## К 50-летию открытия структуры ДНК

В апреле 2003 г. исполнилось 50 лет со времени появления на страницах журнала "Nature" небольшого сообщения о структуре дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Тогда еще никто не знал, что его выход в свет ознаменовало начало новой эры не только в биологии, но и науки, в целом. Сегодня мы знаем, что именно расшифровка структуры ДНК и ее дальнейшее изучение привело к расцвету не только вирусологии, молекулярной биологии, генетики и биотехнологии, но и обусловила мощный интеллектуальный прорыв в науке, которым ознаменовался минувший XX век.

Между тем, часть страниц истории развития представлений о структуре и биологической роли нуклеиновых кислот, являющие собой яркий и весьма поучительный пример борьбы идей и мнений, к сожалению остается малоизвестной широкому кругу биологов и врачей. Именно это побудило нас в небольшом эссе коснуться важнейших исторических фактов и рассуждений, связанных с изучением структуры ДНК, способных не только осветить историю данного вопроса, но и, главное, помочь постичь логику научного поиска и эволюцию основных идей, лежавших в основе формирования современных представлений о нуклеиновых кислотах.

Первая страница в истории изучения нуклеиновых кислот написана швейцарским биохимиком из г.Базеля, Фридрихом Мишером (1844-1895), который общепризнанно считается исследователем, первым открывшим нуклеиновую кислоту.

Окончив медицинский факультет университета, Мишер, по рекомендации своего дяди, крупного анатома Вильгельма Гиса с осени 1868 г. проходил стажировку в лаборатории Тюбингенского университета, под руководством крупного химика Феликса Гоппе-Зейлера. Ему было поручено исследовать химический состав лейкоцитов гноя, считавшихся одними из самых простых клеток.

Решая эту задачу, Мишер вымачивал гнойные бинты в слабых солевых растворах, осаждая гнойные клетки, выделяв которые выдерживал в разбавленном солевом растворе, что приводило к их разрушению и выпадению в осадок клеточных ядер. Для очистки ядер от загрязнения другими фрагментами клеток Мишер обрабатывал их пепсином в слабом солевом растворе

соляной кислоты (для удаления белковых компонентов), горячим спиртом (для удаления липидов) и затем промывал в солевых растворах. В результате он получил массу чистых клеточных ядер. И, надо отметить, что использованный им подход, позволивший впервые получить очищенный препарат клеточных ядер, в последующем применяли и другие исследователи. И, наконец, подвергнув клеточные ядра длительному воздействию слабого раствора соды с последующим осаждением кислотой, ему удалось экстрагировать из них вещество с ранее неизвестными свойствами. Оно содержало до 14% азота и более 6% фосфора, который, однако, не экстрагировался горячим спиртом (это исключало его из числа фосфолипидов). С другой стороны, оно совсем не содержало серы и не разрушалось протеолитическими ферментами, что исключало его и из числа белков. Оно хорошо растворялось в щелочах, но не в разбавленных кислотах. Кроме того, оно, как и клеточные ядра, обладало выраженной базофилией (интенсивно окрашивалось основными красителями), что не было свойственно другим, известным в то время веществам биологического происхождения и косвенно указывало на его ядерное происхождение. Мишер предположил, что полученное им вещество относится к новому классу органических веществ и назвал его "нуклеином".

Весной 1869 г. Мишер подготовил статью "О химическом составе клеток гноя", однако, Гоппе-Зейлер, полагая, что "нуклеин" представляет собой белок с примесью фосфолипидов, поручил другим сотрудникам лаборатории проверить выводы Мишера на другом материале. Ими были австрийский химик Н.Плош и русский исследователь Н.Любавин, которые, используя методику Мишера, в течение года повторили это исследование и полностью подтвердили его данные. Кроме того, методом Мишера, они выделили нуклеин из клеток крови птиц и змей. Лишь после этого, в начале 1871 г., статья Мишера, вместе с работами Гоппе-Зейлера и его сотрудников, подтверждающими данные Мишера, была опубликована в ежегодном сборнике по медицинской химии, изданном в Тюбингене.

Тем временем, осенью 1869 г., вернувшись в Базель, Мишер занялся преподаванием и в весной 1870 г. продолжил дальнейшее изучение нуклеина. Нуклеин он выделял из сперматозои-

дов лосося, основная масса головки которых представлена ядром (он начал работу в период нереста лосося, когда его косяки, поднимаясь вверх по течению Рейна, достигали Базеля). Используя свой метод, Мишер сумел изолировать из молоков лосося высокоочищенный нуклеин, который он подверг химическому анализу и количественно определил элементный состав (он даже вывел его приблизительную эмпирическую формулу). Полученные результаты легли в основу второй и последней публикации Мишера, посвященной нуклеину. В ней отмечалось, что нуклеин является высокомолекулярным соединением и, потому, не проходит через пергаментные фильтры. Мишер показал, что он состоит из 2 компонентов, нейтрализующих друг друга, образуя своеобразную "внутреннюю соль". Первый компонент оказался белком, обладающим щелочными свойствами (Мишер назвал его "протамином"), а второй компонент имел небелковую природу, отличался высоким содержанием фосфора и обладал кислотными свойствами. Сегодня ясно, что этот компонент представлял собой, не что иное, как ДНК. Несмотря на то что Мишер больше не занимался нуклеином, соотечественники высоко чтут его память: его имя ныне носит Институт молекулярной биохимии в Базеле.

Дальнейшая работа по изучению нуклеина была продолжена в уже упоминавшейся лаборатории в Тюбингене. Там в 1874 г. В.Пиккард обнаружил в составе нуклеина азотистое вещество, которое, как оказалось, было идентично уже известному "гуанину", выделенному еще в 1844 г. А.Унгером из гуано (птичьего помета).

В период с 1879 г. по 1881 г. в этой лаборатории работал немецкий биохимик Альбрехт Коссель (1853-1927), внесший значительный вклад в изучение состава нуклеина. Выделив нуклеин из разных тканей, он показал, что его состав, в определенной степени зависит от источника его получения. А поскольку, чаще всего источником его получения был тимус телят, Коссель назвал его "тимо-нуклеином". Он установил, что в некоторых видах нуклеина, в качестве белкового компонента, вместо протамин присутствует другой, содержащийся в ядрах клеток разных тканей, белок со слабощелочными свойствами, названный им "гистоном". Оказалось, что гистоны, как и протамины, образуют солеподобные соединения с фосфорсодержащим компонентом нуклеина.

В 1889 г. немецкий исследователь Рихард Альтман (1852-1900) подтвердил данные о том, что нуклеин представляет собой соединение белков (протаминов в половых клетках и гистонов в соматических клетках) и небелкового фосфорсодержащего остатка, обладающего слабыми кислотными свойствами. Последний он назвал "нуклеиновой кислотой". Этот термин оказался

весьма удачным и прочно закрепился в научной литературе. Тогда же Альтман предложил различать свободные нуклеиновые кислоты от их соединений с различными белками, названных им нуклеопротеидами. Кроме того, опровергнув мнение Косселя о присутствии нуклеина только в животных клетках, он впервые получил нуклеиновую кислоту из клеток дрожжей. Учитывая некоторые отличия ее свойств от тимонуклеина Косселя, Альтман назвал ее дрожжевой или зимонуклеиновой кислотой (от лат. *zyme* - дрожжи), противопоставив ее нуклеиновой кислоте, выделенной из тимонуклеина, получившей название тимонуклеиновой кислоты.

Дальнейшие исследования этого вопроса были тесно связаны с А.Косселем и его сотрудниками, с 1881 г. работавшими в Страсбургском и Берлинском университетах. Используя метод кислотного гидролиза, Коссель обнаружил в составе нуклеина неорганическую ортофосфорную кислоту, вещество со свойствами сахара, а также ксантин и гипоксантин. В 1891 г. в составе нуклеина, выделенного из железистой ткани, Коссель обнаружил еще одно, сходное с гуанином, азотистое вещество с основными свойствами и назвал его "аденином". Это указывало на то, что в состав нуклеиновой кислоты, наряду с аденином и гуанином, входят ксантин и гипоксантин (в 1892 г. Штекер показал, что ксантин образуется при разложении аденина и действием азотной кислоты может быть получен и из гуанина). Вскоре Коссель выяснил, что присутствие в гидролизатах нуклеиновых кислот ксантина и гипоксантина объяснялось тем, что для расщепления нуклеина на составные части использовались слишком "жесткие" методы (кипячение, кислотный гидролиз и т.д.). Так было выяснено, что в состав нативной нуклеиновой кислоты входят лишь аденин и гуанин. Наконец, в 1900 г. в лаборатории Косселя в составе зимонуклеиновой кислоты немецкий химик Асколи идентифицировал урацил, а год спустя Коссель выделил тимин и цитозин. Исследования Косселя и его сотрудников за период 1902-1905 гг. показали, что тимонуклеиновая и зимонуклеиновая кислоты отличаются и по своему составу: первая содержит тимин, тогда как во второй, вместо него имеется урацил, которого нет в первой. Заслуги Косселя в области изучения белков и нуклеиновых веществ были оценены присуждением ему Нобелевской премии (1910 г.).

Касаясь названных выше азотистых веществ, необходимо вспомнить выдающегося немецкого биохимика Эмиля Фишера (1852-1910), внесшего большой вклад в расшифровку структуры гетероциклических азотистых соединений, названных им "азотистыми основаниями" из-за наличия у них слабо щелочных свойств. В 1898 г. он синтезировал азотсодержащее соединение, по



структуре близкое к мочевой кислоте и назвал его "пурином" (от начала латинских терминов: purum - чистый и uricum - мочева кислота). Далее он показал, что пурин является химической основой целого класса веществ: к производным пурина он отнес аденин, гуанин, ксантин и гипоксантин, а также, кофеин, теобромин и теофиллин, полученные им синтетическим путем. Позднее, когда были открыты урацил, тимин и цитозин, определив их структуру, Фишер объединил и назвал их "пиримидинами" (от комбинации терминов - "пиридин" и "амидин"). За эти исследования, положившие начало препаративной химии нуклеиновых кислот, Фишер был удостоен Нобелевской премии (1902 г.).

Дальнейшие успехи в изучении нуклеиновых кислот были достигнуты благодаря работе группы американских исследователей под руководством Фебуса (Петра) Левина (1869-1944), окончившего Петербургский университет и занимавшегося этой проблемой с 1909 г. и на протяжении 35 лет в биохимической лаборатории Рокфеллеровского института в Нью-Йорке.

Свои первые исследования Левин начал с изучения открытого еще Косселем сахаристого компонента нуклеиновых кислот. Уже в 1910 г. П. Левин и В. Жакобс установили, что в состав зимонуклеиновой кислоты входит рибоза - пятиатомный углевод (пентоза), находящийся в циклической форме. Этот, ранее не известный и лишь позднее синтезированный Э. Фишером, сахар в 1911 г. был выделен Левиным в кристаллическом виде.

Выделение и изучение сахаристого аналогичного компонента тимонуклеиновой кислоты оказалось методически более сложным и потребовало 20 лет работы, завершившейся лишь в 1930 г., когда путем мягкого ферментативного расщепления тимонуклеиновой кислоты были получены ее большие фрагменты. Подвергая последние мягкому гидролизу и получив кристаллы искомого углевода, отличавшегося от рибозы лишь отсутствием в молекуле одного атома кислорода, Левин назвал его дезоксирибозой (безкислородной рибозой).

Таким образом, в начале 30-х гг. XX в., спустя более, чем 60 лет после открытия Мишера, были идентифицированы все составные части нуклеиновых кислот: 1) ортофосфорная кислота, 2) два пятиатомных углевода - рибоза и дезоксирибоза и 3) пять гетероциклических азотистых оснований - аденин и гуанин (пурины) и тимин, цитозин и урацил (пиримидины). К этому времени за нуклеиновыми кислотами закрепились новые названия, связанные с содержащимся в них углеводом: зимонуклеиновая кислота стала называться рибонуклеиновой кислотой (РНК), а тимонуклеиновая кислота - дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК).

Вместе с тем, открытым оставался вопрос, как эти компоненты соединены между собой в молекуле природной нуклеиновой кислоты. Подходя к этому вопросу, Левин использовал мягкий ферментативный гидролиз с помощью открытых им же ферментов, расщепляющих нуклеиновые кислоты - нуклеаз. В гидролизатах он обнаружил 3 типа сложных соединений: состоящие из азотистого основания и углевода и состоящие из азотистого основания, углевода и фосфорной кислоты, связанных друг с другом в трехчленную цепочку, а также, фосфорные эфиры углевода (пентозы). Первые соединения он назвал "нуклеозидами", подчеркнув окончанием "-озид" их принадлежность к гликозидам, а вторые, представляющие собой соединения нуклеозидов с фосфорной кислотой - "нуклеотидами". Исходя из этого, Левин пришел к выводу, что структурными единицами строения нуклеиновых кислот должны быть либо нуклеозиды, либо нуклеотиды.

В течение ряда лет в лаборатории Левина изучали свойства нуклеозидов и нуклеотидов, как в изолированных растворах, так и в смесях. Результаты этих изысканий привели исследователей к заключению о том, что все нуклеиновые кислоты - это полимеры, мономерами которых являются именно нуклеотиды. Иначе говоря, природная нуклеиновая кислота с химической точки зрения являет собой длинную цепочку, звеньями которой являются 5 типов нуклеотидов, которые он обозначил заглавными буквами, по названиям азотистых оснований: А (аденозинфосфат), Г (гуанозинфосфат), Т (тимидинфосфат), Ц (цитидилфосфат) и У (уридинфосфат). Установление этого факта блестяще подтвердило предположение Мишера, о том, что нуклеиновые кислоты являются высокомолекулярными соединениями.

Теперь на повестке дня стоял очередной вопрос о природе связей, связывающих нуклеотиды в полинуклеотидную цепь. Левин полагал, что основным типом связи в полинуклеотидной цепи является 2'5'-фосфорнодифосфорная связь, соединяющая через остаток фосфорной кислоты 2-ой атом пентозы одного нуклеотида с 5-ым атомом пентозы соседнего нуклеотида (2 и 5 - это принятые международной химической номенклатурой номера атомов углерода в циклическом кольце пентоз).

Однако, в 1940 г. выяснилось, что Левин заблуждался: Александр Тодд в Кембриджском университете, используя панкреатическую рибонуклеазу, доказал, что основным типом связи между нуклеотидами и в РНК, и в ДНК является 3'5'-фосфорнодифосфорная связь, т.е. фосфорная кислота связывает 3-й и 5-й атомы углерода в двух соседних пентозах. Признание значимости исследований Тодда выразилось в присуждении ему Нобелевской премии (1957).

Несмотря на ошибочность представления

Левина о локализации указанной связи в нуклеотидах, его несомненной заслугой было то, что он раскрыл принцип связывания нуклеотидов между собой в полинуклеотидную цепь и показал, что остаток фосфорной кислоты связывает посредством ковалентных связей атомы углерода пентозы одного нуклеотида с атомом углерода пентозы соседнего нуклеотида.

Очередной, требующий разъяснения, вопрос касался количественного соотношения различных нуклеотидов в молекуле нуклеиновых кислот и, в первую очередь, в молекуле ДНК. Исходя из результатов химического анализа того времени, Левин полагал, что в ДНК содержится одинаковое количество каждого из четырех нуклеотидов. Это суждение легло в основу, окончательно развитой в 1934 г. Левиным, "тетрануклеотидной эквимольярной теории" строения ДНК. Согласно этой теории, мономерами ДНК являются тетрануклеотидные блоки, состоящие из 4 нуклеотидов, соединенных между собой в цепочку: А, Г, Т и Ц. Простота и формальная логичность этой теории снискала ей популярность и она оставалась непоколебимой до середины 40-х гг. В то же время, из этой теории вытекал вывод о том, что обладающая подобной монотонной структурой ДНК, едва ли могла обладать какой-либо специфичностью, свойственной, например, белкам.

Между тем, уже в 1944 г. Освальд Эйвери, Шарлотта МакЛеод и Маклин Мак-Карти в США получили первое экспериментальное свидетельство того, что ДНК играет роль хранителя и переносчика наследственной информации по крайней мере у бактерий. Кроме того, брешь в тетрануклеотидной теории пробили и результаты количественного анализа ДНК, проведенного в период 1945-1947 гг. английским химиком Дж. Гуландом, которые опровергли положение об эквимольярном соотношении различных нуклеотидов. Эти факты входили в серьезное противоречие с теорией Левина и требовали ее коренного пересмотра.

В 1949-50 гг. австрийский биохимик Эрвин Чаргафф в Колумбийском университете в США, хроматографически разделив азотистые основания и фотометрически определив их количества, подтвердил значительные отклонения от эквимольярного их соотношения и отметил, что ДНК, полученная из различных источников отличается по соотношению количеств оснований в молекуле. Обработка результатов точного анализа ДНК разного происхождения, позволила Чаргаффу в 1950 г. сформулировать и опубликовать три уникальные закономерности состава ДНК, вошедшие в науку, как "правила Чаргаффа". Они регулировали строгое постоянство соотношения между количествами в ДНК пуриновых и пиримидиновых оснований и количествами их аминог-

рупп и кетогрупп. Кроме того, оказалось, что ДНК, полученная из различных источников, отличается по соотношению количества азотистых оснований в молекуле и, в частности, по величине отношения суммарного количества А и Т ( $A + T$ ) и суммарного количества Г и Ц ( $G + C$ ), которое Чаргафф назвал "отношением дисимметрии". Так, в одних видах ДНК оно превышало 1 (такие виды ДНК названы Чаргаффом АТ-типом), в других видах ДНК оно было меньше 1 (ДНК ГЦ-типа). Этот и некоторые другие факты косвенно указывали на наличие у ДНК известной степени видовой специфичности. И, несмотря на то, что эти закономерности сам Чаргафф объяснить не сумел, они сыграли исключительно важную роль в дальнейшем исследовании и, в итоге, раскрытии истинной химической структуры ДНК.

Триумф науки, ознаменованный в 1953 г. окончательной расшифровкой химической природы ДНК был непосредственно связан с применением для этой цели метода рентгеноструктурного анализа. В этой связи отметим, что рентгеноструктурный анализ для изучения ДНК был впервые использован еще в 1938 г. английским кристаллографом, профессором Лидского университета Уильямом Астбэри, который показал, что плоскости молекулярных гетероциклических колец азотистых оснований в молекуле ДНК расположены перпендикулярно по отношению к длинной оси молекулы на расстоянии 3,4 А (1 Ангстрем = 0,1 нм) друг от друга, вдоль оси и напоминают стопку пластин, лежащих друг над другом, наподобие монет, сложенных столбиком.

Благодаря совершенствованию техники выполнения и подходов к интерпретации результатов рентгеноструктурного анализа, к 1950 г. стало возможным с его помощью точно определять длину и углы наклона отдельных межатомных связей, взаимориентацию некоторых частей нуклеотидов и т.д. Это дало возможность с наибольшей вероятностью судить о расположении колец пентозных остатков в сахаро-фосфатном костяке молекулы ДНК.

К 1952 г. английский физик Морис Уилкинс и его ассистентка-кристаллограф Розалинд Фрэнклин в лаборатории Кингз-колледж Лондонского университета, получили четкие рентгеноструктурные фотографии молекулы ДНК, анализ которых позволил им установить толщину полинуклеотидной цепи ДНК, расстояние между нуклеотидами в цепи ДНК, углы наклона ковалентных связей и их длину. Это позволило представить взаимную ориентацию колец пентозных остатков в сахарофосфатном костяке молекулы. Они также установили, что в зависимости от содержания воды ДНК может существовать в виде нативной гидратированной В-формы и кристаллической А-формы.

Надо отметить, что над расшифровкой структуры и конфигурации ДНК работало несколько самостоятельных групп ученых. Так, в 1952 г. С.Фарберг предложил модель ДНК как длинную однотяжную полинуклеотидную цепочку, закрученную саму на себя, а через год, Лайнус Полинг и Роберт Кори - модель, в виде 3 спирально закрученных полинуклеотидных цепей. Однако, эти модели не согласовались с результатами рентгеноструктурных исследований М.Уилкинса и были отвергнуты как ошибочные.

Модель, отражавшая реальное строение природной молекулы ДНК и впоследствии получившая всеобщее признание, была разработана в 1953 г. американским биохимиком Джеймсом Уотсоном и английским физиком-теоретиком Фрэнсисом Криком. Поскольку, научно-практическое значение задачи, успешно решенной этими учеными трудно переоценить, позволим себе кратко остановиться на предистории этого открытия и использованных ими подходах и теоретических рассуждениях, которые, в итоге, привели их к успеху.

Молодой ученый Уотсон в университете Чикаго, под руководством Сальвадора Лурия, занимался генетикой бактериофагов и проявил большой интерес к ДНК, как к вероятному носителю генетической информации. Осенью 1951 г. он приехал на стажировку в Кавендишскую лабораторию Кембриджского университета и познакомился с Криком, в то время изучавшим структуру молекул миоглобина методом дифракции рентгеновских лучей на кристаллах белков. Уотсон заинтересовал Крика проблемой расшифровки химической структуры ДНК, после чего ученые решили начать совместную работу над этой проблемой.

До ее начала они располагали некоторыми данными относительно структуры ДНК: были уже известны средняя толщина молекулы, углы наклона большинства связей, расстояния между нуклеотидами в цепочке ДНК и некоторые другие величины. Первоначально они использовали теоретические расчеты, ранее проведенные Криком, который на основе теории Стокса-Кокрейна, рассматривающей дифракцию рентгеновских лучей на спиральных. С помощью этих расчетов они подвергли анализу рентгенограммы В-форм ДНК, полученные М.Уилкинсом и окончательно доказали, что молекула ДНК находится в спиральной конформации и подтвердили, что диаметр этой спирали по всей длине одинаков и равен 20 А.

Однако фактическая толщина этой спирали в 2 раза превосходила расчетную толщину полинуклеотидной цепочки. Это дало основание полагать, что природная молекула ДНК состоит из двух параллельных друг другу полинуклеотидных цепей, связанных между собой по всей длине

молекулы и скрученных в одну спираль диаметром 20 А, причем фосфорно-пентозный остов которых расположен по периферии этой спирали, а азотистые основания локализуются в ее центре, образуя, своеобразный "стержень" такой двойной спирали.

Это поставило перед учеными 2 вопроса: 1) о природе связей, удерживающих на всем протяжении молекулы две полинуклеотидные цепи и обеспечивающих сохранение единой компактной структуры, каковой является биспираль и 2) о порядке взаимного расположения азотистых оснований двух цепей внутри биспирали.

Исходя из предполагаемой структуры, спаривание цепей обусловлено какими-то связями, возникающими между азотистыми основаниями, которые из всех частей обеих спиралей наиболее прилегают друг к другу. Авторы полагали, что эти связи являются водородными, так как, в противном случае, в гидролизатах ДНК должны были бы присутствовать и спаренные азотистые основания, чего не нашел еще Левин. Наличие же между основаниями связей, более прочных, нежели водородные, то такие спаренные основания были бы найдены.

Решение второго вопроса потребовало значительных усилий. Чтобы представить себе точную пространственную структуру молекулы ДНК, ученые воспользовались "шариковой" моделью отдельных атомов. Так, маленький белый шарик соответствовал атому водорода, большой белый шарик - атому кислорода, зеленый - атому азота, а черный - атому углерода. Из этих разноцветных шариков собирали модели азотистых оснований, сахаров, фосфорной кислоты. Собирая каркасы молекул, ученые учитывали размеры каждого атома, расстояния между ними, а также углы наклона межатомных связей, строго придерживаясь пропорциональности размеров этих связей соответствующим параметрам в природных молекулах.

Вначале Уотсон предположил, что полинуклеотидные цепи соединяются между собой по длине за счет спаривания одинаковых нуклеотидов, расположенных на одних уровнях в разных полинуклеотидных цепях молекулы ДНК. Однако, в этом случае, на модели появлялись вспучивания (увеличение диаметра) и сжатия (уменьшение диаметра), связанные с тем, что пуриновые нуклеотиды были длиннее пиримидиновых: в местах спаривания А-А или Г-Г, спираль имела диаметр 24 А, а участки спаривания Т-Т или Ц-Ц имели диаметр лишь 16 А. Это привело ученых к выводу о том, что между собой должны спариваться пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды.

Рассматривая этот вариант, Уотсон и Крик показали, что водородные связи могут удерживать друг у друга А и Т, а также Г и Ц - в первом случае между нуклеотидами имеется 2, в во вто-

ром, 3 водородные связи. Позднее ДНК с преобладанием в составе А и Т нуклеотидов (АТ-тип) была названа "слабым" типом, а с преобладанием Г и Ц нуклеотидов (ГЦ-тип) - "сильным" типом (в последнем случае, за счет большего числа водородных связей, спирали связаны между собой прочнее).

Последний вариант строения обеспечивал постоянство диаметра спирали на протяжении всей молекулы. Приняв его за основу, ученые рассчитали остальные параметры молекулы и установили, что каждый оборот спирали, имеющий линейную длину 34 А, включает по 10 нуклеотидов и т.д. Изображение именно этой модели молекулы ДНК, в 1953 г. появилось на страницах апрельского номера журнала Nature и, именно эта модель прочно вошла в науку под

образным названием "двойная спираль", а ее авторы Д.Уотсон, Ф.Крич и М.Уилкинс были удостоены Нобелевской премии (1962).

Итак, в это время в биологии началась новая эпоха. До расшифровки генетического кода оставалось всего 8 лет, до появления первых рекомбинантных молекул - 20, а до разработки полимеразной цепной реакции - 30 лет. И все эти открытия, каждое из которых заслуживает отдельного рассмотрения, принципиально изменившие лицо современной науки, стали возможным только благодаря расшифровке структуры ДНК.

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