

БИОМЕДИЦИНА

Научный журнал

Издается:

отделением биомедицины
Международной
Экоэнергетической
академии (МЭА) совместно
с отделением биомедицины
Российской академии
естественных наук (РАЕН)

**Журнал БИОМЕДИЦИНА
издается с 2003 года.**

Адрес редакции:

ул. М. Рагима 5, AZ1073,
г. Баку, Азербайджан
Тел: +99412 438 23 70
biomedicine.journal@inbox.ru

Номер государственной
регистрации: АВ 022260

Журнал включен в
международную базу
периодических изданий
Ulrich's Periodicals Directory
и представлен в
полнотекстовом открытом
доступе на официальном
интернет сайте журнала:
<http://www.biomedicine.az>, а
также в онлайн библиотеке
www.cyberleninka.ru
(индекс Хирша - 3).

С 2004 года журнал
включен в перечень
изданий, рекомендованных
ВАК при Президенте
Азербайджанской
Республики для публикации
основных научных
результатов диссертаций.

Главный редактор:

Мамедов Мурад Кияс оглы, доктор медицинских наук,
профессор, академик МЭА и РАЕН

Редакционная коллегия:

Агаев И. А., д. м. н., проф., академик МЭА и РАЕН
Алиев Ф. Г., д. т. н., проф., академик МЭА и РААС
Алиева К. А. (зам. ответственного секретаря)
Гудратов Н. О., д. б. н., проф., чл.-корр. МЭА
Дадашева А. Э., д. м. н. (зам. глав. редактора)
Зуев В. А., д. м. н., проф., академик РАЕН (зам. глав. редактора)
Кадырова А. А., д. м. н., проф., чл.-корр. МЭА (зам. глав. редактора)
Малыгин Е. Н., д. м. н., проф., академик МЭА и РАЕН
Пиралиева Е. А. (ответственный секретарь)

Редакционный совет:

Абдуллаева С. Г. (Баку, Азербайджан)
Алиев Д. А. (Баку, Азербайджан)
Амброзайтис А. К. (Вильнюс, Литва)
Анджапаридзе А. Г. (Тбилиси, Грузия)
Атшабар Б. Б. (Алматы, Казахстан)
Боронь-Кочмарски А. (Варшава, Польша)
Гиясбейли С. Р. (Баку, Азербайджан)
Гончарук В. Г. (Монреаль, Канада)
Джавадов С. А. (Сан-Хуан, Пуэрто Рико)
Дробенюк Ж. А. (Атланта, США)
Ершов Ф. И. (Москва, Российская Федерация)
Жаворонок С. В. (Минск, Беларусь)
Керимов А. А. (Баку, Азербайджан)
Кребс Р. (Базель, Швейцария)
Лобзин Ю. В. (Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Малинникова Е. Ю. (Москва, Российская Федерация)
Михайлов М. И. (Москва, Российская Федерация)
Мусабаев Э. И. (Ташкент, Узбекистан)
Нордер Х. (Гётеборг, Швеция)
Рагимов А. А. (Москва, Российская Федерация)
Рубинчик С. М. (Лондон, Великобритания)
Садыхова Ф. Э. (Баку, Азербайджан)
Семененко Т. А. (Москва, Российская Федерация)
Тулегенова А. У. (Алматы, Казахстан)
Чобанов Р. Э. (Баку, Азербайджан)

ISSN 1815-3917

BIOMEDICINE

Scientific Journal

Publishers:

Department of Biomedicine,
International Ecoenergy
Academy (IEA) and
Department of Biomedicine,
Russian Academy of Natural
Sciences (RANS)

**BIOMEDICINE Journal is
published since 2003.**

Editorial address:
M.Rahim str. 5, AZ1073,
Baku, Azerbaijan
Tel: +99412 438 23 70
biomedicine.journal@inbox.ru

State registration number:
AB 022260

BIOMEDICINE Journal is
included to the Ulrich's
Periodicals Directory.
Full text articles available on
official web-site:
<http://www.biomedicine.az>
and at the online library:
www.cyberleninka.ru
(h-index - 3).

Since 2004, the journal has
been included in the list of
editions recommended by the
Supreme Attestation
Commission under the
President of the Republic of
Azerbaijan for publishing the
main scientific results of
dissertations.

Editor in Chief:

Murad K. Mamedov, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Member of IEA and RANS

Editorial Board:

Agayev I.A. , Doct. Med. Sc., Prof., Member of IEA and RANS
Aliyev F.G., Doct. Tech. Sc., Prof., Member of IEA and RAAC
Aliyeva K.A. (Deputy Executive Secretary)
Gudratov N.O., Doct. Biol. Sc., Prof., Corr.-Member of IEA
Dadasheva A.E., Doct. Med. Sc. (Deputy Editor in Chief)
Zuev V.A., Doct. Med. Sc., Prof., Member of RANS (Deputy Editor in
Chief)
Kadyrova A.A., Doct. Med. Sc., Prof., Corr.-Member of IEA (Deputy
Editor in Chief)
Malygin E.N., Doct. Med. Sc., Prof., Member of IEA and RANS
Piraliyeva Y.A. (Executive Secretary)

Editorial Council:

Sevda G. Abdullayeva (Baku, Azerbaijan)
Jamil A. Aliyev (Baku, Azerbaijan)
Arvydas K. Ambrozaitis (Vilnius, Lithuania)
Alexander G. Andjaparidze (Tbilisi, Georgia)
Bakyt B. Atshabar (Almaty, Kazakhstan)
Anna Boron-Koczmarska (Warsaw, Poland)
Sevinj R. Giyasbeyli (Baku, Azerbaijan)
Vladimir G. Goncharuk (Montreal, Canada)
Sabzali A. Javadov (St Juan, Puerto Rico)
Jan A. Drobenuk (Atlanta, USA)
Felix I. Yershov (Moscow, Russian Federation)
Sergey V. Javoronok (Minsk, Belarus)
Azer A. Kerimov (Baku, Azerbaijan)
Roland Krebs (Basel, Switzerland)
Yuri V. Lobzin (Saint Petersburg, Russian Federation)
Elena Y. Malinnikova (Moscow, Russian Federation)
Mikhail M. Mikhailov (Moscow, Russian Federation)
Erkin I. Musabayev (Tashkent, Uzbekistan)
Helene Norder (Gothenburg, Sweden)
Aliheydar A. Ragimov (Moscow, Russian Federation)
Sona M. Rubinchik (London, United Kingdom)
Farkhanda E. Sadykhova (Baku, Azerbaijan)
Tatyana A. Semenenko (Moscow, Russian Federation)
Ardak U. Tulegenova (Almaty, Kazakhstan)
Rafiq E. Chobanov (Baku, Azerbaijan)

Vol.20•N°1•2022

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и проблемные статьи

Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Исмаилова Р.И.
Зоонозные ортопоксвирусные инфекции, как
потенциальная эпидемиологическая альтернатива
инфекции, вызванной вирусом натуральной
оспы.....4

Мамедов М.К., Кадырова А.А., Гудратов Н.О.,
Мамедов Г.М.
Клеточная цитотоксичность иммуноцитов и
методические подходы к ее оценке in vitro.....14

Оригинальные статьи

Гусейнов Т.М., Джафарова С.А., Джафар Н.Ш.
Биологические свойства нитрита и оксида
азота.....24

Хыдыров Э.А., Аскеров Р.А., Исаев Н.Н., Мамедова А.Ф.
К вопросу о формировании правого переднего
легочного сплетения.....31

Садыхова Ф.Э., Мартынова Г.С., Муталибова Н.Ф.,
Дадашев Э.А., Керимов С.Г., Зейналов С.Г., Салманова С.Э.
Специфика репарации aberrations клеточной
структуры органического мира под влиянием
различного рода факторов внешней среды.....35

История биомедицины

Мамедов М.К., Рубинчик С.М.
Клеточные мембраны: успехи изучения за 150 лет.....45

Хроника.....53

CONTENTS

Reviews and problematic articles

Mamedov M.K., Dadasheva A.E., Ismailova R.I.
Zoonotic orthopoxviral infections, as a potential
epidemiologic alternative of infection caused with
virus of smallpox.....4

Mamedov M.K., Kadyrova A.A., Gudratov N.O.,
Mamedov G.M.
Cellular cytotoxicity of immunocytes and methodical
approaches to its evaluation in vitro.....14

Original articles

Huseynov T.M., Jafarova S.H., Jafar N.Sh.
Biological properties of nitrite and nitric
oxide.....24

Khydirov E.A., Askerov R.A., Isaev N.N., Mamedova A.F.
Concerning the organisation of the right anterior
pulmonary plexuses.....31

Sadikhova F.E., Martynova G.S., Mutalibova N.F.,
Dadashov E.A., Kerimov S.G., Zeynalov S.G., Salmanova S.E.
Specificity of aberrations repair of the cellular
structure of the organic world under the influence
of various environmental factors.....35

History of biomedicine

Mamedov M.K., Rubinchik S.M.
Cellular membranes: success of study for 150 years.....45

Chronicle.....53

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.24412/1815-3917-2022-1-4-13

Зоонозные ортопоксвирусные инфекции, как потенциальная эпидемиологическая альтернатива инфекции, вызванной вирусом натуральной оспы

М.К.Мамедов, А.Э.Дадашева, Р.И.Исмаилова

Республиканский центр по контролю за особо опасными инфекциями, г.Баку, Азербайджан

Резюме: Авторы кратко охарактеризовали группу ортопоксвирусов, наиболее близкую к вирусу натуральной оспы (ВНО) и привели основные свойства трех вирусов из этой группы: вирус осповакцины, вирус оспы коров и вирус оспы обезьян. Авторы привели ряд доводов, которые прямо указывали на то, что ни одна из этих инфекций не может занять нишу, которую прежде занимала инфекция, вызванная ВНО.

Ключевые слова: вирус натуральной оспы, вирусы оспы животных.

Для цитирования: Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Исмаилова Р.И. Зоонозные ортопоксвирусные инфекции, как потенциальная эпидемиологическая альтернатива инфекции, вызванной вирусом натуральной оспы. Биомедицина (Баку). 2022;20(1):4-13. DOI: 10.24412/1815-3917-2022-1-4-13

Поступила в редакцию: 02.05.2022. Принята в печать: 03.06.2022.

Zoonotic orthopoxviral infections, as a potential epidemiologic alternative of infection caused with virus of smallpox

Mamedov M.K., Dadasheva A.E., Ismailova R.I.

Center for Control of Particularly Dangerous Infections, Baku, Azerbaijan

Abstract: The authors briefly characterized group of orthopoxviruses most close to smallpoxvirus (SPV) and described main properties of three viruses belonged to this group: vaccinia virus, cowpox virus and monkeypox virus. The authors presented several reasons directly indicate that none of these infections will not able to occupy niche which in the past was occupied with SPV.

Key words: smallpox virus, viruses of animal pox.

For citation: Mamedov M.K., Dadasheva A.E., Ismailova R.I. Zoonotic orthopoxviral infections, as a potential epidemiologic alternative of infection caused with virus of smallpox. Biomedicine (Baku). 2022;20(1):4-13. DOI: 10.24412/1815-3917-2022-1-4-13

Received: 02.05.2022. Accepted: 03.06.2022.

Для корреспонденции:

А.Э.Дадашева

Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Центр по контролю за особо опасными инфекциями Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, г.Баку, Азербайджан.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9296-3426>

E-mail: aibeniz@inbox.ru

Corresponding author:

Dadasheva A.E.

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Senior Researcher, Center for Control of Particularly Dangerous Infections of the Ministry of Health of the Azerbaijan Republic, Baku, Azerbaijan.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9296-3426>

E-mail: aibeniz@inbox.ru

Появление весной текущего года в средствах массовой информации о случаях массовой регистрации среди людей редкого инфекционного заболевания, ранее известного как "оспа обезьян" (monkeypox) вызвало обеспокоенность не только национальных служб здоровья многих стран, но и всего мирового медицинского сообщества. Встревоженность этих служб была понятной, поскольку они впервые столкнулись с фактом "выхода" ранее считавшейся эндемичной инфекции далеко за пределы тех регионов в Африке, только в которых она прежде отмечалось на протяжении минувших 60 лет. При этом имела информация о том, что возбудителем этого заболевания является вирус, близкий к вирусу натуральной оспы, но циркулирующий, в основном, среди обезьян, живущих на территории стран в центральной и западной Африке [1].

В условиях ограниченности информации об этой инфекции высказывались неоднозначные суждений о степени опасности и, в том числе, предположения о том, что распространение этой инфекции по негативным последствиям для сообщества может оказаться даже сопоставимым с распространением в прошлом натуральной оспы (НО).

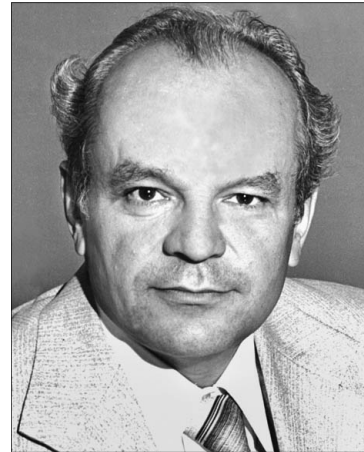
Этот обстоятельство побудило нас вернуться к обсуждению двух вопросов, ставших перед эпидемиологами более 40 лет после того, как ВОЗ в 1980 г объявила о ликвидации НО на Земле [2]. Они указывали на необходимость обеспечения глобальной готовности цивилизации к "возвращению" вируса НО или к появлению на арене сходных с НО инфекций способных занять освобожденное ею место [3].

Первый вопрос обусловлен возможностью "возвращения" НО из-за риска "выхода" вируса НО (ВНО) из лабораторий, где он постоянно храниться и даже его злонамеренного высвобождения из этих лабораторий. Очевидно, что этот вопрос можно разрешить путем ограничения числа лабораторий, где имеется ВНО и ужесточением контроля за его хранением [4, 5].

Постановка второго вопроса связана с тем, что хотя НО в природе больше не встречается, существует ряда инфекций животных, вызванных биологически сходными с ВНО вирусами. Высказываются опасения того, что в определенных условиях одна из таких инфекций возможно сможет из популяции животных проникнуть в популяцию людей и "занять высвободившееся" место НО.

Нельзя не отметить, что на реальность такой возможности прямо указывал И.Д.Ладный, один из крупнейших мировых авторитетов по НО, участ-

ник программы ВОЗ по ликвидации НО и соавтор крупнейшего из изданных руководства по борьбе с НО [6]. Такую возможность он охарактеризовал в выступлении на ученом совета ГИСК им. Л.А.Тарасевича, состоявшемся весной 1984 г. Именно тогда он поставил на повестку вопрос о том, "сможет ли какая-либо из зоонозных покс-вирусных инфекций стать сопоставимой по опасности для людей альтернативой уже не существующей в природе натуральной оспы?".



И.Д.Ладный
(1927-1987)

В частности, Иван Данилович теоретически допустил, что вирусы животных лишь однажды инфицировав человека, могут обрести рецепторы его клеток и преодолеть межвидовой барьер. Он привел конкретные примеры преодоления этого барьера отдельными вирусами животных и подчеркнул, что с 1981 г считается, что ортопокс-вирусы животных способны преодолевать межвидовой барьер и инфицировать людей. Очевидно, что если такой вирус станет патогенным для человека, то вызванная им инфекция сможет "превратиться" в эпидемиологически сходную с НО инфекцию, которая по тяжести последствий и опасности для людей может стать причиной равноценного НО или сопоставимой с ней заболевания [7].

Учитывая, что последний вопрос до сих пор не получил однозначного ответа, ниже мы попытаемся кратко охарактеризовать инфекции, вызванные теми вирусами, которые, будучи близки к ВНО, способны вызвать у людей оспоподобные заболевания. Это позволит объективно сравнить эти инфекции в отношении их способности распространяться среди людей и становиться причиной их заболеваний.

Начнем с того, что в качестве потенциально

способных "претендовать" на такую роль возбудителей инфекций в первую очередь рассматривали несколько двухцепочечных ДНК-содержащих вирусов животных, прежде относившихся к "группе вирусов оспы" [8].

Поэтому мы первоначально рассмотрим вопросы классификации таких вирусов и особенности реализации их патогенности для животных и человека.

Начиная с VI века в медицине для обозначения НО использовалось латинское название НО - Variola. Однако, во второй половине XX в наибольшее распространение в мире получило английское название НО - "smallpox" (по данным толкового словаря Merriam-Webster оно использовалось в англоязычной литературе с 1891 г) [9]. Именно поэтому для объединения вирусов, близких к ВНО, австралийцы Ф. Феннер и Ф.Бернет в 1957 г использовали термин "поксвирусы" (poxvirus) [10]. В 60-е гг XX в при создании Международной классификации вирусов (МКВ) этот термин использовали для обозначения группы, включающей ВНО и родственных ему вирусов.

Однако, в 1-ом издании МКВ, появившемся в 1971 г, этим термином обозначили только род вирусов, названных Poxvirus. В его составе выделили 5 подродов (от А до Е). В подрод А включены 5 вирусов: ВНО, вирус осповакцины (ВОВ), вирус оспы коров (ВОК), вирус оспы обезьян (ВОО) и вирус экстремелии (оспы мышей). В подрод В включили: вирус папулезного стоматита крупного рогатого скота и вирус псевдооспы коров (узелков доильщиц). В подрод С включили вирус оспы овец и вирус оспы коз. В подрод D включили 4 вируса оспы птиц, а в подрод Е - вирусы миксомы и вирус фибромы кроликов и белок. В состав подродов не вошли вирус оспы свиней, вирус контагиозного моллюска, обезьяний вирус Яба, вирус оспы Тана и оспенные вирусы насекомых [11]. Такое разделение оказалось близким с предложенной в 1962 г Ф.Феннером классификацией, в которой были выделены 4 группы поксвирусов [8].

В 1975 г впервые выделили семейство Poxviridae, объединившее целый ряд вирусов животных, птиц и насекомых. Это семейство появилось на страницах 2-го издания МКВ уже в 1976 г [12].

Начиная с того времени, по мере накопления новых сведений о поксвирусах, классификация этого семейства совершенствовалась. В 3-м издании МКТ (1979) поксвирусы позвоночных и поксвирусы насекомых были распределены в 2 подсемейства, в каждом из которых было выделено по несколько родов вирусов [13].

В 1982 г было издано 4-е издание МКВ, где в составе подсемейства поксвирусов позвоночных (chordopoxvirinae) были выделены 6 родов, близких по составу с подгруппами, выделенными еще в 1-м издании МКВ. Таковыми стали: 1) orthopoxvirus (ВОВ, ВНО, ВОК, ВОО и вирус экстремелии); 2) parapoxvirus (вирус папулезного стоматита и вирус псевдооспы коров); 3) avipoxvirus (вирусы оспы кур и других птиц); 4) capripoxvirus (вирусы оспы овец и коз); 5) leporipoxvirus (вирусы опухолей кроликов) и 6) suipoxvirus (вирусы оспы свиней) [14].

Позднее появились данные о вирусе оспы верблюдов, а с 1991 г - вирусах, вызывающих оспоподобные заболевания еще и у других видов млекопитающих животных. С учетом этих данных в 9-м издании МКВ (2012) в составе семейства оставались 2 подсемейства.

В подсемействе chordopoxvirinae были выделены 9 родов вирусов (к шести упомянутым выше добавили три рода: 1) cervidpoxvirus (вирус оленей); 2) molluscipoxvirus (вирус контагиозного моллюска) и 3) yatapoxvirus (вирусы опухолей обезьян) [15].

При этом, в состав рода orthopoxvirus, помимо упомянутых выше ВОВ, ВНО, ВОК, ВОО и вируса экстремелии, были включены: вирус оспы лошадей, верблюдов, песчанок, енотов, скунсов и полевых. Заметим, что в проекте 10-го издания МКТ (2020) этого род пополнился лишь вирусами, не патогенными для человека [16, 17].

Необходимо иметь в виду то, что первоначально человека считали восприимчивым к вирусам, только из родов orthopoxvirus и parapoxvirus. Однако, в дальнейшем выяснилось, что инфекции и, соответственно, заболевания у людей могут вызывать и некоторые поксвирусы. Это послужило основанием для появления такой категории, как "оспа животных у человека" [18].

Оспа животных у человека - это группа острых инфекционных заболеваний, развивающихся у людей в результате инфицирования их теми зоонозными вирусами, к которым они чувствительны. Эти заболевания протекают с формированием папулезно-пустулезных высыпаний на коже и слизистых оболочках и могут сопровождаться умеренно выраженной интоксикацией; изредка осложняются другими патологическими процессами. Летальность колеблется от 10 до 90%. Ими могут болеть многие дикие животные и практически все виды сельскохозяйственных животных и птиц [19].

Как уже отмечалось выше, известно несколько зоонозных оспенных вирусов. Несмотря на фило-

генетическое и иммунологическое родство между этими вирусами, у различных видов животных спектр их патогенности неодинаков и к ним, как правило, чувствительны лишь те животные, которые считаются их хозяевами. Иначе говоря, вирусы оспы овец, коз, свиней и птиц патогенны только для соответствующего вида и в естественных условиях каждый из них вызывает самостоятельное заболевание - оспоподобное заболевание у соответствующего вида животных, хотя изредка может вызывать болезнь и у таксономически близких им видов животных [20].

Все эти инфекции могут распространяться как контактным (в том числе, алиментарным), так и респираторным путем. В силу длительной персистенции вирусов в организме животных, не исключена возможность их передачи кровососущими насекомыми и даже через плаценту и молоко. Из организма больных животных вирусы выделяются с истечениями из носа и глаз, со слюной и с оспенным детритом.

Надо подчеркнуть, что сегодня считается, что человек потенциально восприимчив к вирусам не только из числа ортопоксвирусов и парапоксвирусов, но и к некоторым другим поксвирусам. Более того, за последние годы появились сведения о целом ряде случаев заболеваний людей, вызванных поксвирусами, прежде считавшимися непатогенными для человека, а также теми ортопоксвирусами, которые были сравнительно недавно выявлены у животных.

Данный факт подтверждает потенциальную способность ортопоксвирусов животных преодолевать межвидовой барьер и становиться инфекцией, вызывающей заболевание у людей. Это обстоятельство указывает на необходимость обеспечения ветеринарного контроля за теми ортопоксвирусными инфекциями, которые могут представлять опасность как для животных, так и для человека.

Вместе с тем, поскольку упомянутые выше зоонозные инфекции у людей регистрировались в единичных случаях, они не считаются имеющими существенное значение в патологии человека. Поэтому, как минимум, пока их не рассматривают как инфекции, которые являются реально опасными в эпидемиологическом отношении.

Согласно мнению ряда авторитетных ученых наиболее важными в качестве потенциально опасных для человека должны считаться лишь зоонозные инфекции, вызванные ортопоксвирусами, наиболее близкими к ВНО. Таковыми считаются лишь три зоонозные инфекции: 1) инфекция, вызванная вирусом оспы коров, 2) инфекция, вызванная вирусом осповакцины и 3) инфекция, вызванная

вирусом оспы обезьян. Именно поэтому мы остановимся на особенностях эпидемиологии этих инфекций и их значении в патологии человека.

Но, в первую очередь, напомним читателю о том, что вызывающие их ортопоксвирусы характеризуются: выраженной дерматропностью и способностью передаваться контактным путем, имеют сходную антигенную структуру и способны формировать между собой перекрестные серологические реакции [18, 20].

ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ОСПЫ КОРОВ. Оспа коров, как заболевание доильщиц, сопровождающееся появлением везикул и язв на пальцах, известно с древних времен, но его первые детальные описания относятся ко второй половине XVIII в. К тому времени уже было известно, что доярки, перенесшие оспу коров в дальнейшем уже не заболевают НО. Есть данные о том, что еще в 1774 г Бенджамин Джести, фермер из Дорсета заразил материалом от язв инфицированной коровы трех членов своей семьи, которые в дальнейшем не заболели НО. Спустя 22 года, Э.Дженнер экспериментально подтвердил этот факт в специальном наблюдении и в 1796 г сообщил о методе профилактики НО, получивший название "вакцинация" (от латинского названия коровы) [21, 22].

Оспа коров - зоонозное вирусное заболевание, природным резервуаром возбудителя которого - ВОК - являются грызуны и, в том числе, синантропные (крысы и мыши). В то же время, видовой спектр патогенности у ВОК достаточно широк и к ней восприимчивы и могут болеть не только коровы и быки, но и лошади, ослы, мулы, верблюды, слоны, ламы, кролики и обезьяны, кошки и собаки, а также некоторые другие позвоночные животные.

Человек также способен болеть оспой коров - передача вируса человеку происходит при прямом контакте с инфицированными животными (чаще с грызунами и животными, контактирующими с грызунами: кошками, собаками и другими). Люди переносят инфекцию, как правило, в легкой форме.

В большинстве случаев острое заболевание протекает доброкачественно и характеризуется развитием местных поражений (в форме папулезно-везикулярных и пустулезных высыпаний), чаще всего на коже пальцев рук, кистей, предплечий, лица и реже других частях тела. Реже их отмечают на видимых слизистых оболочках.

Течение инфекции сопровождается интоксикацией, ухудшением самочувствия и повышением температуры. Тяжелые осложнения (энцефалит) и генерализация процесса отмечается очень редко и,

в основном, лишь у иммунокомпрометированных лиц. Показатель летальности у людей, по многолетним данным, не достигает 1%.

Специальная регистрация заболеваний во всех странах не осуществляется, однако, известно, что оспа коров у человека эпизодически регистрируется по всему миру, хотя наибольшее число случаев заболевания отмечается в развитых странах Европы (Германия, Франция, Англия и др.).

За последние годы в этих странах число вирусологически подтвержденных случаев заболевания людей оспой коров заметно увеличилось, что связывают с контактами людей не с коровами, а с грызунами. При этом кожные поражения возникали чаще всего на участках тела, соприкасавшихся с животным. Большинство заболевших (жители сельской местности, фермеры, ветеринары и др.) имело контакты с грызунами или другими животными (с лисами, зайцами, кроликами, собаками, кошками, овцами, свиньями и коровами) [23].

Эти данные указывают на целесообразность контроля за этой инфекцией и разработки современных средств ее быстрой диагностики.

ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ОСПОВАКЦИНЫ. Инфекция, протекавшая у коров и изначально вызванная ВОК, на протяжении почти 200 лет искусственно поддерживалась людьми (путем повторяющихся пассажей на коровах и других домашних животных) и служила средством, позволяющим получать биологический материал, применяемый для создания протективного иммунитета против НО у сотен миллионов людей. Рациональное использование такого материала позволило на основе "старого" метода вариоляции (путем замены ВНО на ВОК) создать метод вакцинации против НО. При этом, вакцина, представляла собой материал, содержащий живой ВОК, который со временем стали называть BOB, на первых порах считая его идентичным ВОК [20].

BOB считается наиболее изученным среди всех представителей Orthopoxvirus и в МКВ все еще считается прототипным видом этого рода, хотя вопрос его происхождения решен не до конца. Изначально полагали, что BOB является прямым потомком ВОК. В 1939 г шотландский микробиолог Аллан Дауни (A.W.Downie) показал, что BOB и ВОК имеют отличия по антигенной структуре. Позже, секвенирование геномов BOB и ВОК также выявило отличия между BOB и ВОК. В итоге, BOB был признан самостоятельным видом ортопоксвируса и позднее назван "Vaccinia virus" [23].

Генетическое изучение BOB выявило высокую степень гомологии его генома с геномами вируса оспы лошадей (horsepox) и патогенного для

человека BOB-подобного ортопоксвируса, циркулирующему среди грызунов, обитающих в Индии и Бразилии и в ряде других регионов. Именно с этими грызунами связывают распространение и трансмиссию этого вируса в природе

Вместе с тем, возможно, что появление BOB связано с тем, что на протяжении почти двухсот лет технология получения материал для вакцинации и, главное, источники получения вакцины несколько раз изменялись, что создавало предпосылки "трансформации" ВОК в BOB.

Методом экскорации пустул у человека вакцину готовили лишь первые годы, а затем использовали материал, полученный у больных оспой коров. В 1801 г установили, что вакцина, изготовленная на основе вируса оспы лошадей также эффективна как вакцина, изготовленная на основе ВОК. Поскольку в Европе лошади болели оспой значительно чаще, чем коровы, с 20-х гг XIX в стал широко использоваться материал от больных оспой лошадей.

В XX в вакцину изготавливали путем культивирования BOB как в куриных яйцах, так и в клеточных культурах. Учитывая, что в ходе этих процедур риск "смешивания" BOB с другими вирусами был минимальным, высказано мнение о том, что "замещение" ВОК на BOB или же формирование некоего "гибридного" вируса произошло, скорее всего, в конце XIX в или в начале XX в, когда BOB получали только путем его пассирования на животных [22].

Особо укажем, что на протяжении десятилетий отмечались случаи распространения BOB среди животных (наряду с распространением естественной инфекции, вызванной ВОК) и развития у них "послевакцинационной болезни", весьма схожей с оспой коров. Это означало, что BOB, как и ВОК способен вызывать эпизоотический процесс.

Видовой спектр патогенности у BOB также широк, как у ВОК - ею болеют все те млекопитающие, которые болеют оспой коров. Развития таких эпизоотий было обусловлено тесными контактами либо с недавно вакцинированными животными, либо с грызунами, являющимися природными носителями ВОК.

Инфекция, вызванная BOB у людей, обычно протекает бессимптомно и лишь изредка развивается клинически манифестная форма инфекции в форме "послевакцинационной болезни", которая сопровождается розеолезной сыпью и кратковременной лихорадкой. Могут появиться характерные высыпания, чаще на руках, реже на ногах и лице. Введение BOB человеку не таит в себе угрозы развития НО (он не является аттенуированным ВНО),

но инициирует развитие резистентности к НО за счет перекрестного, но проективного иммунного ответа.

Мировой опыт противооспенной вакцинации показал, что после нее нередко наблюдались ее побочные эффекты: послевакцинационная болезнь человека (до 70 случаев на 1 млн вакцинируемых), вакцинальная экзема (до 10 случаев на 1 млн), энцефалит (до 1200 случаев на 1 млн) и смертельный случай (1 на 1 млн). Очень редко возникали другие осложнения - риск их развития был высоким у иммунокомпрометированных лиц. Наблюдались и единичные случаи передачи ВОВ от человека к человеку, т.е. распространение инфекции, вызванной ВОВ, передающимся при прямом контакте с недавно вакцинированным человеком (при наличии высыпаний на коже) и даже посредством сексуальных контактов [18, 20].

Но после прекращения массовой противооспенной вакцинации в 1980 г количество всех этих случаев резко сократилось. Вместе с тем, продолжали отмечаться единичные случаи заражения людей при прямом контакте с инфицированным крупным рогатым скотом или с синантропными грызунами.

Зарегистрированы несколько сообщений о вспышках заболеваний людей, вызванных зоонозными ВОВ-подобными вирусами в разных странах. Поскольку трансмиссия ВОВ в природе тесно ассоциирована с грызунами, необходим контроль распространения заболеваний людей, обусловленного этим вирусом.

В настоящее время регистрируются случаи инфицирования людей и животных ВОВ после прямого контакта с животными, естественным путем заразившимися от больных сельскохозяйственных и даже диких животных. Поэтому и сегодня сохраняется опасность возникновения и распространения вакциноподобного заболевания ввиду циркуляции ВОВ подобных вирусов среди чувствительных к ним животных, что подтверждается выделением вируса от диких грызунов. Очевидно, что появление такой эпизоотии сопряжено с определенным риском случайного вовлечения в нее и людей.

Тем не менее, реальный контроль за ВОВ-инфекцией ограничивается лишь возможностью постоянного ветеринарного контроля за животными и обеспечения ветеринарной службы современными доступными методами лабораторной диагностики этой инфекции.

ОСПА ОБЕЗЬЯН. Заболевания находящихся в неволе обезьян, протекающие с симптомами оспы, неоднократно отмечались в XX в. Однако то, что

эти заболевания вызваны ранее неизвестным ортопоксвирусом, было впервые доказано в 1958 г датчанином Пребеном фон Магнусом (P.von Magnus). Это заболевание он назвал оспой обезьян (ОО), а вызывающий его вирус - ВОО.

П. фон Магнус (1912-1973) в вирусологии известен первым описанием в 1946 г феномена появления "неполных" вирионов, тормозящих размножение вируса гриппа *in vitro* при высокодозном заражении культуры (ныне он известен как феномен фон Магнуса. В 1970 г американцы А.Хуанг и Д.Балтимор назвали "неполные" вирионы "дефектными интерферирующими частицами".

У людей ОО была впервые отмечена в Заире лишь в 1970 г, а в 1981 г были описаны заражения человека от человека. К этому моменту было доказано, что в основе ОО лежит зоонозная инфекция, циркулирующая среди разных видов диких грызунов и приматов, обитающих в основном в зоне влажных тропических лесов Центральной и Западной Африки и способная циркулировать среди нескольких видов млекопитающих и, в том числе, обезьян.

В дальнейшем случаи ОО у людей регулярно отмечались в странах Африки - было ясно, что ВОО способен вызывать групповую заболеваемость среди людей, как минимум, не имеющих иммунитета против НО. Вместе с тем, число людей, заболевших ОО в Африке постепенно увеличивалось - от нескольких десятков в течение 80-х гг XX в до почти 20 тысяч за период 2010-2020 гг. При этом отчетливо возрастала частота случаев, когда люди заражались от людей. Рост числа заболевших ОО в эндемичных регионах вероятно связан с угасанием популяционного иммунитета против НО. Еще одной возможной причиной ускорения процесса распространения инфекции могло стать увеличение численности живущих в природе животных, среди которых циркулирует ВОО - его могли вызвать экологические сдвиги, например, глобальное потепление и др.

По клиническим проявлениям ОО оказалась сходной с мягким течением НО, а ее инкубационный период, в среднем, не имеет отличий от такового при НО. В то же время, продолжительность заболевания, как период заразности больного при ОО примерно в 2 раза короче, чем НО.

Летальность ОО прямо зависит от вызвавшего ее штамма ВОО: при ОО, вызванной центрально-африканскими штаммами, она достигает 11%, а при ОО, вызванной западно-африканскими штаммами - составляет лишь около 3%.

Наконец, ранее считали, что при передаче от человека человеку ОО намного менее контагиозна,

нежели НО (индекс репродукции R_0 при ОО принимали равным порядка 2,2). Позже выяснилось, что число генераций в цепи передачи между людьми могло достигать 7, а доля лиц, заразившихся от людей, оказалась достаточно высокой.

Надо подчеркнуть, что случаи заболевания ОО среди людей до 2003 г отмечались только на Африкском континенте. Первые случаи заболевания ОО людей за пределами африканского континента были отмечены в 2003 г в США. С тех пор единичные случаи заболевания ОО людей эпизодически отмечались в разных странах и, в частности, в 2018-2019 гг в Англии, США, Израиле и Сингапуре. Однако, тогда все заболевшие незадолго до болезни ездили в страны Африки, эндемичные по ОО. Иначе говоря, до сих пор важным условием для заражения ОО остается пребывание на эндемичной территории.

Тем не менее, можно допустить, что в отсутствие в природе вируса НО, который интенсивно передавался от человека человеку, его экологическую нишу мог бы занять ВОО, обладающий сравнительно меньшей контагиозностью и потому распространяющийся менее интенсивно. Однако, если НО была строгим антропонозом, то ОО - зоонозом, существование которого в природе поддерживается за счет как эпидемического процесса (циркуляция ВОО среди людей), так и эпизоотического процесса, который может служить источником "подпитки" вирусом и эпидемического процесса. Последний факт может частично компенсировать меньшую контагиозность ОО по сравнению с НО и, в итоге, способствовать "приближению" эпидемиологической значимости ВОО-инфекции к таковой у ВНО-инфекции [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Рассмотрев важнейшие характеристики трех зоонозных инфекций, вызванных ортопоксивирусами, можно поставить и вопрос о том, может ли какая-либо из этих инфекций стать сопоставимой по эпидемиологической значимости и опасности для людей потенциальной альтернативой ныне не существующей в природе, но прежде широко распространенной инфекции, вызванной вирусом НО.

Пытаясь ответить на этот вопрос, попытаемся сопоставить эти инфекции с НО по важнейшим эпидемиологически значимым параметрам, которые позволят объективно оценить величину эпидемиологического потенциала каждой из этих инфекций.

Начнем с того, что НО представляет собой единственное инфекционное заболевание, которое благодаря многолетнему и корректному использованию вакцинации и рациональному проведению

комплекса противоэпидемических мероприятий удалось полностью искоренить на Земном шаре.

Однако, в прошлом, вплоть до середины XX в, НО не одно столетие вызывала опустошительные эпидемии и регулярно уносила жизни десятков миллионов людей. При этом, НО представляла собой острое тяжелое инфекционное заболевание, в основе которого лежала вызванная особым ортопоксивирусом строго антропонозная инфекция, способная к быстрому распространению посредством как контактного, так и респираторного механизма инфицирования (индекс репродукции R_0 при НО составлял не менее 8,0). НО характеризовалась средней продолжительностью инкубационного периода и периода активного выделения вируса инфицированными лицами, а также достаточно высоким показателем смертности больных (в среднем, 30%) [25].

Инфекция, вызванная ВОВ и искусственно распространяемая по всему миру (в процессе поголовной вакцинации против НО) и несмотря на существование природных резервуаров ее возбудителя среди диких (и вероятно, синантропных) грызунов, за минувшие десятилетия не проявила ощутимой тенденции к эпидемическому распространению.

Инфекция, вызванная ВОК, представляет собой типичный зооноз, который по важнейшим эпидемиологическим характеристикам и, главное, по контагиозности, не имеет принципиальных отличий от предыдущей ВОВ-инфекции.

Приняв это во внимание, а также с учетом: отсутствия географически дискретных природных очагов этих инфекций, невысокой контагиозности (R_0 не более 2,0) и их легкого течения у абсолютного большинства инфицированных лиц, можно утверждать, что эти две инфекции, несмотря на отсутствие у населения протективного иммунитета к ортопоксивирусным инфекциям, едва ли способны составить равноценную альтернативу для НО.

Иная ситуация складывается с инфекцией, вызванной ВОО. На это, помимо отсутствия у большей части населения мира иммунитета к ортопоксивирусным инфекциям, указывает ряд обстоятельств.

Во-первых, идентифицированы эндемические зоны, на территориях которых циркуляция ВОО среди популяций грызунов и других млекопитающих весьма интенсивна. Эти зоны расположены в пределах экваториального, тропического, субтропического, умеренного климатических поясов на африканском континенте и, в том числе, в непосредственной близости от мест поселения людей.

Во-вторых, ВОО-инфекция способная к достаточно быстрому распространению посредством контактного и респираторного механизмов инфицирования, а индекс репродукции R_0 при оспе обезьян сопоставим с таковым при НО.

В-третьих, имеются многочисленные сообщения о случаях заражения людей ВОО как от животных, так и от инфицированных людей и развитии у всех инфицированных оспоподобных заболеваний с достаточно высокими показателями смертности (до 11%).

В-четвертых, имеются сведения о том, что за последние 20 лет интенсивность циркуляции ВОО в эндемических зонах заметно возросла. При этом, число заболевших в Африканских странах, также число взрослых лиц среди инфицированных, многократно увеличилось.

В-пятых, начиная с 2003 г ВОО, вместе с транспортируемыми из Африки животными "проникал" на территорию США и ряда европейских и азиатских стран. В условиях расширения международных торговых и гуманитарных связей, это обстоятельство указывает на принципиальную возможность "эксперта" этой инфекции за пределы Африки.

С учетом этих фактов, можно полагать, что в определенных условиях наиболее высокие шансы "занять место" ликвидированной, НО по всей вероятности, имеет лишь инфекция, вызванная ВОО. Однако, к счастью, ВОО-инфекция может "заместить" НО лишь частично, поскольку патогенный потенциал ВОО-инфекции и ее интегративный показатель - летальность, в несколько раз меньше, чем у НО.

Тем не менее, признав реальной возможность обретения ВОО-инфекцией способности к эпидемическому распространению, следует считать целесообразной и готовность соответствующих служб к обострению эпидемической ситуации по ВОО. Во избежание тяжелых последствий такого обострения, эти службы должны быть учтены несколько важных моментов.

Во-первых, необходимо регулярное проведение ветеринарного контроля за обитающими в эндемичных по ОО регионах животными и животными, вывозимыми за пределы этих регионов.

Во-вторых, следует обеспечить возможность использования ветеринарной и, главное, санитарной службами высокочувствительных методов видоспецифичной диагностики ортопоксвирусных инфекций и, в том числе, ВОО-инфекции.

В-третьих, следует предоставить заинтересованным структурам современные наукоемкие инструкции по организации и проведению контроля за зоонозными инфекциями, отражающие рациональные подходы к проведению эпидемиологического надзора за ВОО-инфекцией и другими вирусными инфекциями, которые могут представлять собой даже потенциальную опасность.

Разумеется, что при составлении таких инструкций немалую ценность будет представлять обобщенный многолетний опыт борьбы с НО. Однако, этот опыт касается борьбы со строго антропонозной инфекцией и, потому, он должен быть переосмыслен, расширен и адаптирован к борьбе с зоонозными инфекциями.

Литература

1. Временные рекомендации по диагностике и профилактике оспы обезьян. Информационный бюллетень ВОЗ (22.08.2022). Женева. 2022;42 с.
2. Мамедов М.К. К двадцатипятилетию глобальной ликвидации натуральной оспы. Биомедицина (Баку). 2005;4:53-57. Режим доступа: https://biomedicine.az/download/biomedicine_4_2005.pdf
3. Львов Д.К., Зверев В.В., Гинцбург А.Л. Натуральная оспа - дремлющий вулкан. Вопросы вирусологии. 2008;4:4-8.
4. Щелкунова Г.А., Щелкунов С.Н. 40 лет без оспы. Acta naturae. 2017;4:4-12. Режим доступа: <https://actanaturae.ru/2075-8251/article/view/10355?source=/2075-8251/article/view/10355>
5. Щелкунов С.Н., Щелкунова Г.А. Нужно быть готовыми к возврату оспы. Вопросы вирусологии. 2019;5:206-214.
6. Fenner F., Henderson D., Arita I., Jezek Z., Ladnyi I.D. Smallpox and its eradication. Geneva: WHO Press. 1988;1460 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39485>
7. Ладный И.Д. Ликвидация оспы и предупреждение ее возврата. М.: Медицина. 1985;222 с.
8. Жданов В.М., Гайдамович С.Я. Вирусы группы оспы. Вирусология. М.: Медицина, 1966;449-468.
9. Collier L., Oxford J. Human virology. NY: Oxford University Press. 2006;192 p.
10. Fenner F., Burnet F. A short description of the poxvirus group (vaccinia and related viruses). Virology. 1957 Oct;4(2):305-14. doi: 10.1016/0042-6822(57)90065-x.
11. Wildy P. Classification and nomenclature of viruses. 1-st report of International committee of nomenclature of viruses. Monographs in virology. Basel-Birmingham: Karger publ., 1971;5:105 p.

12. Fenner F. Classification and nomenclature of viruses. Second report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Intervirology. 1976;7(1-2):1-115. doi: 10.1159/000149938.
13. Matthews RE. Third report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Classification and nomenclature of viruses. Intervirology. 1979;12(3-5):129-296. doi: 10.1159/000149081.
14. Classification and nomenclature of viruses. Fourth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Intervirology. 1982;17(1-3):1-199. doi: 10.1159/000149278.
15. Damon I. Poxviruses. In: Fields virology 5-th ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA, USA. 2007;2:2947-2975.
16. Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю. Поксивирусы. / Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под ред. Д.К.Львова. М.О: МИА, 2013, с.179-185.
17. Virus taxonomy: the classification and nomenclature of viruses. 9-th report of the International committee on taxonomy of Viruses. Eds. A.King, M.Adams, E.Carstens, E.Lefkowitz E. Book; Elsevier Acad. Press. 2012;1327 p.
18. Маренникова С.С., Щелкунов С.Н. Патогенные для человека ортопоксвирусы. М.: Товарищество научных изданий КМК.1998;386 с.
19. Гаврилова Е.В., Максютлов Р.А., Щелкунов С.Н. Ортопоксвирусные инфекции: эпидемиология, клиника, диагностика. Проблемы особо опасных инфекций. 2013; 4:82-89.
20. Онищенко Г.Г., Кириллов И.А., Махлай А.А., Борисевич С.В. Ортопоксвирусы: прошлое, настоящее и будущее. Вестник Росс. Академии мед. наук. 2020;4:300-305.
21. The Cambridge illustrated history of medicine. Ed. R.Porter. Cambridge University Press. 2004;400 p.
22. Herlich A., Mayr A., Mahnel H., Munz E. Experimental studies on transformation of the variola virus into the vaccinia virus. Arch Gesamte Virusforsch. 1963 Spring-Fall;12:579-99. doi: 10.1007/BF01246382.
23. Baxby D. The origins of vaccinia virus. J Infect Dis. 1977 Sep;136(3):453-5. doi: 10.1093/infdis/136.3.453.
24. Volz A, Sutter G. Modified Vaccinia Virus Ankara: History, Value in Basic Research, and Current Perspectives for Vaccine Development. Adv Virus Res. 2017;97:187-243. doi: 10.1016/bs.aivir.2016.07.001.
25. Фомсгорд А. Вирусы. М.: Эксмо. 2021;220-229.

References

1. Temporary recommendations for the diagnosis and prevention of monkey smallpox. WHO Newsletter (22.08.2022). Geneva. 2022;42 p.
2. Mamedov M.K. To 25th anniversary of global liquidation of small pox. Biomedicine (Baku). 2005;4:53-57. (In Russian). Available at: https://biomedicine.az/download/biomedicine_4_2005.pdf
3. Lvov D.K., Zverev V.V., Ginsburg A.L. [Naturalnaya ospa - dremlyushhij vulkan]. Voprosy virusologii. 2008;4:4-8. (In Russian).
4. Shchelkunova G. A., Shchelkunov S. N. 40 Years without Smallpox. Acta naturae. 2017;4:4-12. (In Russian). Available at: <https://actanaturae.ru/2075-8251/article/view/10355?source=/2075-8251/article/view/10355>
5. Shchelkunov S.N., Shchelkunova G.A. We should be prepared to smallpox re-emergence. 2019;5:206-214.
6. Fenner F., Henderson D., Arita I., Jezek Z., Ladnyi I.D. Smallpox and its eradication. Geneva: WHO Press. 1988;1460 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39485>
7. Ladnyj I.D. [Likvidaciya ospy i preduprezhdenie ee vozvrata]. M.: Medicina. 1985;222 p. (In Russian).
8. Zhdanov V.M., Gaydamovich S.Y. [Virusy gruppy ospy]. Virusologiya. M: Medicina, 1966;449-468. (In Russian).
9. Collier L., Oxford J. Human virology. NY: Oxford University Press. 2006;192 p.
10. Fenner F., Burnet F. A short description of the poxvirus group (vaccinia and related viruses). Virology. 1957 Oct;4(2):305-14. doi: 10.1016/0042-6822(57)90065-x.
11. Wildy P. Classification and nomenclature of viruses. 1-st report of International committee of nomenclature of viruses. Monographs in virology. Basel-Birmingham: Karger publ., 1971;5:105 p.
12. Fenner F. Classification and nomenclature of viruses. Second report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Intervirology. 1976;7(1-2):1-115. doi: 10.1159/000149938.
13. Matthews RE. Third report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Classification and nomenclature of viruses. Intervirology. 1979;12(3-5):129-296. doi: 10.1159/000149081.
14. Classification and nomenclature of viruses. Fourth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Intervirology. 1982;17(1-3):1-199. doi: 10.1159/000149278.
15. Damon I. Poxviruses. In: Fields virology 5-th ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA, USA. 2007;2:2947-2975.
16. Lvov D.K., Alhovskiy S.V., Shelkanov M.Y. [Poksivirussy. Virusy i virusnye infekcii cheloveka i zhivotnyh]. Eds. D.K.Lvova. M.O: MIA, 2013, s.179-185. (In Russian).
17. Virus taxonomy: the classification and nomenclature of viruses. 9-th report of the International committee on taxonomy of Viruses. Eds. A.King, M.Adams, E.Carstens, E.Lefkowitz E. Book; Elsevier Acad. Press. 2012;1327 p.
18. Marennikova S.S., Shelkunov S.N. [Patogennyye dlya cheloveka ortopoksvirusy]. M.: Tovarishestvo nauchnyh

izdaniy KMK.1998;386 p. (In Russian).

19. Gavrilova E.V., Maksyutov R.A., Shelkunov S.N. [Ortopoksvirusnye infekcii: epidemiologiya, klinika, diagnostika]. Problemy osobo opasnyh infekcij. 2013;4:82-89. (In Russian).

20. Onishhenko G.G., Kirillov I.A., Mahlaj A.A., Borisevich S.V. [Ortopoksvirusy: proshloe, nastoyashhee i budushee]. Vestnik Ross. Akademii med. nauk. 2020;4:300-305. (In Russian).

21. The Cambridge illustrated history of medicine. Ed. R.Porter. Cambridge University Press. 2004;400 p.

22. Herlich A., Mayr A., Mahnel H., Munz E. Experimental studies on transformation of the variola virus into the vaccinia virus. Arch Gesamte Virusforsch. 1963 Spring-Fall;12:579-99. doi: 10.1007/BF01246382.

23. Baxby D. The origins of vaccinia virus. J Infect Dis. 1977 Sep;136(3):453-5. doi: 10.1093/infdis/136.3.453.

24. Volz A, Sutter G. Modified Vaccinia Virus Ankara: History, Value in Basic Research, and Current Perspectives for Vaccine Development. Adv Virus Res. 2017;97:187-243. doi: 10.1016/bs.aivir.2016.07.001.

25. Fomsgord A. [Virusy]. M.: Eksmo. 2021;220-229. (In Russian).

Информация о соавторах:

М.К.Мамедов

Профессор, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Центр по контролю за особо опасными инфекциями Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, г.Баку, Азербайджан.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9777-1914>

Р.И.Исмаилова

Доктор философии по медицине, доцент, заместитель директора, Центр по контролю за особо опасными инфекциями Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, г.Баку, Азербайджан.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9026-9430>

Information about co-authors:

Mamedov M.K.

Professor, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Center for Control of Particularly Dangerous Infections of the Ministry of Health of the Azerbaijan Republic, Baku, Azerbaijan
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9777-1914>.

Ismailova R.I.

PhD, Docent, Deputy Director, Center for Control of Particularly Dangerous Infections of the Ministry of Health of the Azerbaijan Republic, Baku, Azerbaijan.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9026-9430>

DOI: 10.24412/1815-3917-2022-1-14-23

Клеточная цитотоксичность иммуноцитов и методические подходы к ее оценке in vitro

М.К.Мамедов¹, А.А.Кадырова¹, Н.О.Гудратов¹, Г.М.Мамедов²

¹Международная экоэнергетическая академия, г.Баку, Азербайджан;

²Азербайджанский институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, г.Баку, Азербайджан

Резюме: Авторы представили определяющую информацию о клеточной цитотоксичности и кратко охарактеризовали важнейшие типы этого феномена и эффекторные клетки (иммуноциты) и возможные клетки-мишени, участвующие в процессе клеточной цитотоксичности.

Кроме того статья содержит общий обзор и основополагающую информацию об основных методических подходах количественной оценки клеточной цитотоксичности у человека и животных.

Ключевые слова: клеточная цитотоксичность, иммуноциты.

Для цитирования: Мамедов М.К., Кадырова А.А., Гудратов Н.О., Мамедов Г.М. Клеточная цитотоксичность иммуноцитов и методические подходы к ее оценке in vitro. Биомедицина (Баку). 2022;20(1):14-23. DOI: 10.24412/1815-3917-2022-1-14-23

Поступила в редакцию: 06.05.2022. Принята в печать: 03.06.2022.

Cellular cytotoxicity of immunocytes and methodical approaches to its evaluation in vitro

Mamedov M.K.¹, Kadyrova A.A.¹, Gudratov N.O.¹, Mamedov G.M.²

¹International Ecoenergy Academy, Baku, Azerbaijan;

²A.Aliyev's Azerbaijan Institute for Physicians Improvement, Baku, Azerbaijan

Abstract: The authors presented definitive information about cellular cytotoxicity and briefly characterised main types of this phenomena and effectors cells (immunocytes) and possible target cells participated in process of cellular cytotoxicity.

Besides, the article contains general review with basic information about main methodical approaches used for quantitation of cellular cytotoxicity at humans and animals.

Key words: cellular cytotoxicity, immunocytes.

For citation: Mamedov M.K., Kadyrova A.A., Gudratov N.O., Mamedov G.M. Cellular cytotoxicity of immunocytes and methodical approaches to its evaluation in vitro. Biomedicine (Baku). 2022;20(1):14-23. DOI: 10.24412/1815-3917-2022-1-14-23

Received: 06.05.2022. Accepted: 03.06.2022.

Для корреспонденции:

М.К.Мамедов

Профессор, доктор медицинских наук, отделение биомедицины Международной экоэнергетической академии, г.Баку, Азербайджан.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9777-1914>

e-mail: m.mamedov@inbox.ru

Corresponding author:

Mamedov M.K.

Professor, Doctor of Medical Sciences, Department of Biomedicine, International Ecoenergy Academy, Baku, Azerbaijan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9777-1914>

e-mail: m.mamedov@inbox.ru

Известно, что иммунитет, как таковой, является важнейшим компонентом функционирующей в организме системы поддержания структурного гомеостаза, который обеспечивается жестким надзором организма над гомогенностью его клеточных популяций и отвечает за немедленную элиминацию всех клеточных элементов, которые несут на себе какие-либо признаки генетической чужеродности [1, 2].

В свою очередь, обеспечение функций иммунитета осуществляется посредством последовательно вовлекаемых в процесс и преемственно формируемых реакций врожденного иммунитета (ВИМ) и приобретенного иммунитета (ПИМ), эффективно распознающих появившиеся в организме чужеродные элементы и интенсивно атакующих эти элементы с целью их уничтожения или элиминации из организма [3].

При этом, хотя ВИМ и ПИМ отличаются друг от друга по механизмам распознавания чужеродных (или ставших чужеродными) объектов, формируемые ими защитные реакции реализуются посредством сходных механизмов и при участии особых лимфоидных или миелоидных клеток, объединяемых под рубрикой "клетки-эффекторы" (КЭ) иммунной системы. Важнейшими из таких механизмов считают: фагоцитоз, осуществляемый макрофагами или нейтрофилами, лизис клеток при участии системы комплемента, а также клеточную цитотоксичность (ЦТ).

Клеточная цитотоксичность (КЦТ) - это описанный *in vitro* в середине 60-х гг XX в феномен такого негативного воздействия клеток иммунной системы на другие клетки, которое (без участия комплемента) приводит к гибели последних; такие клетки в противовес КЭ, называют "клетками-мишенями" (КМ). В роли КМ могут выступать аллогенные и ксеногенные клетки, опухолевые клетки и собственные клетки, модифицированные вирусами.

Поскольку в естественных условиях КЦТ иммуноцитов направлена на разрушение и элиминацию из организма стареющих и поврежденных клеток, и, таким образом, обеспечивает поддержание структурного гомеостаза путем клиренса многоклеточного организма от отживших клеток и продуктов их распада, КЦТ сегодня считается типовой эффекторной защитной реакцией клеток иммунной системы в отношении любых генетически чужеродных клеток и, даже, иммуноцитов [4].

КЦТ нельзя смешивать с описанной еще в 1956 г "комплементзависимой цитотоксичностью", в ходе развития которой лимфоциты, имеющие соответствующий антиген и выступающие как КМ,

под воздействием антител (АТ) и при участии комплемента (но без участия каких-либо КЭ) утрачивают свою жизнеспособность [5]. В 1964 г на основе такой цитотоксичности был разработан удобный микропланшетный тест со "смешанной культурой лимфоцитов" - его стали широко применять для определения антигенов главного комплекса гистосовместимости в практике клинической трансплантологии [6].

КЦТ способны проявлять макрофаги и нейтрофилы, но в несравненно большей степени она характерна для лимфоцитов.

Изначально, в конце 60-х гг XX в способность к КЦТ была обнаружена у тимус-зависимых лимфоцитов, которые в 1969 г назвали Т-лимфоцитами: последние проявляли КЦТ лишь в отношении клеток, связанных с АТ. Такую КЦТ назвали "антитело-зависимой клеточно-опосредованной", а реализующие ее Т-лимфоциты назвали "Т-киллерными", а позже - "Т-цитотоксическими лимфоцитами" (ЦТЛ) [7].

В 1973 г было установлено, что КЦТ может проявляться и в отношении клеток, не связанных с АТ: такую КЦТ назвали "спонтанной или естественной КЦТ". Но вскоре выяснилось, что такую КЦТ проявляют лишь некоторые типы, так называемых, О-лимфоцитов, лишенных рецепторов как Т-лимфоцитов, так и В-лимфоцитов [8].

В 1975 г в составе популяции О-лимфоцитов были найдены "большие гранулосодержащие" клетки с иммунофенотипом CD16/CD57, которые, в отличие от ЦТЛ, оказывали киллерное действие без предварительной сенсibilизации АТ. Поскольку они обладали естественной (спонтанной) ЦТ, их назвали "естественными киллерными клетками" (ЕКК) [9]. Как выяснилось, именно ЕКК оказались теми КЭ, которые играют ключевую роль в обеспечении антиген-независимых реакций, лежащих в основе ВИМ и защите организма от вирусных инфекций и опухолевого роста [10].

Хотя и ЦТЛ и ЕКК имеют лимфоидный гистогенез, они иммунологически распознают свои КМ по-разному.

Так, ЦТЛ распознают КМ имеющимся на их поверхности АТ, а точнее Fab-фрагментов иммуноглобулинов, связанных с соответствующими мембранными антигенами этих клеток. Итак, ЦТЛ распознают свои КМ по их антигенам и потому считаются эффекторами ПИМ и реализаторами антиген-зависимых иммунологических реакций.

Между тем, ЕКК распознают КМ без какой-либо связи с антигенами и лишь по отсутствию на поверхности КМ рецепторов главного комплекса гистосовместимости. ЕКК способны обнаруживать

находящиеся на поверхности КМ особые консервативные мембранные структуры, сформированные молекулами адгезии в комплексе с другими элементами гликокаликса клеток животных или клеточной стенки (у растений и прокариотов) - эти структуры объединяют под названием "патогенассоциированных молекулярных паттернов" [11].

Кроме того, ЕКК способны распознавать КМ и по наличию на их поверхности Fc-фрагментов иммуноглобулинов (за счет рецептора FcR III, т.е. CD16). Формально это означает то, что ЕКК способны индуцировать "антитело-зависимую КЦТ". Однако, в действительности такая КЦТ не является антиген-зависимой, поскольку она связана лишь с неспецифической частью любых, а не конкретных АТ.

Несмотря на указанные выше отличия в механизмах распознавания чужеродных биоагентов цитотоксическое действие (ЦД) на них как ЦТК, так и ЕКК реализуется посредством общих механизмов: контактного и/или дистантного (секреторного).

В контактном механизме ЦД происходит за счет формирования "иммунологического синапса" между КЭ и КМ - в КЭ формируются гранулы, содержащие перфорин (аналог С9 фрагмента компонента) и гранзимы (гидролитические ферменты). Эти гранулы освобождаются из КЭ в направлении КМ - при контакте с мембраной КМ перфорин полимеризуется и встраивается в мембрану, формируя в ней пору диаметром около 100 нм - в эту пору проникают гранзимы - ферменты, инициирующие апоптоз КМ или даже их гибель.

Поэтому *in vitro* степень разрушения КМ приближается к лизису и полной деструкции.

Второй эффекторный механизм ЦД связан с быстрым выделением прямо и опосредованно действующих цитотоксических субстанций различной природы: гамма-интерферон, фактор некроза опухоли-альфа, некоторые интерлейкины, лимфотоксин, лизосомальные, пероксисомные и другие ферменты и т.д.

Кроме того, в основе ЦД лимфоцитов может лежать и, так называемый, "гипероксидативный взрыв" (сверхбыстрая продукция свободнорадикальных соединений, повреждающих экзогенные структуры). Но этот механизм ЦД более характерен для реакций, инициируемых нейтрофилами и макрофагами.

Очевидно, что информация о цитотоксическом потенциале иммуноцитов может иметь важное диагностическое значение, а сведения о характере влияния того или иного фактора на КЦТ могут ока-

заться полезными с точки зрения использования этого фактора для стимуляции защитных реакций организма. Однако, получение такой информации возможно только с помощью адекватных методов оценки ЦА иммуноцитов.

Попытки разработать метод визуального мониторингирования процесса реализации КЦТ *in vitro*, предпринятые еще в середине 70-х гг XX в, показали, что функциональную активность КЭ, полученных из периферической крови, в принципе можно оценивать путем визуально-микроскопического выявления поврежденных клеток, определяемых по способности окрашиваться трипановым синим или аламаровым синим.

До постановки такого теста в системе подсчитывали общее число клеток, а после его завершения подсчитывали число живых (неокрашенных) и мертвых (окрашенных) клеток. Однако такой подход оказался трудоемким и не точным: позволяя обнаруживать факт киллинга КМ, он не обеспечивал возможность с точностью количественно оценивать этот процесс. Поэтому данный подход сохранил свое значение лишь для демонстрации КЦТ и лишь в дидактических целях [12].

В конце 60-х гг XX в был предложен метод контроля процесса реализации КЦТ *in vivo*, основанный на введении в состав КМ радиоактивной "метки", которая при повреждении этих клеток выходит из них наружу и детектируется радиометрическим устройством.

Первой из таких меток стал изотоп хрома Cr-51, продуцирующий гамма-излучение и имеющий период полураспада 27 дней. В качестве содержащего его была использована натриевая соль хрома Cr-51 (Na_2CrO_4), активно поглощаемая из среды КМ, культивируемыми *in vitro*. При разрушении КМ Cr-51 вновь "переходил" в жидкую фазу, где и мог быть обнаружен соответствующим прибором [13].

Этот тест позволил количественно оценивать цитотоксическую активность (ЦА) эффекторных клеток: количественный показатель ЦА, определяемый по доле КМ, погибших после контакта с КЭ назвали "индексом ЦА" (ИЦА), а метод назвали "хромовым тестом" [14].

Выбор указанной выше соли был обусловлен тем, что она свободно проникала в живые клетки, где Cr-51 прочно связывался с белками внутриклеточных структур и оставался внутри клеток на всем протяжении их жизни (он покидал из только после повреждения или гибели). Поэтому в процессе даже продолжительной культивации этих клеток Cr-51 в культуральной жидкости не выявлялся, а его появление в ней прямо указывало на

разрушение клеток. Эти особенности и послужили идеологической основой такого теста, который до настоящего времени считается эталонным методом для оценки интенсивности КЦТ как ЦТЛ, так и ЕКК [12].

С помощью этого теста можно было оценивать ЦА КЭ в отношении таких КМ, как опухолевые или зараженные вирусом клетки. Однако, в процессе многократного воспроизведения ЦД с разными КМ для получения сопоставимых результатов было рекомендовано использовать две стандартные линии опухолевых клеток: 1) линию К-562 - клетки эритролейкемии человека (применяется при оценке КЦТ КЭ у человека) и 2) линию YAC1 (или ACC96) - клетки лейкоза Молони мышей линии Balb/C используются при определении КЦТ КЭ мышей). Клетки этих линий легко ассимилировали Cr-51 (как метаболит) и имели высокую чувствительность к деструктивному действию КЭ.

Параллельно с этим для культивирования этих КМ (а также КЭ) стали использовать питательную среду, разработанную в 1966 г в Джорджем Муром и коллегами в Roswell Park Memorial Institute (г. Буффало, США), содержащую полный набор нутриентов глутатион в качестве антиоксиданта (среда RPMI-1640).

Перед постановкой теста в среде RPMI-1640 готовят суспензию соответствующих КЭ в среде RPMI-1640 с известной концентрацией клеток. КМ могут с помощью известных методик выделяться из крови человека или из гомогената селезенки мышей. Посторонние клетки из суспензий удаляются каким-либо методом (к примеру, макрофаги удаляют путем приведения суспензии в контакт со стеклом или нейлоновой ватой, к которым они прилипают).

Воспроизведение теста начинается с культивирования КМ в среде RPMI-1640, в которую добавляют содержащую Cr-51 соль (с удельной радиоактивностью порядка 5 мкКюри/моль) и инкубируют 2 часа при температуре 37°C. Далее взвесь КМ центрифугируют и тщательно отмывают той же средой от изотопа, не утилизируя клетками и, в итоге, готовят суспензию, содержащую известное число КМ.

Такую суспензию вносят в пробирки со средой RPMI-1640 и в эти же пробирки вносят суспензию КЭ с известной концентрацией клеток. При этом, добиваются соотношения числа КМ и КЭ от 1:10 до 1:200 (КЭ должно быть значительно больше КМ, что обеспечивает более демонстративный результат). Полученную смесь помещают в инкубатор с углекислым газом на 4-8 ча-

сов, а затем осаждают клетки центрифугированием. Наконец супернатанты собирают в специальные пробирки, в которых радиоактивность подсчитывают с помощью лабораторного гамма-счетчика; результаты выражают в единицах "cpm" (count per minute, т.е. число импульсов в минуту).

Результаты "хромового" теста отличаются объективностью и хорошей точностью, но его недостатком является необходимость работы с радионуклидом, излучающим жесткие гамма-лучи. Для преодоления этого недостатка были разработаны аналогичные тесты, на основе использования иных радиоактивных "меток" и, главное, излучающих менее опасные бета-лучи. Этими радионуклидами "метили" ранние метаболиты, которые ассимилиционно поглощались культивируемыми *in vitro* клетками и сохранялись в их составе до их разрушения - далее "метки" переходили в жидкую фазу, где и могли быть детектированы счетчиками радиации. В качестве таких метаболитов использовались либо аминокислоты (пролин, аргинин), либо предшественники нуклеотидов, например, тимидин или уридин.

Среди таких вариантов постановки теста популярным оказался метод, основанный на применении уридина, меченного тритием (H₃-уридина) - метаболита, производимого промышленностью и широко используемого в биологических исследованиях. Уридин активно поглощается КМ и включается ими в состав своей РНК, а тритий (H₃), излучающий бета-лучи, имеет период полураспада 12 лет и может использоваться дольше, чем препараты Cr-51 [15].

При воспроизведении этого теста, методологически не отличающегося от "хромового" теста, используются практически те же клеточные линии, питательные среды и основные реактивы, которые применяются и при постановке "хромового" теста. Именно поэтому оба эти теста объединили под названием "цитотоксических тестов" (ЦТ).

Приняв во внимание наличие детального описания методики ЦТ с использованием H₃-урилина в литературе, ниже мы ограничились лишь небольшими комментариями.

Как и при постановке "хромового" теста, на первом этапе готовят суспензии КМ и КЭ. Для "метки" КМ, используют H₃-урилин с удельной радиоактивностью порядка 5-10 мкКюри/моль. Перед использованием в суспензию КМ добавляют рибонуклеазу (для облегчения выхода уридина в жидкую фазу). Культивируя КЭ, в среду добавляют актиномицин D (для предотвращения реутилизации уридина эффекторными иммунными клетками).

Для регистрации факта повреждения КМ со-

держимое лунок наносят на пластинки фильтров "Millipore" (с порами в 2,5 мкм), и фильтруют под "отрицательным" давлением (с помощью водоструйного насоса). Далее через фильтры пропускают изотонический раствор NaCl, а также растворы трихлоруксусной кислоты и абсолютного этанола. Высушенные фильтры помещают в пробирки со сцинтилляционной жидкостью и тестируют с помощью лабораторного бета-счетчика. По чувствительности и воспроизводимости описанный ЦТ практически не отличается от "хромового" ЦТ. Поэтому их часто объединяют под рубрикой "ЦТ с радиометрической регистрацией результатов".

В свое время в наших исследованиях мы оценивали влияние вирусной инфекции на ЦА ЕКК: эти исследования были проведены с помощью ЦТ с использованием Нз-уридина и параллельно - с помощью "хромового" ЦТ. В итоге, в обоих ЦТ были получены практически идентичные результаты [16].

Вместе с тем, несмотря на отмеченные достоинства радиометрических ЦТ, их доступность для широкого круга исследователей ограничена рядом обстоятельств. Во-первых, при их постановке приходится использовать радионуклиды, что сопряжено с риском радиационного поражения персонала и загрязнений окружающей среды. Во-вторых, они требуют использования специальной прецизионной лабораторно-радиометрической аппаратуры. В-третьих, при их постановке используются клетки лишь определенных линий (требующих специальных условий для поддержания), оборудования и достаточно многочисленного набора реагентов, что затрудняет использование таких ЦТ вне хорошо оснащенных научно-клинических учреждений. В-четвертых, они отличаются трудоемкостью, а на их постановку затрачивается не менее 2 суток.

Из этого следовало, что для расширения области применения в медицине нужны более доступные и точные ЦТ. Это побуждало разработку альтернативных подходов к оценке КЦТ, пригодных для применения в условиях клинической лаборатории.

В качестве таких альтернатив для оценки ЦТА КЭ были предложены, так называемые, колориметрические методы, среди которых мы обратили внимание лишь 2 подхода. Первый из них был разработан Т.Моссманом в 1983 г и предполагал применение бесцветного тетразолиевого красителя МТТ, который в присутствии митохондриальных ферментов обретал пурпурный цвет. При этом этот краситель окрашивал только живые клетки и не менял цвет погибших клеток. Второй подход в

1984 г предложила Э.Боренфройнд: это тест с нейтральным красным, основанный на способности живых клеток поглощать этот краситель и "включать" его в свои лизосомы. По мере угасания жизнедеятельности эта способность снижается и погибшие клетки полностью утрачивают эту способность. Значительно позже на основе этих тестов были предложены методы оценки КЦТ, которые однако, по основным характеристикам уступали радиометрическому ЦТ и не нашли реального применения в иммунологических исследованиях [17, 18].

Наиболее интересную альтернативу радиометрическим вариантам ЦТ мы нашли в сообщениях о возможности при постановке ЦТ использования в качестве КМ гетерологических эритроцитов животных (барана, курицы и др.). Очевидно, что такие эритроциты (ЭЦ), сами по себе, будут распознаны иммунитами как генетически чужеродные для человека и грызунов. Но будучи покрыты соответствующими АТ, они также могут служить КМ не только для ЦТЛ, но и для ЕКК (за счет присутствия в составе АТ их Fc-фрагментов) [19].

Это означало, что подвергшиеся "атаке" КЭ ЭЦ разрушатся, освобождая в культуральную среду содержащийся в них гемоглобин. Соответственно, измеряя его концентрацию в культуральной среде, можно оценивать и интенсивность КЦТ, которую проявили избранные КЭ [12].

Эти соображения побудили нас специально исследовать возможность постановки ЦТ, основанного на использовании в качестве КМ гетерологических ЭЦ (курицы) и адаптированного к условиям неспециализированной клинико-биохимической лаборатории.

Намереваясь на основе описанного выше процесса разработать такой ЦТ, результаты которого можно оценивать колориметрически по концентрации гемоглобина в культуральной среде, мы воспроизвели феномен КЦТ, используя в качестве КЭ ЕКК, выделенные из нескольких образцов крови человека, а в качестве КМ ЭЦ курицы. Результаты этого ЦТ были учтены биохимическим методом (путем определения концентрации гемоглобина с помощью колориметра). Параллельно, был воспроизведен и ЦТ, с использованием в качестве КЭ линии клеток К-562 и радиометрической регистрации выхода из них радионуклидной метки (Нз-уридин) [15]. По результатам параллельного исследования одних и тех же образцов крови с помощью обоих вариантов постановки ЦТ был рассчитан коэффициент линейной корреляции между данными, полученными при использовании биохимического

мического и радиометрического методов, который составил $r = +0,92$. При этом, воспроизводимость величин ИЦА, определенных с помощью биохимического учета результатов оказалась, примерно, на 20% ниже таковой в случае использования радиометрического учета результатов ЦТ [20].

С учетом последнего факта, мы заключили, что испытанный нами вариант постановки ЦТ, несмотря на относительно меньшую воспроизводимость результатов, позволяет получить результаты, вполне сопоставимые с таковыми, полученными при применении варианта ЦТ, основанного на использовании в качестве КМ клеток линии K562 и радиометрического учета результатов.

В то же время, несмотря на более низкую воспроизводимость результатов, указанный вариант ЦТ отличался большей простотой (за счет отказа от длительного поддержания линии КМ) и большей доступностью (за счет отсутствия необходимости использования радиометрической аппаратуры).

В дальнейшем этот метод был использован нами при решении ряда научно-практических задач. Так, с его помощью мы оценили характер влияния ряда иммуностимулирующих и иммуносупрессирующих препаратов на функциональную активность ЕКК у человека и мышей [21]. Более того, с помощью этого ЦТ мы оценили состояние клеточного звена у значительной по численности группы здоровых жителей [22] и оценили характер влияния на функцию ЕКК невысоких доз ионизирующего излучения [23]. Все это позволило полагать, что указанный выше ЦТ может быть использован для определения функциональной активности ТЦЛ и ЕКК в типовой лаборатории, не имеющей специализированного оснащения.

Отметив достоинства такого ЦТ, ниже мы приводим краткое описание методики его постановки и особенности процедур подготовки реагентов.

Для подготовки суспензии КМ к 1 мл гепаринизированной крови курицы добавляли 3 мл 0,15 М раствора хлорида натрия и центрифугированием отделяли массу ЭЦ, которую затем ресуспендировали в среде Игла и трижды промывали в этой среде путем повторения цикла "центрифугирование-ресуспендирование". Уже "отмытые" ЭЦ вновь ресуспендировали в среде Игла, содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки и хранили при 4°C в течение 2-3 суток. Непосредственно перед использованием суспензию осторожно встряхивали и подсчитывали концентрацию ЭЦ в камере Горяева и готовили ее разведение, содержащее порядка 200 тысяч клеток в 1 мл.

Материалом, содержащим КЭ, служила суспензия лимфоцитов, получаемая с помощью традиционной методики путем центрифугирования исследуемых образцов периферической крови в фиколл-вероградиновом градиенте плотности. Клетки из суспензии осаждали центрифугированием и ресуспендировали в среде RPMI-1640 с глутамином, содержащей фетальную телячью сыворотку, 10 ммоль/л буфера "HEPES" и 20 мг/мл нетромицина.

Если стояла задача по определению спонтанной ЦА пула всех присутствующих в суспензии КЭ лимфоидного ряда (ЕКК и макрофагов), то приготовленную суспензию непосредственно использовали в ЦТ. В этом случае в камере Горяева подсчитывали концентрацию клеток в суспензии и ее темпоре готовили ее разведение (в той же среде для культивирования), содержащее в 1 мл 1 млн клеток, с тем, чтобы при постановке ЦТ обеспечить в тест-системе соотношение КМ и КЭ, равное 1:25.

Если же необходимо было оценить ЦА только ЕКК, то приготовленную суспензию час инкубировали в стерильной чашке Петри при 37°C (для отделения прилипающих к стеклу макрофагов) и подсчитывали концентрацию КЭ в суспензии. В этом случае из суспензии готовили разведение с концентрацией 1 млн/мл, обеспечивающее при постановке ЦТ соотношение КМ и КЭ, равное 1:50.

Приведение в контакт КМ и КЭ осуществляли в пластиковых микропробирках приблизительно в объеме 2 мл: к 1,8 мл суспензии КЭ добавляли 0,2 мл суспензии КМ (соотношение 50:1) или к 1,6 мл суспензии КЭ добавляли 0,3 мл суспензии КМ (соотношение 25:1).

Контролями служили пробирки с исходной суспензией КМ и ее разведением (1:10), пробирка с суспензией КЭ, а также пробирка со средой для культивирования. Штатив с пробирками помещали в герметичный контейнер с повышенным содержанием в воздухе углекислого газа (вместе с зажженной свечой) и инкубировали 18 час при 37°C.

Далее смесь центрифугировали при скорости 3000 об/мин в течение 5 мин, переносили супернатант в отдельные пробирки. В содержимом всех пробирок с помощью унифицированного метода определяли концентрацию гемоглобина (используя трансформирующий раствор и фотометрируя пробы при длине волны 540 нм).

Постановку ЦТ считали корректной, если разница между экстинкциями растворов контрольных образцов была менее, чем на 10% выше таковой в пробирке со средой для культивирования. В случае

соблюдения этого условия осуществляли расчет величины ИЦА.

Использовали формулу: $ИЦА = (M-C)/M \times 100\%$, где М - экстинкция пробы из пробирки со смесью КМ и КЭ, а С - экстинкция пробы из пробирки с разведением суспензией КМ в культуральной среде [24].

Завершая рассмотрение методических подходов к оценке КЦТ иммуноцитов, нельзя не отметить и то, что за последние годы был предложен ряд методов, основанных на биохимическом учете результатов определения ЦА иммуноцитов. Но, эти методы были "косвенными" и основывались на определении в системе веществ, появляющихся в процессе реализации киллерного эффекта, например, перфорины (как медиатора дезинтеграции цитомембран КМ) или каспаз, "запускающих" апоптоз в КМ. Однако, методы определения этих веществ не позволяют определить фенотип клеток, секретирующей перфорин, поскольку его источником могут быть и посторонние клетки.

Наконец, в связи с появлением новой высокопрецизионной аппаратуры, резко расширившей возможности иммунологических исследований, было предложено за счет применения такой аппаратуры модернизировать и колориметрический метод определения ЦТА иммуноцитов. В частности, оказалось, что КЦТ поддается количественной оценке с помощью проточного лазерного цитофлуориметра в случае, если для "мечения" КМ используются два красителя.

Сначала "метят" КМ зеленым флуорохромом, который проникает в клетки, прочно (ковалентно) связывается с внутриклеточными белками и не влияет на жизнеспособность КМ. Затем к суспензии КМ добавляют суспензию КЭ и инкубируют их совместно, чтобы дать возможность реализоваться киллерному эффекту, и добавляют к смеси второй реагент (пропидий иодид), который превращается в красный флуорохром под действием их ферментов-эстераз только в живых клетках. После завершения совместной инкубации КМ и КЭ смесь пропускают через облучаемый лазером капилляр - при этом живые КЭ будут светиться зеленым цветом, а погибшие КМ - красным цветом, а оставшиеся КМ - двумя цветами. По соотношению таких клеток можно определить и ЦА исследованной суспензии КЭ.

Более того, предлагаются и иные наукоемкие подходы к решению задачи по оценке ЦТА иммуноцитов, основанные на применении современной цитометрической аппаратуры и специальных ИТ-

программ. Так, к примеру, предложено определять ИЦА ЕКК с помощью многофункционального счетчика-анализатора клеток Multisizer MS-4 (Beckman Coulter, США), который позволяет не только подсчитывать количество проходящих через капилляр клеток, но определять их размер и, даже их распределение по размерам.

Принцип такого определения основан на том, что при "прохождении" суспендированных в электролите клеток через апертуру с малым диаметром, расположенную между двумя электродами, каждая клетка вытесняет определенный объем электролита и, тем самым, увеличивает электрическое сопротивление (и уменьшает ток) на определенную величину. Включив в программу прибора средние размеры КМ и КЭ, а также особенности изменений размеров погибших КМ, можно с помощью этой программы определить соотношение живых и погибших КМ и, таким образом, автоматически вычислить величину ИЦА.

И хотя этот метод пока не нашел широкого применения в практике, преимуществом данного подхода является возможность отказа от использования радионуклидов, сцинтилляционных жидкостей и радиометрической аппаратуры, а также существенное сокращение затрат времени (несколько минут вместо 36-48 часов). Очевидно, что подобные технологии могут оказаться весьма ценными при необходимости оперативной и точной оценки состояния эффекторных иммуноцитов.

Говоря о возможном диагностическом значении ЦТ, следует отметить, что традиционно получаемая в процессе определения иммунного статуса иммунограмма, содержит сведения лишь о содержании в крови ЦТЛ и/или ЕКК и не позволяет объективно оценивать функциональную активность этих иммуноцитов [25]. Между тем, способность инициировать КЦТ является одной из важных функциональных характеристик этих клеток.

Именно поэтому определив интенсивность цитотоксического деструктивного воздействия этих иммуноцитов, можно составить объективное суждение о функциональном состоянии ВИМ и, даже ПИМ, а в итоге, и всей иммунной системы, в целом. Это и составляет важнейший момент, демонстрирующий диагностическую ценность доступных и достаточно точных методических подходов к количественной оценке КЦТ иммуноцитов у пациентов или лабораторных животных, с помощью которых решаются не только фундаментальные, но и важные прикладные научные задачи.

Литература

1. Кадырова А.А. Иммунная система: два механизма и одна цель. Биомедицина (Баку). 2003;3:12-16. Режим доступа: https://biomedicine.az/download/biomedicine_3_2003.pdf
2. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Структурный гомеостаз и его уровни и механизмы. Здоровье (Баку). 2001;6:6-10.
3. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Патогенетическое значение и особенности обеспечения гомеостаза и реактивности в защите организма от инфекционных и онкологических заболеваний. Современные достижения азербайджанской медицины. 2022;1:5-16. Режим доступа: https://maamjournal.az/download/dost_n1_2022.pdf
4. Vainio T., Koskimes O., Perlmann P. et al. In vitro cytotoxic effect of lymphoid cell from mice immunized with allogenic tissue. Nature. 1964 Oct 31;204:453-5. doi: 10.1038/204453a0.
5. Gorer P., O'Gorman P. The cytotoxic activity of isoantibodies in mice. Transp. Bull., 1956, v.3, p.142-143.
6. Terasaki P., McClelland J. Microdroplet Assay of Human Serum Cytotoxins. Nature 204, 998-1000 (1964). <https://doi.org/10.1038/204998b0>
7. Энгерс Г.Д., Макдональд Х.Р. Возникновение, выявление и характеристика цитотоксической активности Т-лимфоцитов in vitro. Лимфоциты: выделение, фракционирование и характеристика. Под ред. Б.Натвга, П.Перлмана, Х.Вигзеля. М.: Мир. 1980;201-214.
8. Шульце Х.А. Цитотоксические лимфоциты. Иммунологические методы. Под ред. Х.Фримеля. М.: Медицина. 1987;282-294.
9. Семененко Т.А., Мамедов Г.М. Система естественных киллерных клеток как звено неспецифической иммунологически обусловленной резистентности. Биомедицина (Баку). 2006;4:40-43. Режим доступа: https://biomedicine.az/download/biomedicine_4_2006.pdf
10. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Открытие естественных киллерных клеток, как важная веха осмысления механизмов обеспечения врожденного иммунитета. Биомедицина (Баку). 2016;1:54-56. Режим доступа: https://biomedicine.az/download/biomedicine_1_2016.pdf
11. Мамедов М.К. Врожденный иммунитет: современная концепция. Биомедицина (Баку). 2010;2:3-9. Режим доступа: https://biomedicine.az/download/biomedicine_2_2010.pdf
12. Пастер Е.У., Овод В.В., Позур В.К., Вихоть Н.К. Иммунология. Практикум. Киев: Вища школа. 1989;380 с.
13. Brunner KT, Mauel J, Cerottini JC, Chapuis B. Quantitative assay of the lytic action of immune lymphoid cells on 51-Cr-labelled allogeneic target cells in vitro; inhibition by isoantibody and by drugs. Immunology. 1968 Feb;14(2):181-96. PMID: 4966657.
14. Riccardi C, Puccetti P, Santoni A, Herberman RB. Rapid in vivo assay of mouse natural killer cell activity. J Natl Cancer Inst. 1979 Oct;63(4):1041-5. PMID: 480377.
15. Рыкова М.П., Спиранде И.В., Зедгенидзе М.С. и др. Новая высокочувствительная техника тестирования нормальных киллеров. Иммунология. 1981;3:88-90.
16. Мамедов М.К., Семенов Б.Ф., Ожерелков С.В. и др. Влияние персистентной вирусной инфекции на естественную противоопухолевую резистентность. Вопросы вирусологии. 1991;2:125-127.
17. Хромых Л.М., Анфалова Т.В., Казанский Д.Б. Колориметрический метод определения Т-клеточной цитотоксичности in vitro. Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 2003;9:356-360.
18. Шпакова А.П., Павлова К.С., Булычева Т.И. МТТ-колориметрический метод определения цитотоксической активности естественных киллерных клеток. Клин. лаб. диагн. 2000;2:20-23.
19. Northoff H, Resch K. Cytotoxicity of human mononuclear cells against chicken and human red blood cells, induced by treatment of the effector cells with phospholipase C. Eur J Immunol. 1979 Oct;9(10):757-61. doi: 10.1002/eji.1830091004.
20. Семененко Т.А., Михайлов М.И., Мамедов М.К. и др. Биохимическая регистрация результатов оценки цитотоксической активности естественных киллерных клеток. Мат-лы научной конференции, посвященная 150-летию со дня рождения И.П.Павлова. Баку. 1999;463-465.
21. Кадырова А.А., Гамидова Н.А., Мамедов М.К. и др. Нерадиометрическая модификация метода оценки цитотоксической активности иммуноцитов. Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии. Баку. 2002;175-178.
22. Кадырова А.А., Кабулов Г.Г., Мамедов М.К. и др. Показатели неспецифической иммунологически обусловленной резистентности у здоровых жителей г.Баку. Экоэнергетика (Баку). 2004;1:24-27.
23. Мамедов Г.М., Гамидова Н.А. Изменение определяемых in vivo показателей неспецифической иммунологически обусловленной резистентности у мышей после воздействия на них низких доз ионизирующего излучения. Биомедицина (Баку). 2009;3:12-14. Режим доступа: https://biomedicine.az/download/biomedicine_3_2009.pdf
24. Мамедов М.К., Гудратов Н.О., Кадырова А.А. и др. Биохимический метод количественной оценки цитотоксической активности эффекторных иммуноцитов естественной резистентности в клинических и экспериментальных исследованиях. Азерб. Ж. метаболизма. 2004;1:51-54.
25. Хайтов Р.М., Пинягин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии. Иммунология. 2001;4:4-6.

References

1. Kadyrova A.A. Immune system: two mechanisms and one aim. *Biomedicine (Baku)*. 2003;3:12-16. (In Russian). Available at: https://biomedicine.az/download/biomedicine_3_2003.pdf
2. Mammadov M.K., Dadasheva A.E. Structural homeostasis and its levels and mechanisms. *Zdorovye (Baku)*. 2001;6:6-10. (In Russian).
3. Mamedov M.K., Kadyrova A.A. Pathogenetical significance and peculiarity of providing of homeostasis and reactivity in organism defense against infectious and oncological diseases. *Modern Achiev. Azerb. Med.* 2022;1:5-16. (In Russian). Available at: https://maamjournal.az/download/dost_n1_2022.pdf
4. Vainio T., Koskimes O., Perlmann P. et al. In vitro cytotoxic effect of lymphoid cell from mice immunized with allogenic tissue. *Nature*. 1964 Oct 31;204:453-5. doi: 10.1038/204453a0.
5. Gorer P., O'Gorman P. The cytotoxic activity of isoantibodies in mice. *Transp. Bull.*, 1956, v.3, p.142-143.
6. Terasaki P., McClelland J. Microdroplet Assay of Human Serum Cytotoxins. *Nature* 204, 998-1000 (1964). <https://doi.org/10.1038/204998b0>
7. Engers G.D., Makdonald K.R. [Vozniknovenie, vyjavlenie i kharakteristika citotoksicheskoy aktivnosti T-limfocitov in vitro. Limfocity: vydelenie, frakcionirovanie i kharakteristika]. Eds. B.Hatvg, P.Perelmann, H.Vigzel. M.: Mir. 1980;201-214. (In Russian).
8. Shulce K.A. [Citotoksicheskie limfocity. Immunologicheskie metody]. Eds. K.Frimel. M.: Medicina. 1987;282-294. (In Russian).
9. Semenenko T.A., Mamedov G.M. [Sistema estestvennykh killemykh kletok kak zveno nespecificheskoy immunologicheskoy obuslovlennoy peizistentnosti]. *Biomedicine (Baku)*. 2006;4:40-43. (In Russian). Available at: https://biomedicine.az/download/biomedicine_4_2006.pdf
10. Mamedov M.K., Kadyrova A.A. The discovery of natural killer cells as an important milestone understanding of innate immunity mechanism. *Biomedicine (Baku)*. 2016;1:54-56. (In Russian). Available at: https://biomedicine.az/download/biomedicine_1_2016.pdf
11. Mamedov M.K. Innate immunity: modern conception. *Biomedicine (Baku)*. 2010;2:3-9. (In Russian). Available at: https://biomedicine.az/download/biomedicine_2_2010.pdf
12. Paster E.U., Ovod V.V., Pozur V.K., Vikhot H.K. [Immunologiya]. Praktikum. Kiev: Visha shkola. 1989;380 p.
13. Brunner KT, Mauel J, Cerottini JC, Chapuis B. Quantitative assay of the lytic action of immune lymphoid cells on 51-Cr-labelled allogeneic target cells in vitro; inhibition by isoantibody and by drugs. *Immunology*. 1968 Feb;14(2):181-96. PMID: 4966657.
14. Riccardi C, Puccetti P, Santoni A, Herberman RB. Rapid in vivo assay of mouse natural killer cell activity. *J Natl Cancer Inst.* 1979 Oct;63(4):1041-5. PMID: 480377.
15. Rykova M.P., Spirande I.V., Zedgenidze M.S. et al. [Novaya vysokochuvstvitelnaya tekhnika testirovaniya normalnykh killemykh kletok]. *Immunologiya*. 1981;3:88-90. (In Russian).
16. Mamedov M.K., Semenov B.F., Ozhepelkov S.V. et al. [Vliyanie persistentnoy virusnoy infekcii na estestvennuju protivopukholevuyu rezistentnost]. *Voprosy virusologii*. 1991;2:125-127. (In Russian).
17. Khromykh L.M., Anfalova T.V., Kazanskij D.B. [Kolorimetriceskij metod opredeleniya T-kletочноy citotoksichnosti in vitro]. *Bull. eksperim. biologii i mediciny*. 2003;9:356-360. (In Russian).
18. Shpakova A.P., Pavlova K.S., Bulycheva T.I. [MTT-kolorimetriceskij metod opredeleniya citotoksicheskoy aktivnosti estestvennykh killemykh kletok]. *Klin. lab. diagn.* 2000;2:20-23. (In Russian).
19. Northoff H, Resch K. Cytotoxicity of human mononuclear cells against chicken and human red blood cells, induced by treatment of the effector cells with phospholipase C. *Eur J Immunol.* 1979 Oct;9(10):757-61. doi: 10.1002/eji.1830091004.
20. Semenenko T.A., Mikhaylov M.I., Mamedov M.K. et al. [Biokhimicheskaya registraciya rezultatov ocenki citotoksicheskoy ocenki aktivnosti estestvennykh killemykh kletok]. Mat-ly nauchnoj konferencii, posvjashhennaya 150-letiju so dnja rozhdenija I.P.Pavlova. Baku. 1999;463-465. (In Russian).
21. Kadyrova A.A., Gamidova H.A., Mamedov M.K. et al. [Neradiometriceskaya modifikaciya metoda ocenki citotoksicheskoy aktivnosti immunocitov]. *Aktualnye problemy gematologii i transfuziologii*. Baku. 2002;175-178. (In Russian).
22. Kadyrova A.A., Kabulov G.G., Mamedov M.K. et al. Pokazateli nespecificheskoy immunologicheskoy obuslovlennoy rezistentnosti u zdorovykh zhitelej g.Baku. *Ekoenergetika (Baku)*. 2004;1:24-27. (In Russian).
23. Mamedov G.M., Gamidova N.A. Changes in vivo quantitated parameters of nonspecific immunologically-mediated resistance at mice irradiated with low doses of ionizing radiation. *Biomedicine (Baku)*. 2009;3:12-14. (In Russian). Available at: https://biomedicine.az/download/biomedicine_3_2009.pdf
24. Mamedov M.K., Gudratov N.O., Kadyrova A.A. et al. [Biohimicheskij metod kolichestvennoj ocenki citotoksicheskoy aktivnosti effektivnykh immunocitov estestvennoj rezistentnosti v klinicheskikh i eksperimentalnykh issledovaniyakh]. *Azerb. Zh. Metabolizma*. 2004;1:51-54. (In Russian).
25. Khaitov R.M., Pinyagin B.V. [Ocenka immunnogo statusa cheloveka v norme i pri patologii]. *Immunologiya*. 2001;4:4-6. (In Russian).

Информация о соавторах:**А.А.Кадырова**

Профессор, доктор медицинских наук, зав. кафедрой микробиологии и иммунологии, Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку, Азербайджан

Н.О.Гудратов

Доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент МЭА, г. Баку, Азербайджан

Г.М.Мамедов

Доктор философии по медицине, ассистент кафедры лучевой диагностики, Азербайджанский Институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, г. Баку, Азербайджан.

Information about co-authors:**Kadyrova A.A.**

Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of Microbiology and Immunology Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Gudratov N.O.

Doctor of Sciences in Biology, Professor, Corr. Member of IEA, Baku, Azerbaijan

Mamedov G.M.

PhD, Assistant of X-ray diagnostics Chair, A.Aliyev's State Institute of Physician's Improvement, Baku, Azerbaijan.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.24412/1815-3917-2022-1-24-30

Биологические свойства нитрита и оксида азота**Т.М.Гусейнов, С.А.Джафарова, Н.Ш.Джафар**

Институт биофизики Национальной академии наук Азербайджана, г. Баку, Азербайджан

Резюме: Наиболее важными формами азота, присутствующими или поступающими в организм человека и оказывающими влияние на него, являются нитриты и оксид азота (II). Они обладают рядом важных биологических свойств, которые по характеру воздействия на организм человека можно разделить на полезные и токсические. Оксид азота регулирует процесс отделения кислорода от эритроцитов, а также участвует в превращении гуанозин-5-трифосфата (ГТФ) в циклический гуанозин-3,5-монофосфат (цГМФ) в сердечно-сосудистых процессах. Фурчготтом Р.Ф. показана роль NO в процессе артериальной мышечной релаксации - он может расширять кровеносные сосуды и снижать кровяное давление. Синтезируемый из L-аргинина NO, стимулируя увеличение количества макрофагов, обладает как противоопухолевой и противомикробной активностью. Оксид азота может участвовать в химических реакциях и вызывать гибель клеток двумя путями: некрозом и апоптозом. Не являясь значительно повреждающим сам по себе, радикал оксида азота активно реагируя с другими радикалами, образует такие токсичные вещества как пероксинитрит. В организме основной мишенью нитритов является гемоглобин. NO окисляет железную составляющую гемоглобина, образуя из гемоглобина метгемоглобин, неспособный переносить кислород к тканям и органам. Он представляет собой гемоглобин, в котором гемовое железо представлено как Fe^{3+} . В нормальных условиях эритроциты содержат энзимную систему на основе цитохрома-b5, которая быстро восстанавливает метгемоглобиновое железо обратно в двухвалентное состояние. История открытия феноменальных свойств нитритов и их разностороннего применения уходит корнями в глубину веков. Несмотря на выдающиеся работы ученых - нобелевских лауреатов о механизмах функционирования в организмах NO и нитритов, их роль и участие в биологических реакциях продолжает вызывать интерес у научного сообщества.

Ключевые слова: оксид азота, нитрит, гемоглобин, эритроцит.

Для цитирования: Гусейнов Т.М., Джафарова С.А., Джафар Н.Ш. Биологические свойства нитрита и оксида азота. Биомедицина (Баку). 2022;20(1):24-30. DOI: 10.24412/1815-3917-2022-1-24-30

Поступила в редакцию: 10.05.2022. Принята в печать: 03.06.2022.

Biological properties of nitrite and nitric oxide**Huseynov T.M., Jafarova S.H., Jafar N.Sh.**

Institute of Biophysics of the National Academy of Sciences of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan

Abstract: The most important forms of nitrogen present or entering the human body and affecting it are nitrite and nitric oxide (II). They have a number of important biological properties, which, according to the nature of the impact on the human body, can be divided into useful and toxic. Nitric oxide regulates the process of separation of oxygen from red blood cells, and is also involved in the conversion of guanosine-5-triphosphate (GTP) to cyclic guanosine-3,5-monophosphate (cGMP) in cardiovascular processes. Furchgott R.F. The role of NO in the process of arterial muscle relaxation has been shown - it can dilate blood vessels and lower blood pressure. NO synthesized from L-arginine, stimulating an increase in the number of macrophages, has both antitumor and antimicrobial activity. Nitric oxide can participate in chemical reactions and cause cell death in two ways: necrosis and apoptosis. Although not significantly damaging in itself, the nitric oxide radical actively reacts with other radicals to form toxic substances such as peroxynitrite. In the body, the main target of nitrites is hemoglobin. NO oxidizes the iron component of hemoglobin, forming methemoglobin from hemoglobin, which is unable to carry oxygen to tissues and organs. It is hemoglobin, in which heme iron is represented as Fe^{3+} . Under normal conditions, erythrocytes contain an enzyme system based on cytochrome-b5, which quickly restores methemoglobin iron back to its ferrous state. The history of the discovery of the phenomenal properties of nitrites and their versatile application goes back to the mists of time. Despite the outstanding work of Nobel laureates on the mechanisms of functioning of NO and nitrites in organisms, their role and participation in biological reactions continues to be of interest to the scientific community.

Key words: nitric oxide, nitrite, hemoglobin, red blood cell.

For citation: Huseynov T.M., Jafarova S.H., Jafar N.Sh. Biological properties of nitrite and nitric oxide. Biomedicine (Baku). 2022;20(1):24-30. DOI: 10.24412/1815-3917-2022-1-24-30

Received: 10.05.2022. Accepted: 03.06.2022.

Для корреспонденции:**Т.М.Гусейнов**

Профессор, доктор биологических наук, заведующий лабораторией "Экологическая биофизика", институт Биофизики Национальной Академии наук Азербайджана, г. Баку, Азербайджан
Email: tokhus@mail.ru

Corresponding author:**Huseynov T.M.**

Professor, Doctor of Biological Sciences, Head of the "Ecological Biophysics" Laboratory, Institute of Biophysics of the National Academy of Sciences of Azerbaijan, Baku Azerbaijan
Email: tokhus@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ. Среди азотсодержащих веществ, присутствующих или поступающих в организм человека, первое место принадлежит нитриту. Нитриты являются наиболее важными формами азота, оказывающими влияние на организм человека. Нитриты в организме являются донорами оксида азота. Ион нитрита химически состоит из 1 атома азота и 2 атомов кислорода и наличием водородной связи между ними [1]. Нитрит представляет собой оксианион азота при температуре 20°C с 3,2 pKa [1]. Нитрит является наиболее важным анионом в круговороте азота. Нитриты образуются при поглощении диоксида азота. С точки зрения физических свойств нитрит не имеет цвета и его оксид N_2O_3 находится в жидком состоянии. Ион нитрит, как анион, имеет отрицательный заряд. Молекулярная масса нитрита составляет 46,01 г-моль [1, 2]. Он проявляется различными запахами в зависимости от того, с каким компонентом он сочетается. Например, он может сочетаться с другими веществами, такими как натрий и аммоний. Амилнитрит представляет собой легко воспламеняющееся, очень летучее, прозрачное или желтое масло, которое обычно вдыхают из небольшой стеклянной бутылочки. Обычно он имеет отчетливый запах, напоминающий запах "грязных носков" [1, 3].

Полезные свойства оксида азота. Оксид азота, а также нитриты обладают рядом важных биологических свойств. С точки зрения полезностей эти свойства обычно делят на 2 части: пользу и вреда оксида азота и нитритов [4-8]. Имеются определенные полезные свойства у оксида азота. Известно, что с помощью эритроцитов кислород поступает в ткани, нуждающиеся в кислороде. Но кислород должен отделиться от эритроцитов, чтобы попасть в ткани. Оксид азота регулирует этот процесс. Это главное свойство нитритов, из которых в организме образуется оксид азота. [9-13] Оксид азота также участвует в сердечно-сосудистых процессах. Там происходят очень сложные реакции такие как превращение гуанозин-5-трифосфат (ГТФ) в циклический гуанозин-3,5-монофосфат (цГМФ). Достаточно указать, что как показано на схеме 1, превращение ГТФ в цГМФ катализируется энзимом цитозольной гуанилатциклазой (рГЦ, также известной как гуанилатциклаза), активируемой NO. Это процесс связан с мышечной релаксацией [3].

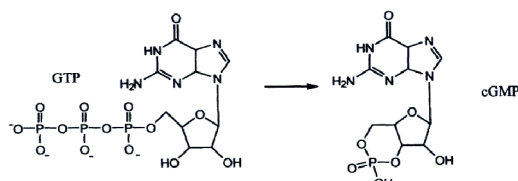
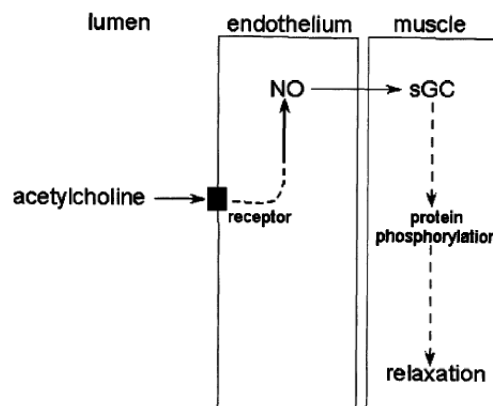


Рис. 1. Превращение ГТФ в цГМФ [1].

Известно, что кровеносные сосуды имеют цилиндрическую форму. Внутренний слой этого "цилиндра" представляет собой эндотелиальные клетки, внешний слой - мышечные клетки, а внутри кровотока - просвет [1].

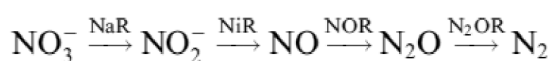


(-- -- indicates sequence of reactions)

Рис. 2. Процесс релаксации в мышцах [1]

NO играет роль мессенджера в артериальной мышечной релаксации [3]. Процесс, наблюдаемый Фурчготтом Р.Ф. (Furchgott R.F.) [14], показан на рис. 2. Ацетилхолин связывается с рецептором, расположенным на поверхности эндотелиальной клетки, и возбуждает клетку к продукции NO, который затем диффундирует в мышечные клетки сосудов и активирует ГЦ, вызывая расслабление, при этом эндотелиальная клетка не повреждается. Второе важное свойство оксида азота заключается в том, что также оксид азота очень хорошо защищает иммунную систему [15]. Продукция макрофагов с помощью синтезируемого NO из L-аргинина в процессах *in vivo* или *in vitro* обладают как противоопухолевой, так и противомикробной функциями. Существует большое количество клеток иммунной системы, которые продуцируют NO и клетки, которые реагируют на него [15]. NO впервые обнаружен в эндотелиальных клетках и макрофагах [15]. В организме идет процесс "сжигания жира", происходящий в митохондриях. С помощью оксида азота происходит биогенез митохондрий и количество иммунных клеток увеличивается. По этой причине оксид азота также обладает свойством "сжигания жира" [16]. NO в крови играет важную роль, помогая гемоглобину выносить отработанный "мусор" - двуокись углерода [10, 17]. Кроме того, он может расширять кровеносные сосуды и снижать кровяное давление. При этом, свободный NO и NO, содержащийся в образцах, обладают между собой отличающимися свойствами.

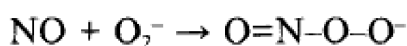
Токсические свойства нитритов. Однако нитриты и оксид азота обладают и определенными повреждающими свойствами. В некоторых ситуациях они могут быть токсичными. В частности, оксид азота, как продуцент нитрита, является радикалом, который в ряде случаев может способствовать разрушению клеточной структуры [3,4,7,17,18,19] например, даже в нашей слюне имеются нитриты-образование которых ею стимулируются. Бактерии в нашей слюне превращают нитраты в нитриты, оказывающие токсичный эффект. Эти бактериальные ферменты называются нитратредуктазами (NaR). А в свою очередь нитриты могут превращаться в нитраты с помощью ферментов нитритредуктазы (NiR). По следующей схеме [1]:



В настоящее время общепризнано, что, хотя NO является радикалом, он является не достаточно реактивным, Макрофагами и родственными клетками NO продуцируется гораздо больше, чем эндотелиальными клетками, но это само по себе еще не объясняет его токсичность. Опосредственно оксид азота может вызвать гибель клеток двумя путями: некрозом и апоптозом [1,9]. Некроз - это не запланированная гибель клеток, а апоптоз - наоборот, запрограммированная. [1,9].

Участие NO в некротической гибели клеток. Оксид азота может участвовать в химических реакциях и вызывать некроз. Одной из характеристик радикалов оксидов азота является то, что они очень активно реагируют с другими радикалами. Помимо производства NO, иммунная система вырабатывает супероксид (O_2^-), эти два вещества могут реагировать с образованием пероксинитрита [9, 10,20,21].

По следующей схеме:



Пероксинитриты обладают двумя свойствами, связанными с иммунной системой. Во-первых, они легко превращаются в нитраты, во-вторых, являются сильными окислителями. В течение своей короткой жизни они участвуют в токсических реакциях. Пероксинитриты при длительном пребывании в организме превращаются в нитраты и выводятся с мочой [1,3].

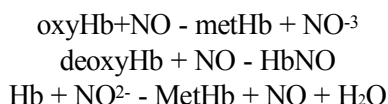
Оксид азота и гемоглобин. В организме основной мишенью нитритов является гемоглобин. Известно, что основную часть эритроцитов состав-

ляет гемоглобин (97%) [1]. Также в эритроцитах существуют некоторые другие химические соединения. Например, вода, негемоглобиновые белки (карбоангидраза, пероксиредоксин 2, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и др.) липиды, гемовое железо, аскорбат, глутатион, и другие соединения. Гемоглобин состоит из двух полипептидных цепей α -глобина и двух полипептидных цепей β -глобина [22]. Гем представляет собой небелковую часть гемоглобина и состоит из атома железа, удерживаемого в центре порфиринового кольца. Железосодержащее порфириновое кольцо ковалентно связывает эти цепи, что делает гемоглобин более эффективным для транспортировки газов. Все 4 цепи способны связать 4 молекулы кислорода. Движение атома железа относительно плоскости порфиринового кольца приводит к изменению сродства гемоглобина к кислороду. Железо в нормальном состоянии гемоглобина находится в восстановленном двухвалентном состоянии (Fe^{2+}). Когда железо гемоглобина окисляется до трехвалентного состояния (Fe^{3+}), оно не способно связывать кислород и называется метгемоглобином [11,13,23,24]. Также гемоглобин под действием специфических химических агентов превращается в производные: метгемоглобин, оксигемоглобин, S-нитрогемоглобин, сульфгемоглобин, цианогемоглобин и другие. Они не способны переносить кислород. Метгемоглобин и S-нитрогемоглобин играют важную роль, особенно в окислительных процессах [17]. NO в растворе приводит к образованию N_2O_3 , это нитрозирующее вещество, которое может реагировать с клеточными тиолами с образованием S-нитрозотиолов. Некоторые микробные ферменты содержат тиоловую группу в активном центре, т.е. в той части фермента, где происходит реакция. Таким образом, образование N_2O_3 рядом с ферментом может привести к его дезактивации и ингибировать важные процессы в метаболизме микроба, обуславливающие его гибель [18,22].

В нормальных условиях эритроциты содержат ферментную систему на основе цитохрома-b5, которая быстро восстанавливает метгемоглобиновое железо обратно в двухвалентное состояние. Цитохром-b5 редуктаза представляет собой



NO окисляет железную составляющую гемоглобина, поэтому этот гемоглобин не может переносить кислород к тканям и органам. Этот гемоглобин не способен связывать кислород, и в нем гемовое железо представлено как Fe^{3+} [25].



Различают также 2 вида метгемоглобина: высокоспиновый и низкоспиновый, называемые метгемоглобином (metHb) и гемихромом (Hi), соответственно. NO является основной частью иона NO^- , которая также *in vitro* и *in vivo* сложным образом взаимодействует с Hb. Вторая реакция имеет характерный сигнал электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), который может различать, связан ли NO с гемом α - или β -цепи [26, 27].

При отравлении нитритами кожа имеет синий цвет. Синий цвет показывает отсутствие кислорода (цианоз). Тяжелая метгемоглобинемия характеризуется гипоксией, не реагирующей на кислород, и цианозом [28]. Тяжесть метгемоглобинемии прямо пропорциональна количеству пораженных эритроцитов. Эритроциты с высоким содержанием метгемоглобина имеют характерный коричневый, "грязный" вид [1]. Тяжелую метгемоглобинемию лечат с помощью восстановленного метиленового синего и аскорбиновой кислоты, в тяжелых случаях используют переливание эритроцитов. В результате токсического воздействия острая метгемоглобинемия может быть опасной для жизни. Вялость или головная боль могут возникать при уровне метгемоглобина около 20%. Выше 40% можно отметить спутанность сознания и измененное сознание. При концентрациях выше 50-60% может наступить кома и даже смерть [1,9,24,29].

Существуют также мутации в глобиновых генах, которые приводят к образованию вариантов гемоглобина (М-гемоглобина), в которых железо стабилизируется в трехвалентном состоянии. Из исследований по оксиду азота известно, что при серповидно-клеточной анемии свободный гемоглобин (то есть в плазме) поглощает NO в 1000 раз больше, чем внутриклеточный гемоглобин. Оксид азота (NO) реагирует с оксигемоглобином и дезоксигемоглобином с образованием нитрата плюс метгемоглобин и нитрозилгемоглобин (HbNO , где NO включается в гем), соответственно, однако скорость поглощения NO снижается в 1000 раз за счет связывания гемоглобина в мембране эритроцитов. Кроме того, гемоглобин диссоциирует на димеры при попадании в плазму. У пациентов с концентрацией метгемоглобина более 10% наблюдается цианоз (посинение кожи) с нормальным насыщением кислородом газов артериальной крови. Пульсоксиметрия и измерения антиоксидантного пула могут быть неточными при метгемоглобинемии [24,29]. Артериальная кровь при метгемоглобинемии имеет шоколадно-коричневый цвет,

который не становится красным при воздействии кислорода. Добавление цианата калия или натрия (KCN) в образец крови приведет к тому, что кровь становится такой как при метгемоглобинемии, но непри М-гемоглобинурии. М-гемоглобин представляет собой группу вариантов гемоглобина, возникающих в результате точечных мутаций в одной из цепей глобина, α , β или γ , расположенных в гемоглобине [29].

Нитриты на сегодняшний день характеризуются как "гипоксический буфер". Так как они обладают потенциалом, который способствует регуляции гипоксической вазодилатации и гипоксического митохондриального дыхания, а также модуляции ишемически-реперфузионного повреждения тканей и инфаркта [31-32]. Кроме того, еще одна важная функция гемоглобина заключается в том, что он может восстанавливать нитрит до NO. Этот относительно новый факт свидетельствует о том, что гемоглобин, обладающий нитрит редуктазной активностью, восстанавливает нитрит до NO, имеет важное значение для передачи сигналов, облегчая регуляцию кровотока и т. д. [29-32]. Эти механистические открытия привели к дальнейшему выявлению потенциальной роли нитрита в лечении различных заболеваний, характеризующихся ишемией и гемодинамической дисрегуляцией, включая неонатальную легочную гипертензию, субарахноидальное кровоизлияние, связанное с вазоспазмом, ишемически-реперфузионное повреждение сердца и печени, гипертензию, и серповидноклеточную анемию [29-31].

История открытия феномена оксида азота. Информация о благотворном и/или физиологическом воздействии оксида азота имеет долгую и поучительную историю [1,3]. Одним из самых древних примеров является использование нитратных/ нитритных солей для сохранения пищевых продуктов, что не только связано с приданием цвета мясу, но и для очень эффективной борьбы с бактериями, вызывающих ботулизм. Ботулизм - редкое и потенциально смертельное заболевание, вызываемое токсичным веществом, продуцируемым бактерией *Clostridium botulinum*. Заболевание начинается со слабости, нечеткости зрения, чувства усталости и проблем с речью. Симптомы указывают на слабость рук, грудных мышц и ног [1]. Также могут возникать некоторые другие симптомы, такие как рвота, вздутие живота и диарея. При этом последние признаки не влияют на сознание [19].

Существует древний интересный факт, о котором сообщается в документе Энтони Батлера, университета Сент-Эндрюс, Великобритания (Anthony Butler, University of St Andrews, Great Britain), о том, что в период 800 гг. н.э. нитраты и нитриты исполь-

зовались китайцами в медицинских целях при острых сердечных болях и простуде рук и ног [1]. А неорганические нитриты и нитраты уже 5000 лет используются для сохранения продуктов питания [1,17]. Но уже в 19 веке было обнаружено, что одни соли являются лучшими консервантами, чем другие. Оказалось, что селитра (нитрат калия) славилась лучшим предохранением и придавала мясу красный цвет [1].

В настоящее время твердо установлено, что NO является молекулой клеточного мессенджера, вызывающей расслабление гладкой мускулатуры сосудов, но как именно это происходит? Расслабление мышц - это физиологический процесс, а не просто отсутствие сокращения. Он сопровождается превращением внутри клетки гуанозин-5-трифосфата (ГТФ) в циклический гуанозин-3,5-монофосфат (цГМФ). Активация превращения растворимой (цитозольной) гуанилциклазы, инициирует целый каскад реакций, приводящих к фосфорилированию белка (присоединение фосфата к гидроксильной группе) и расслаблению мышц, процессам, хорошо изученным, но слишком сложным, чтобы подробно описывать их здесь. Превращение ГТФ в цГМФ катализируется цитозольной гуанилатциклазой, энзимом, активируемым NO [3].

В течение многих лет использовались лекарства, вызывающие расслабление мышц кровеносных сосудов. Один из них, тринитрат глицерина ($C_3H_5N_3O_9$), который используется людьми, страдающими стенокардией, либо в виде таблеток, либо в виде ингаляций. Другой препарат, нитропруссид натрия ($Na_2[Fe(CN)_5NO]$), применяется при сердечных кризах для расслабления мышц сосудов и, таким образом, уменьшения нагрузки на сердце [32, 33].

Процесс, наблюдаемый Furchgott R.F. [14], где ацетилхолин связывается с рецептором на поверхности эндотелиальной клетки и, как будет описано более подробно ниже, стимулирует клетку к продукции NO, который затем диффундирует в подлежащую мышечную клетку и активирует рГЦ, вызывая расслабление. Ацетилхолин не оказывает никакого разрушительного действия на эндотелий. рГЦ обнаружен в жидкостях почти всех клеток млекопитающих, с наибольшей концентрацией в клетках головного мозга и легких. Этот энзим описывается как растворимый ГЦ, так как он находится в цитозоле. Однако, существует и мембраносвязанная форма частицы ГЦ. На момент публикации этого сообщения трехмерная структура рГЦ не была определена, но было известно, что этот энзим содержит гемовый компонент. Белковая часть рГЦ представляет собой димер двух сходных, но не идентичных субъединиц,

названных а и р. Именно компонент гема делает рГЦ чувствительным к NO. Если компонент гема удаляется, что может произойти во время выделения и очистки, чувствительность рГЦ к NO теряется. Компонент гема связан с энзимом через имидазольный лиганд (часть гистидина в положении 105) в р-субъединице. Спектральные данные свидетельствуют о том, что железо присутствует в виде Fe^{2+} , связанного с имидазолом, как и в неоксигенированном гемоглобине. Последний легко связывает как кислород, так и NO. Напротив, рГЦ из-за структурных особенностей а-субъединицы имеет удивительно низкое сродство к кислороду, но легко связывает NO. Если бы не это различие, рГЦ в клетках был бы оксигенирован и бесполезен в качестве рецептора NO. Когда NO связывается с гемовым железом рГЦ, связь с гистидином в положении 105 (которое является транс формой по отношению к поступающему NO) разрывается. Это приводит к образованию пентакоординированного нитрозилгемового комплекса. При этом железо выходит из плоскости порфиринового кольца, что обнажает каталитический центр энзима и позволяет войти ГТФ. Каталитическое превращение ГТФ в цГМФ зависит от присутствия ионов Mg^{2+} , поскольку этот катион связывается с рядом отрицательно заряженных групп в энзиме и придает необходимую жесткость трехмерной структуре. Известно, что другим металлом, необходимым для активности рГЦ, является Cu^+ . У животных, получавших диету с дефицитом меди, наблюдалась выраженная потеря эндотелий-зависимой релаксации гладкой мускулатуры. Роль ионов Cu^+ заключается в эффективном каталитическом высвобождении NO из S-нитрозотиолов, поэтому нитрозирование тиолов на рГЦ может быть этапом активации энзима. Из этого краткого описания всего одного энзима видно, как много "доли" неорганической химии в химии "живых процессов". рГЦ является конститутивным энзимом в том смысле, что он постоянно присутствует почти везде в клетках животных. При таких состояниях, как септический шок, когда наблюдается перепроизводство NO, важно знать, насколько повышенные уровни рГЦ также ответственны за массивную артериальную дилатацию, которая приводит к опасной для жизни потере артериального давления. Препараты для инактивации рГЦ, а также ингибиторы энзима, ответственного за продукцию NO, могут иметь отношение к лечению этого состояния. То же самое относится и к другим патологиям сердечно-сосудистой системы. Феномен Рейно ("синдром холодных пальцев") - неприятное состояние, вызванное очень ограниченным кровотоком в периферических кровеносных сосудах, особенно в пальцах. В крайних случаях больной не может выйти на улицу в холодную по-

году без перчаток с электрообогревом. По какой-то причине это гораздо чаще встречается у молодых женщин, чем у мужчин, и имеет тенденцию уменьшения с возрастом [1,3,8,32]. Самое простое объяснение этого эффекта состоит в том, что он возникает из-за недостаточной выработки NO и недостаточно-го расширения мелких артерий, чтобы теплая кровь могла достигать пальцев. Это состояние можно вылечить путем нанесения на кожу препаратов, высвобождающих NO (трансдермальная доставка NO), и это вполне осуществимо. Тем не менее, эксперимен-

тальные данные свидетельствуют о том, что в пальцах у больных также наблюдается нехватка рГЦ, и эту ситуацию гораздо труднее устранить с помощью лекарств. Требуется гораздо больше исследований рГЦ, для оценки его роли не только в расслаблении гладкой мускулатуры сосудов, но и в других жизненных процессах. Выяснение его активации с помощью NO во многом стимулировало интерес к рГЦ, и, несомненно, это должен быть один из следующих энзимов, который раскроет свои секреты.

Литература / References

- Butler, Anthony R, Nicholson, Rosslyn, & Butler, Anthony. (2003). Life, death and nitric oxide. Royal Society of Chemistry.168 p-s
- Compound Summary: Nitrite. PubChem. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nitrite>
- Byrd Edward A.The Nitric Oxide Revolution: Transform Your Physique in 21 Days Published 2005 by Medical Research Institute. 108 p-s
- L'hirondel, Jean., and Jean-Louis. L'hirondel. Nitrate and Man: Toxic, Harmless or Beneficial? / Jean L'hirondel and Jean-Louis L'hirondel. Wallingford: CABI, 2002.
- Borawska M, Markiewicz R, Witkowska A. Nitrate and nitrite content in daily hospital diets during the winter season--comparison of analytical and calculation methods. Eur J Clin Nutr. 1998 Jul;52(7):489-93. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600588. PMID: 9683330.
- Badee Nezhad A, Emamjomeh MM, Farzadkia M, Jonidi Jafari A, Sayadi M, Davoudian Talab AH. Nitrite and Nitrate Concentrations in the Drinking Groundwater of Shiraz City, South-central Iran by Statistical Models. Iran J Public Health. 2017 Sep;46(9):1275-1284. PMID: 29026794; PMCID: PMC5632330.
- Dejam A, Hunter CJ, Tremonti C, Pluta RM, Hon YY, Grimes G, Partovi K, Pelletier MM, Oldfield EH, Cannon RO 3rd, Schechter AN, Gladwin MT. Nitrite infusion in humans and nonhuman primates: endocrine effects, pharmacokinetics, and tolerance formation. Circulation. 2007 Oct 16; 116(16):1821-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.712133. Epub 2007 Sep 24. PMID: 17893272.
- Cockburn A, Brambilla G, Fernandez ML, Arcella D, Bordajandi LR, Cottrill B, van Peteghem C, Dorne JL. Nitrite in feed: from animal health to human health. Toxicol Appl Pharmacol. 2013 Aug 1;270(3):209-17. doi: 10.1016/j.taap.2010.11.008. Epub 2010 Nov 21. PMID: 21095201
- Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO 3rd, Schechter AN, Gladwin MT. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. Nat Med. 2002 Dec;8(12):1383-9. doi: 10.1038/nm1202-799. Epub 2002 Nov 11. PMID: 12426562.
- Durham, N.C. Duke Researchers Discover Central Role of Nitric Oxide in Hemoglobin Action Published March 20, 1996 | Updated January 20, 2016
- Gladwin MT, Crawford JH, Patel RP. The biochemistry of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin: role in blood flow regulation. Free Radic Biol Med. 2004 Mar 15;36(6):707-17. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2003.11.032. PMID: 14990351.
- Kim-Shapiro DB, Gladwin MT, Patel RP, Hogg N. The reaction between nitrite and hemoglobin: the role of nitrite in hemoglobin-mediated hypoxic vasodilation. J Inorg Biochem. 2005 Jan;99(1):237-46. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2004.10.034. PMID: 15598504.
- Gladwin MT, Schechter AN, Kim-Shapiro DB, Patel RP, Hogg N, Shiva S, Cannon RO 3rd, Kelm M, Wink DA, Espey MG, Oldfield EH, Pluta RM, Freeman BA, Lancaster JR Jr, Feelisch M, Lundberg JO. The emerging biology of the nitrite anion. Nat Chem Biol. 2005 Nov;1(6):308-14. doi: 10.1038/nchembio1105-308. Erratum in: Nat Chem Biol. 2006 Feb;2(2):110. PMID: 16408064.
- Furchgott, R.F. (1996), "The 1996 Albert Lasker Medical Research Awards. The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide", JAMA (published Oct 9, 1996), vol. 276, no. 14, pp. 1186-8, doi:10.1001/jama.276.14.1186, PMID 8827976
- Tripathi P, Tripathi P, Kashyap L, Singh V. The role of nitric oxide in inflammatory reactions. FEMS Immunol Med Microbiol. 2007 Dec;51(3):443-52. doi: 10.1111/j.1574-695X.2007.00329.x. Epub 2007 Sep 27. Retraction in: FEMS Immunol Med Microbiol. 2012 Dec;66(3):449. PMID: 17903207.
- Buerk DG, Barbee KA, Jaron D. Nitric oxide signaling in the microcirculation. Crit Rev Biomed Eng. 2011;39(5):397-433. doi:10.1615/critrevbiomedeng.v39.i5.40
- Lapinski, R., et al. "Oxidants and antioxidants of erythrocytes." Progress in Health Sciences, vol. 4, no. 1, June 2014, pp.211. Gale Academic OneFile. link.gale.com/apps/doc/A379982202/AONE?u=anon~b78f00f&sid=google Scholar&xid=db40dd4a. Accessed 10 May 2022.

18. Habermeyer M, Roth A, Guth S, Diel P, Engel KH, Epe B, Furst P, Heinz V, Humpf HU, Joost HG, Knorr D, de Kok T, Kulling S, Lampen A, Marko D, Rechkemmer G, Rietjens I, Stadler RH, Vieths S, Vogel R, Steinberg P, Eisenbrand G. Nitrate and nitrite in the diet: how to assess their benefit and risk for human health. *Mol Nutr Food Res*. 2015 Jan;59(1):106-28. doi: 10.1002/mnfr.201400286. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25164923.
19. Masime, Jeremiah & Wanjau, Ruth & Murungi, Jane & Onindo, Charles. A Comparison of the Levels of Nitrate, Nitrite and Phosphate in Homemade brews, Spirits, in Water and Raw Materials in Nairobi County Using UV-Visible spectroscopy. *International Journal of Scientific and Engineering Research*. 2013. Vol. 4. 329 - 344.
20. Nicolis S, Pennati A, Perani E, Monzani E, Sanangelantoni AM, Casella L. Easy oxidation and nitration of human myoglobin by nitrite and hydrogen peroxide. *Chemistry*. 2006 Jan 11;12(3):749-57. doi: 10.1002/chem.200500361. PMID: 16216040.
21. Khaled M. Al-Qudah (2010) Oxidative stress resulting from subclinical nitrite poisoning in cattle, *Toxicological & Environmental Chemistry*, 92:2, 347-354, DOI: 10.1080/02772240902828395
22. Marco A, Navarro JL, Flores M. The influence of nitrite and nitrate on microbial, chemical and sensory parameters of slow dry fermented sausage. *Meat Sci*. 2006 Aug;73(4):660-73. doi: 10.1016/j.meatsci.2006.03.011. Epub 2006 May 12. PMID: 22062567.
23. Matteucci O, Diletti G, Prencipe V, Di Giannatale E, Marconi MM, Migliorati G. Two cases of methemoglobinemia caused by suspected sodium nitrite poisoning. *Vet Ital*. 2008 Apr-Jun;44(2):439-53. (English, Italian). PMID: 20405444.
24. Grant R, Bartlett, Arno R. Schwantes, Adalberto L. Val. Studies on the influence of nitrite on methemoglobin formation in Amazonian fishes, *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Comparative Pharmacology*, Vol. 86, Issue 2, 1987, P. 449-456, ISSN 0306-4492, [https://doi.org/10.1016/0742-8413\(87\)90112-5](https://doi.org/10.1016/0742-8413(87)90112-5).
25. https://en.wikipedia.org/wiki/Nicotinamide_adenine_dinucleotide.
26. Matthew Bawn, Fraser MacMillan. Electron Paramagnetic Resonance Investigation of Nitrite Binding in Myoglobin. *bioRxiv* 252775; 2018. doi: <https://doi.org/10.1101/252775>
27. Martins G, Rodrigues L, Cunha FM, Matos D, Hildebrandt P, Murgida DH, Pereira IA, Todorovic S. Substrate binding to a nitrite reductase induces a spin transition. *J Phys Chem B*. 2010 Apr 29;114(16):5563-6. doi: 10.1021/jp9118502. PMID: 20369861.
28. Dong LF, Nedwell DB, Underwood GJ, Thornton DC, Rusmana I. Nitrous oxide formation in the Colne estuary, England: the central role of nitrite. *Appl Environ Microbiol*. 2002 Mar;68(3):1240-9. doi: 10.1128/AEM.68.3.1240-1249.2002. PMID: 11872474; PMCID: PMC123740.
29. Hathazi D, Scurtu F, Bischin C, et al. The Reaction of Oxy Hemoglobin with Nitrite: Mechanism, Antioxidant-Modulated Effect, and Implications for Blood Substitute Evaluation. *Molecules*. 2018;23(2):350. Published 2018 Feb 7. doi:10.3390/molecules23020350
30. Cantu-Medellin N, Vitturi DA, Rodriguez C, Murphy S, Dorman S, Shiva S, Zhou Y, Jia Y, Palmer AF, Patel RP. Effects of T- and R-state stabilization on deoxyhemoglobin-nitrite reactions and stimulation of nitric oxide signaling. *Nitric Oxide*. 2011 Aug 1;25(2):59-69. doi: 10.1016/j.niox.2011.01.006. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21277987; PMCID: PMC3115472.
31. Allen BW, Stamler JS, Piantadosi CA. Hemoglobin, nitric oxide and molecular mechanisms of hypoxic vasodilation. *Trends Mol Med*. 2009 Oct;15(10):452-60. doi: 10.1016/j.molmed.2009.08.002. Epub 2009 Sep 24. PMID: 19781996; PMCID: PMC2785508.
32. Porro B, Eligini S, Squellerio I, Tremoli E, Cavalca V. The red blood cell: a new key player in cardiovascular homeostasis? Focus on the nitric oxide pathway. *Biochem Soc Trans*. 2014 Aug;42(4):996-1000. doi: 10.1042/BST20140122. PMID: 25109992.
33. Divakaran S, Loscalzo J. The Role of Nitroglycerin and Other Nitrogen Oxides in Cardiovascular Therapeutics. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 7; 70(19):2393-2410. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1064. PMID: 29096811; PMCID: PMC5687289.

Для корреспонденции:

С.А. Джафарова

Доцент, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории "Экологическая биофизика", институт Биофизики Национальной академии наук Азербайджана, г. Баку, Азербайджан

Н.Ш. Джафар

Магистр 2-го курса, институт Биофизики Национальной академии наук Азербайджана, г. Баку, Азербайджан

Corresponding author:

Jafarova S.A.

Associate Professor, PhD, Senior Researcher of the Laboratory "Ecological Biophysics," Institute of Biophysics of the National Academy of Sciences of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan

Jafar N.S.

Second Year Master, Institute of Biophysics of the National Academy of Sciences of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan

DOI: 10.24412/1815-3917-2022-1-31-34

К вопросу о формировании правого переднего легочного сплетения

Э.А.Хыдыров, Р.А.Аскеров, Н.Н.Исаев, А.Ф.Мамедова

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан

Резюме: Цель исследования - изучение внешней и внутриорганической иннервации легких человека. Для выполнения поставленных задач применили метод макромикроскопического приготовления нервов по В.П.Воробьеву. Для анализа иннервации лёгких был взят материал от 10 трупов. Исследования показали, что большинство нервов, лежащих на передней поверхности бронхиального дерева, являлись продолжением ветвей заднего легочного сплетения. На передней поверхности бронхиального дерева и корне правого лёгкого расположено переднее легочное сплетение, в котором выделяют два комплекса нервов: верхний и нижний.

Ключевые слова: иннервация легких.

Для цитирования: Хыдыров Э.А., Аскеров Р.А., Исаев Н.Н., Мамедова А.Ф. К вопросу о формировании правого переднего легочного сплетения. Биомедицина (Баку). 2022;20(1):31-34. DOI: 10.24412/1815-3917-2022-1-31-34

Поступила в редакцию: 11.05.2022. Принята в печать: 03.06.2022.

Concerning the organisation of the right anterior pulmonary plexuses

Khydirov E.A., Askerov R.A., Isayev N.N., Mamedova A.F.

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract: The purpose of the study is to study the external and intraorganic innervation of the human lungs. To accomplish the tasks, we applied the method of macromicroscopic preparation of nerves according to V.P.Vorobyov. For the analysis of the innervation of the lungs, material taken from 10 corpses. Studies have shown that most of the nerves lying on the anterior surface of the bronchial tree were a continuation of the branches of the posterior pulmonary plexus. On the anterior surface of the bronchial tree and the root of the right lung is the anterior pulmonary plexus, in which two complexes of nerves are distinguished: upper and lower.

Key words: lung innervation.

For citation: Khydirov E.A., Askerov R.A., Isayev N.N., Mamedova A.F. Concerning the organisation of the right anterior pulmonary plexuses. Biomedicine (Baku). 2022;20(1):31-34. DOI: 10.24412/1815-3917-2022-1-31-34

Received: 11.05.2022. Accepted: 03.06.2022.

Для корреспонденции:

Хыдыров Э.А.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии человека и медицинской терминологии, Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-2775>

Email: elcinkhidirov@gmail.com

Corresponding author:

Khydirov E.A.

Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Human Anatomy and Medical Terminology, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-2775>

Email: elcinkhidirov@gmail.com

Введение. Успешное выполнение оперативных вмешательств на органах грудной полости требует от исследователей всестороннее изучение вне- и внутриорганной иннервации органов, в частности легких [1,2,3,5]. Под передним легочным сплетением правого легкого понимается комплекс нервов, находящихся на передней поверхности главного и долевых бронхов и прилегающих к ним сосудов. Изучению легочных сплетений посвящены многочисленные исследования как зарубежных, так и отечественных ученых [4,6,7,8]. Однако нет достаточной информации, посвященной вне- и внутриорганной иннервации легких.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью исследования является изучение вне- и внутриорганной иннервации легких человека.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Для выполнения поставленных задач, мы применили метод макромикроскопического препарирования нервов по В.П. Воробьеву. Для анализа иннервации легких послужил материал, взятый от 10 трупов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Исследования показали, что большая часть нервов, залегающих на передней поверхности бронхиального дерева, является продолжением ветвей заднего легочного сплетения, подходит к легким сзади. В связи с этим, как уже указывалось, выделение переднего легочного сплетения основано преимущественно на топографических признаках расположения нервных стволов легочного сплетения на передней поверхности сегментарных бронхов.

На передней поверхности бронхиального дерева правого легкого залегают два комплекса нервов. Один из них находится среди элементов корня легких, на уровне верхней доли; другой - на передней поверхности долевых бронхов средней и нижней долей и относящегося к ним отрезка главного бронха.

Нервы, располагающиеся в верхнем отделе корня легких, являются в основном ветвями легочно-сердечного нерва и в меньшей мере начинаются непосредственно от ствола правого блуждающего нерва.

В грудной полости среди ветвей правого блуждающего нерва различают грудные сердечные ветви. Они начинаются от возвратного гортанного нерва и ниже его - непосредственно от ствола блуждающего нерва. Количество этих ветвей колеблется от 1 до 6. Указанные сердечные ветви по боковой и передней поверхностям трахеи направляются к сердцу. Среди грудных сердечных ветвей имеются такие, которые у верхней периферии корня легкого делятся на ветви, направляющиеся к сердцу и легким. Их сердечные ветви направляются в глубокое экстракардиальное сплетение, к стенке верхней по-

лой вены и правого предсердия. Легочные - к верхней периферии корня легких. Они подходят сюда одним или несколькими стволиками. Здесь они разделяются на более мелкие, из которых одни охватывают спереди и сзади правую легочную артерию, формируя вокруг нее петлю. На задней и нижней периферии правой легочной артерии отмечаются связи нервных стволиков, образующих указанную петлю. На задней и нижней периферии правой легочной артерии отмечаются связи нервных стволиков, образующих указанную петлю, с глубоким экстракардиальным сплетением, а также ее ветви к стенке верхней полой вены, правого предсердия и в парааортальную клетчатку. Другие в количестве 2-3 направляются к воротам легких (рис).

Следует отметить, что к передней поверхности корня легких, кроме ветвей легочно-сердечного нерва, обычно подходит нервный ствол, начинающийся непосредственно от ствола блуждающего нерва ниже грудных сердечных ветвей, чаще всего на уровне бифуркации трахеи или несколько ниже. Следуя вниз и медиально, он переходит на переднюю поверхность корня легких и, в одних случаях, соединяется с ветвями легочно-сердечного нерва к легким, а в других - у ворот переходит на стенку легочной артерии.

Изучение распределения описанных легочных ветвей, начинающихся непосредственно от блуждающего и легочно-сердечного нервов, показало, что в области корня легких встречаются два варианта взаимоотношений между ними, создающих определенные различия в топографии этой части легочного сплетения. Чаще всего легочные ветви легочно-сердечного нерва переходят на переднюю поверхность легочной артерии и разделяются на две группы. Каждая из этих групп состоит из 1-3 нервных стволиков. Наши данные подтверждают



Рис. Нервы легких человека 55 лет.
1 - блуждающие нервы; 2 - верхний нисходящий бронхиальный нерв; 3 - легочные ветви; 4 - межвагусные сплетения

материалы, имеющиеся в литературе об этих нервах [2,4]. Одни из них следуют по верхне-передней периферии правой легочной артерии, вблизи ворот легких соединяются с ветвью правого блуждающего нерва, направляющегося на переднюю поверхность корня легкого. Затем, описываемые легочные ветви в области ворот легких делятся на 2-4 небольших нервных стволика, из которых один может достигать нервных стволиков, из которых 1-2 направляются в средостенную плевру, а остальные по ветвям легочной артерии вступают в паренхиму верхней доли. В паренхиме легких эти нервные стволики, отклоняясь вверх и латерально, ложатся на стенку верхушечного сегментарного бронха. Последний прилегает к его медиально-передней поверхности и дает ветви к боковым бронхам. При наличии двух нервных стволиков к указанному сегменту наблюдаются те же отношения: они следуют по артерии, соединяются между собой и посылают один нервный ствол по ходу верхушечного сегментарного бронха.

Вторая группа легочных ветвей легочно-сердечного нерва пересекает переднюю поверхность легочной артерии сверху вниз и снаружи и вблизи ворот легких, подходит к верхнему краю верхней легочной вены. По пути от нервных стволиков этой группы могут отходить две нервные веточки, одна из которых пересекает сверху вниз переднюю поверхность верхней легочной вены и у ее нижней периферии делится на два стволика, один из них которых по указанному краю вены направляется к воротам легких, а второй - в сторону сердца. Вторая ветвь ложится на заднюю поверхность верхней легочной вены, следует между ней и стенкой главного бронха.

У ворот легких нервные стволики описываемой группы ветвей легочно-сердечного нерва переходят на стенку верхней легочной вены и делятся на ветви, которые по указанной вене или ее ветвям вступают в паренхиму верхней доли легкого, посылая предварительно небольшие веточки к плевре. В паренхиме легких нервные стволики частью теряются в адвентиции стенки межсегментарных вен; один же из них переходит на стенку переднего сегментарного бронха. По пути этого нервного стволика можно проследить ветви к сегментарной артерии этого сегмента. Такова наиболее частая картина распределения легочных ветвей легочно-сердечного нерва в области ворот легких.

При втором варианте этой части переднего легочного сплетения, легочные ветви правого легочно-сердечного нерва пересекают сверху вниз переднюю поверхность легочной артерии и направляются только к переднему сегменту верхней доли. К верхушечному же сегменту спереди подходят

нервные стволики от той легочной ветви блуждающего нерва, которая начинается от него ниже грудных сердечных ветвей, иногда сразу над верхним краем правого бронха. Указанная ветвь, достигает артерий, где делится на ветви. Последние, по указанной артерии вступают в паренхиму верхней доли, следуют к стенке межсегментарной вены (между верхушечным и передним сегментами) и сопровождают верхушечную сегментарную артерию, посылая нервный ствол по ходу верхушечного сегментарного бронха.

Второй комплекс нервов правого переднего легочного сплетения залегает на передней поверхности главного бронха к средней доле и на передней поверхности нижнего долевого бронха. Эта часть переднего легочного сплетения формируется ветвями нижнего нисходящего бронхиального нерва, а также нервными стволиками, начинающимися непосредственно от блуждающего нерва.

Нижний нисходящий бронхиальный нерв, следуя по задненижней периферии главного бронха и не доходя до устья медиального основного сегментарного бронха, посылает крупную ветвь на переднюю поверхность бронхиального дерева. Она огибает нижнюю периферию главного бронха переходит на его переднюю поверхность по которой достигает основания долевого бронха средней доли. Следуя далее по переднемедиальной поверхности указанного бронха, описываемая ветвь в месте его деления на сегментарные бронхи также делится на ветви, которые сопровождают боковой и медиальный сегментарные бронхи средней доли. По ходу сегментарных бронхов они могут соединяться с ветвями верхнего нисходящего бронхиального нерва к этой доле.

Нижний нисходящий бронхиальный нерв кроме описанной ветви, посылает на переднюю поверхность нижнего долевого бронха 2-3 нервных стволика, из которых каждый делится на ветви, переходящие на стенки смежных основных сегментарных бронхов. Сопровождая последние, они делятся на ветви, которые соединяются между собой с подходящими к основным сегментарным бронхам ветвями верхнего нисходящего бронхиального нерва. Одна из ветвей нижнего нисходящего бронхиального нерва пересекает переднюю поверхность нижнего долевого бронха косо снизу-вверх и снаружи на его латеральной периферии, ниже начала среднего долевого бронха, соединяется с верхним нисходящим бронхиальным нервом. К переднему легочному сплетению подходят также одиночные ветви от правого блуждающего нерва, начинающиеся от него на одном уровне с нижним нисходящим бронхиальным нервом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, на передней поверхности бронхиального дерева и корня правого легкого располагается переднее легочное сплетение, в котором выделяются два комплекса нервов: верхний и нижний. В процессе препарирования связи между этими отделами сплетения не всегда хорошо определяются. В этих случаях ниж-

ний нисходящий бронхиальный нерв на передней поверхности бронхиального дерева формирует крупнопетлистое сплетение, соединяется с ветвями верхнего нисходящего бронхиального нерва и распределяется в пределах сегментов нижней и средней долей.

Литература

1. Abdullayeva Q.M. Qayıdan qırtlaq sinirinin nəfəs borusu şaxələrinin makromikroskopik anatomiyası. ATU-nun İnsan anatomiyası kafedrasının 90-illik yubileyinə həsr olunmuş Beynəlxalq konfransın elmi məqalələr toplusu. Bakı. 2009;41-43.
2. Аскеров Р.А. Морфология нервного аппарата нижних дыхательных путей. Баку. Азернешр.1971;191 с.
3. Мəммədova A.C. Abdullayeva Q.M. İnsan qırtlağının innervasiyasına dair. ə.ə.x. M.M. Abdullayevin 80-illik yubileyinə həsr olunmuş Beynəlxalq konfrans materialları. Bakı. 2004;244-248.
4. Белоусов А., Шишкин С.Б. Развитие блуждающего нерва человека в перинатальном онтогенезе. Чебоксары. 1990;35.
5. Бобин В.В., Лупир В.М. Структурная организация некоторых периферических нервов. Журн. Морфология. 1996;2:35.
6. Хыдыров Э.А. К вопросу о формировании левого переднего сплетения. А.С. Нəсənovun anadan olmasının 100 illiyinə həsr olunmuş konfrans materialları. Bakı: Təbəb. 2000;159-160.
7. Сулаева О.Н. Участие блуждающего нерва в компенсаторно-приспособительных реакциях в гастродуоденальной зоне. Мир медицины и биологии. 2015;3:41-45.
8. Lang J, Nachbaur S, Fischer K, Vogel E. Über den Nervus laryngeus superior und die Arteria laryngea superior [The superior laryngeal nerve and the superior laryngeal artery]. Acta Anat (Basel). 1987;130(4):309-18. German.

References

1. Abdullayeva G.M. [Qayıdan qırtlaq sinirinin nəfəs borusu şaxələrinin makromikroskopik anatomiyası]. ATU-nun İnsan anatomiyası kafedrasının 90-illik yubileyinə həsr olunmuş Beynəlxalq konfransın elmi məqalələr toplusu. Bakı. 2009;41-43. (In Azerbaijani).
2. Askerov R.A. [Morfologiya nervnogo apparata nizhnih dyhatelnyh putej]. Baku. Azerneshr.1971;191 p. (In Russian).
3. Mammadova A.S. Abdullayeva G.M. [İnsan qırtlağının innervasiyasına dair. a.ə.x. M.M.Abdullayevin 80-illik yubileyinə həsr olunmuş Beynəlxalq konfrans materialları. Bakı. 2004;244-248. (In Azerbaijani).
4. Belousov A., Shishkin S.B. [Razvitie bluzhdajushhego nerva cheloveka v perinatalnom ontogeneze]. Cheboksary. 1990;35. (In Russian).
5. Bobin V.V., Lupir V.M. [Strukturnaja organizacija nekotoryh perifericheskix nervov]. Zhurn. Morfologiya. 1996;2:35. (In Russian).
6. Hydyrov Y.A. [K voprosu o formirovanii levogo perednego spletenija]. A.S.Hasanovun anadan olmasının 100 illiyinə həsr olunmuş konfrans materialları. Bakı: Tabib. 2000;159-160. (In Azerbaijani).
7. Sulaeva O.N. [Uchastie bluzhdajushhego nerva v kompensatorno-prisposobitelnykh reakcijakh v gastroduodenalnoj zone]. Mir mediciny i biologii. 2015;3:41-45. (In Russian).
8. Lang J, Nachbaur S, Fischer K, Vogel E. Über den Nervus laryngeus superior und die Arteria laryngea superior [The superior laryngeal nerve and the superior laryngeal artery]. Acta Anat (Basel). 1987;130(4):309-18. German.

Для корреспонденции:

Аскарров Р.А.

Доктор медицинских наук, Заслуженный деятель науки, профессор-консультант кафедры анатомии человека и медицинской терминологии, Азербайджанский Медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Исаев Н.Н.

Ассистент кафедры анатомии человека и медицинской терминологии, Азербайджанский Медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Мамедова А.Ф.

Ассистент кафедры анатомии человека и медицинской терминологии, Азербайджанский Медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Corresponding author:

Askerov R.A.

Doctor of Medical Sciences, Honored Scientist, Professor-Consultant, Department of Human Anatomy and Medical Terminology, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Isayev N.N.

Assistant, Department of Human Anatomy and Medical Terminology, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Mamedova A.F.

Assistant, Department of Human Anatomy and Medical Terminology, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

DOI: 10.24412/1815-3917-2022-1-35-44

Специфика репарации aberrаций клеточной структуры органического мира под влиянием различного рода факторов внешней среды

Ф.Э.Садыхова¹, Г.С.Мартынова², Н.Ф. Муталибова¹, Э.А. Дадашев¹,
С.Г.Керимов¹, С.Г.Зейналов², С.Э.Салманова²

¹Азербайджанский институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, г.Баку, Азербайджан;

²Институт геологии и геофизики Министерства науки и образования, г. Баку, Азербайджан

Резюме: В статье представлен аналитический материал, освещающий вопросы репарации aberrаций клеточной системы человека и микроорганизмов после воздействия факторов внешней среды. Анализ полученных данных по результатам наблюдений научно - практической медицины при бальнеотерапии нафталаном больных с резидуальными явлениями после перенесённой полиомиелитной инфекции осветил суть репарационного процесса, т.е. отметил роль внутриклеточных реакций в репарации деструкций клеточной структуры нервных клеток при воздействии на организм человека вирусной популяции. Анализ материала по влиянию малых доз радиации на клетки микроорганизмов выявил специфику воздействия радиации на клеточном уровне и специфику репаративного процесса. Наряду с отмеченным, представлен материал по выявлению ядерных деструкций клеточной системы человека при воздействии малых доз радиации (радона и рентгеновских лучей) с применением микроядерного теста.

Ключевые слова: буккальные клетки, микроядро, цитогенетические aberrации, репарация, микроядерный тест, радон.
Для цитирования: Садыхова Ф.Э., Мартынова Г.С., Муталибова Н.Ф., Дадашев Э.А., Керимов С.Г., Зейналов С.Г., Салманова С.Э. Специфика репарации aberrаций клеточной структуры органического мира под влиянием различного рода факторов внешней среды. Биомедицина (Баку). 2022;20(1):35-44. DOI: 10.24412/1815-3917-2022-1-35-44

Поступила в редакцию: 13.05.2022. Принята в печать: 03.06.2022.

Specificity of aberrations repair of the cellular structure of the organic world under the influence of various environmental factors

Sadikhova F.E.¹, Martynova G.S.², Mutalibova N.F.¹, Dadashov E.A.¹,
Kerimov S.G.¹, Zeynalov S.G.¹, Salmanova S.E.²

¹A.Aliyev's Azerbaijan Institute for Physicians Improvement, Baku, Azerbaijan;

²Institute of Geology and Geophysics, Ministry of Science and Education, Baku, Azerbaijan

Abstract: The article presents analytical material covering the issues of repair of aberrations in the human and microorganism cell system after exposure to environmental factors. The analysis of the obtained data based on the results of observations of scientific and practical medicine during balneotherapy with naftalan for patients with residual effects after a poliomyelitis infection highlighted the essence of the reparation process, i.e. noted the role of intracellular reactions in the repair of destruction of the cellular structure of nerve cells when exposed to a viral population on the human body. An analysis of the material on the effect of low doses of radiation on the cells of microorganisms revealed the specifics of the effects of radiation at the cellular level and the specifics of the reparative process. Along with the above, material is presented on the detection of nuclear destruction of the human cellular system when exposed to low doses of radiation (radon and X-rays) using the micronucleus test.

Key words: buccal cells, micronuclei, cytogenetic aberrations, reparation, micronucleus test, radon.

For citation: Sadikhova F.E., Martynova G.S., Mutalibova N.F., Dadashov E.A., Kerimov S.G., Zeynalov S.G., Salmanova S.E. Specificity of aberrations repair of the cellular structure of the organic world under the influence of various environmental factors. Biomedicine (Baku). 2022;20(1):35-44. DOI: 10.24412/1815-3917-2022-1-35-44

Received: 13.05.2022. Accepted: 03.06.2022.

Для корреспонденции:

Мартынова Г.С.

Доктор физико-математических наук, зав. лабораторией "Геохимия нефти", Институт геологии и геофизики, Министерство науки и образования, г.Баку, Азербайджан

E-mail: martgs@rambler

Corresponding author:

Martynova G.S.

Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Head of Laboratory "Geochemistry of Oil", Institute of Geology and Geophysics, Ministry of Science and Education, Baku, Azerbaijan

E-mail: martgs@rambler

Человеческий организм постоянно подвержен воздействию множества факторов окружающей среды, что отражается на клеточном уровне. Выявлено, что особо уязвимой, к различного рода воздействиям на человеческий организм областью в клетке человека является ядро - генетический аппарат человека, с различными ядерными аномалиями - имеющими как естественное (абиотический и биотический факторы), так и антропогенное происхождение.

В настоящее время проводятся исследования по влиянию факторов различной этиологии (антропогенного загрязнения, профессиональных болезней, различных видов излучения, стресса и др.) на генетический аппарат человека.

Но, наряду с ядерными абберациями существует факт природной репарации повреждений клеточной структуры, что, естественно, представляет особую актуальность в существующем мире. Во главе репарационного процесса стоит клетка - основа существа всего органического мира.

Доказано, что огромное большинство организмов имеет клеточное строение, и что клетка - основная единица их жизнедеятельности, размножения и развития. Изучение химической организации клетки привело к выводу, что именно химические процессы лежат в основе её жизни, что клетки всех организмов сходны по химическому составу, у них однотипно протекают основные процессы обмена веществ.

Из 118 элементов периодической системы Менделеева, известных в настоящее время, в клетках обнаружено около 60. Современная клеточная теория включает следующие положения: клетка - основная единица строения и развития всех живых организмов, наименьшая единица живого. В организме взрослого человека около 200 видов клеток, отличающихся по размерам, форме, особенностям организации и функциям.

Диаметр большинства эукариотических клеток лежит в пределах 10- 100 мкм. Размеры клеток организма человека колеблются от 3-4 мкм. Для химических реакций, протекающих в клетке, характерны - организованность и упорядоченность: каждая реакция протекает в строго определённом месте. Химические реакции клетки осуществляются с участием катализаторов - ферментов, которых в клетке содержится несколько тысяч. Они расположены на мембранах клеточных структур. Мембраны клетки, выстланные молекулами ферментов, представляют своего рода конвейеры, на которых с исключительной точностью и высокими скоростями осуществляются химические реакции. Говоря о роли внутриклеточных химических соедине-

ний (ферментов) следует подчеркнуть факты тесной межклеточной кооперации, что подразумевает использование для связи между собой различные факторы растворимости, действующие дистанционно, а также прямой контакт. Основу механизма межклеточной кооперации составляет рецептор - лигандное взаимодействие. Этимология происходит от *ligare*, что означает "связывать". Лиганды включают субстраты, ингибиторы, активаторы, сигнальные липиды и нейротрансмиттеры. Скорость связывания называется аффинностью, и это измерение характеризует тенденцию или силу эффекта. Аффинность связывания реализуется не только взаимодействиями хозяин-гость, но и эффектами растворителя, которые могут играть доминирующую стерическую роль, приводящую к нековалентному связыванию в растворе. Растворитель обеспечивает химическую среду для адаптации лиганда и рецептора и, таким образом, принимает или отвергает друг друга в качестве партнёров. Синтез факторов растворимости является одним из универсальных способов коммутации (изменение, перемены) клеток иммунной системы между собой и с другими клетками всего организма [1,2,3].

В последнее десятилетие проводится много исследований по изучению факторов, влияющих на стабильность генетического аппарата.

Особо следует отметить - область современных представлений о факторах различной этиологии, индуцирующих возникновение аббераций ядра: пол, возраст, генотип, психофизиологические характеристики, иммунный статус, заболевания различной этиологии, антропогенное загрязнение окружающей среды, климатогеографические условия, ионизирующие и неионизирующие излучения, химическисоединения (лекарственные препараты, биологические активные добавки, андрогенные стероиды и др.), зубные пломбы, профессиональная вредность, алкоголизм, употребление табачных смесей. Отмеченные исследования проведены с применением микроядерного теста [2]. Микроядерный тест буккального эпителия ротовой полости появился сравнительно недавно (в 80-х годах XX века) и стал одним из широко используемых методов для оценки генетического гомеостаза организма, скрининга химических соединений и воздействия физических факторов на генотоксичность. В результате широкого применения отмеченного метода, выявлен спектр поэтапной деструкции клеточного ядра:

Спектр аномалий ядра в буккальном эпителии человека представлен ниже в виде следующих этапов аббераций ядра:

1. Кариопикноз - (от греч. пикноз - плотный;) сморщивание клеточного ядра в виде конденсаций его с хроматином. Один из этапов некробиоза или апоптоза. Предшествует кариорексису и кариолизису.

2. Кариорексис - (от греч. карион - орех, ядро - разрыв - распад клеточного ядра на части является одним из промежуточных этапов некробиоза: наступает после кариопикноза и предшествует кариолизису.

3. Кариолизис - является последним этапом некробиоза, после кариопикноза и кариорексиса. При кариолизисе ядро клетки не контурируется (полное исчезновение ядра).

4. Апоптоз - (от лат. apoptosis - "опадание". Одной из основных функций апоптоза является уничтожение дефектных клеток.

5. Некробиоз - (от греч. некрос - мёртвый + биос - жизнь - процесс медленного умирания клетки)

6. Некроз - (от греч. некрос - мёртвый - омертвление какой-либо части организма (клеток, тканей или органа).

Протрузия - это состояние неестественного выпячивания. Сумма наблюдаемых протрузий может быть индикатором генетических нарушений в ядрах.

Существуют различные ядерные аномалии, рассмотрим природу их появления [4]. Микроядра представляют собой ацентричные хромосомные фрагменты и отдельные целые хромосомы "потерянные" во время митоза.

Эти "потери" могут быть результатом апоптоза клетки и деструкции ядра, а также возникать при освобождении клетки от лишнего хроматина, образовавшегося после мутационного воздействия.

За микроядро принимают хроматиновое тело округлой или овальной формы с гладким непрерывным краем, размером не более 1/3 ядра, лежащее отдельно от последнего, не преломляющее свет и имеющее интенсивность окрашивания и рисунок хроматина, как у основного ядра, и находящееся в одной с ним плоскости.

Микроядра встречаются в буккальных эпителиоцитах не только после негативного воздействия на организм, но и у здоровых индивидов. При патологических состояниях уровень микроядер увеличивается. Средняя частота микроядер у здорового человека 18-45, 7 лет равна 0,63 - 0,64 % [5]. По мнению Юрченко и др. [6], этот показатель составляет 0,33 %. В исследованиях Буториной с соавторами [7] у детей в возрасте 3-7 лет средняя частота встречаемости клеток с микроядрами равна 1,1 ± 0,2 %, а в работе Беляевой с соавторами [8], у де-

тей в возрасте 5-8 лет фоновый уровень микроядер установлен в диапазоне $0,42 \pm 0,25\%$. Показателем генетических нарушений в интерфазных ядрах может быть сумма наблюдаемых протрузий.

Протрузия типа "разбитое яйцо" выглядит как микроядро, связанное мостиком нуклеоплазмы, но мостик может соединять и близкие по размеру структуры. Протрузия типа "язык" представляет собой "яйцо" на двух мостиках нуклеоплазмы [9].

Мейер и др. [10] относят микроядра, протрузии типа язык и разбитое яйцо к цитогенетическим нарушениям. Перенуклеарная вакуоль - "выпячивание" кариолеммы (ядерной оболочки) с образованием округлой зоны обесцвеченной цитоплазмы и кариоплазмы в окрашенных клетках. Возникает она в результате образования вакуоли в перинуклеарном пространстве и считается надёжным признаком некроза клетки. Указанное нарушение наблюдается при болезнях накопления, воспаления, а также после воздействия химических веществ и радиации [9]. Относят его к признакам ранней деструкции ядра [10]. Вакуолизация ядра - образование округлых неокрашенных полостей в ядре в результате лизиса хроматина [9]. Такое нарушение также относят к признакам ранней деструкции ядра [10]. Двухъядерная клетка - это клетка с двумя отдельно лежащими ядрами. Для деления двухъядерных клеток характерны нарушения митоза [11], которые являются показателем пролиферации.

Апоптоз отнесён к индикаторам генотоксичности, поскольку он является основным механизмом элиминации клеток с генетическими повреждениями.

На ранних стадиях апоптоз проявляется, как конденсация хроматина в ядре и кариопикноз и кариорексис [11]. Кариопикноз - дегенеративное изменение ядра, сопровождающееся изменением его размера не менее, чем в 2 раза, уплотнением, гомогенным и интенсивным окрашиванием.

Кариорексис - дегенеративное изменение ядра клетки, сопровождающееся распадом его на отдельные интенсивно окрашенные части с гомогенной структурой, которые после лизиса кариолеммы попадают в цитоплазму и подвергаются рассасыванию. Морфологически кариорексис представляет собой клетку с несколькими крупными или многочисленными мелкими плотными окрашенными фрагментами ядра в цитоплазме.

Кариолизис - дегенеративное изменение ядра клетки сопровождающееся потерей способности к окрашиванию хроматина с последующим полным его исчезновением. Морфологически представляет собой клетку с гомогенной бледной окраской ядра и нечёткой разрушающейся кариолеммой (ранняя

стадия кариолизиса) или клетку с полным отсутствием окраски ядра, когда на фоне окрашенной цитоплазмы она имеет вид тени (полная стадия кариолизиса) [11].

Мейер и соавт. [11] относят кариорексис, кариолизис и кариопикноз к показателям завершения деструкции ядра. Кариолизис и вакуолизация ядра в свою очередь являются индикаторами исключительно токсического действия. Наблюдаемые нарушения морфологии ядер у здоровых людей можно связать со старением и естественной гибелью эпителиальных клеток ротовой полости [9]. На основании подсчёта указанных нарушений Diler et al [12] и Ramires et al [13] предлагают вычислить индекс репарации, отражающий динамику канцерогенеза по формуле:

$RI = (KR + KL) / (MN + BE)$, где RI - индекс репарации, KR - клетки с кариорексисом, KL - клетки с кариолизисом, MN - клетки с микроядрами, BE - клетки с протрузиями типа "разбитое яйцо".

Отмечая существующий факт клеточных аберраций, представляет интерес такое уникальное природное явление, как репарация поврежденных клеток. С точки зрения механизма репарационного процесса, следует отметить не менее уникальное явление природы, как внутриклеточные реакции - участники в репарационных (восстановительных) процессах.

В этом плане, по-видимому, логично было бы остановиться на специфике внутриклеточных реакций.

Особый интерес представляет реабилитация заболеваний вирусной этиологии, учитывая специфику репродукции вирусной популяции на клеточном уровне, в частности при полиомиелите на примере применения природного нафталана при бальнеотерапии резидуальных явлений данного заболевания.

Известно, что при таком заболевании как полиомиелит, где имеются серьезные деструктивные повреждения в нервной системе (передние рога спинного мозга), установлена возможность репарации (репарация от лат. *geratio* - восстановление) полное или частичное восстановление нервных клеток. Длительные наблюдения, проведенные в условиях клиники, доказали, что ряд осложнений заболеваний спинного мозга (арахноидит, полиомиелит, и миелит) хорошо поддается лечению нафталанской нефтью. Положительный эффект был получен у больных миелитом (миелит - гр. *myelos* (костный) мозг; жироподобное вещество - главная часть мякотной оболочки нерва), у которых под воздействием лечебной нафталанской нефти в короткие сроки возрастал объем активных движений

ранее парализованных конечностей. Особенно актуально лечение остаточных (резидуальных) явлений детского полиомиелита.

Нафталанская нефть была с успехом применена при лечении резидуальных явлений полиомиелита. Лечебный эффект нафталанотерапии выражался в быстром рассасывании кровоизлияния, в нарастании силы в больных конечностях и увеличении объема движений при лечении невралгии мононеврита конечностей, радикулита; при лечении полиневрита с осложнениями, особо при восходящей форме. Полиомиелит (греч. *polios* - серый + миелит) - воспаление серого вещества спинного мозга.

Учитывая специфику патологии при полиомиелите, в частности, деструктивные повреждения передних рогов спинного мозга и, установленный факт наличия клеток в составе многоклеточного организма, которые не делятся, а интерфаза у них продолжается в течение многих лет, к которым относятся и нервные клетки спинного мозга, утратившие способность к делению и существующие в течение всей жизни организма, следует, по-видимому, остановиться на специфике внутриклеточных процессов.

В этом плане следует отметить возможность влияния нафталана как источника энергии на внутриклеточные процессы в интерфазе, подразумевающие все процессы жизнедеятельности, включая питание, дыхание, синтез АТФ (аденозинтрифосфорная кислота), выделение во внешнюю среду разнообразных продуктов обмена веществ.

С учетом энергетического фактора, следует отметить, что источником энергии является распад крупных молекул углеводов, жиров, белков, нуклеиновых кислот при участии ферментов на мелкие молекулы в клетке, в результате чего наблюдается освобождение незначительного количества энергии и рассеивания её в виде тепла. А так как результатом двух основных химических реакций клетки - реакций синтеза и расщепления - является освобождение энергии, в которой нуждается любая форма клеточной деятельности, то в силу известной способности энергии переходить из одной формы в другую, химическая энергия клетки переходит в механическую, электрическую, тепловую и другие формы (энергия - *energia* от греч. - действие, деятельность). В этом и заключается один из основных законов природы - закон сохранения и превращения энергии. Говоря о тепловом факторе, следует отметить, что нагревание и охлаждение, испарение и кипение, плавление и отвердевание, конденсация - всё это примеры тепловых явлений, сопровождающихся эндотермичес-

ким или экзотермическим эффектами. Ответить на вопрос, что такое теплота, удалось не сразу. Лишь в XVIII веке стало ясно, что все тела состоят из молекул, которые движутся и взаимодействуют друг с другом, был сделан вывод, что теплота связана со скоростью движения молекул. При нагревании тел скорость молекул увеличивается, а при охлаждении - уменьшается. Следует отметить, что существует три способа передачи теплоты - теплопроводность, конвекция, излучение. Но, ни теплопроводностью, ни конвекцией невозможно объяснить, как например солнце нагревает Землю. В этом случае тепло передаётся через безвоздушное пространство тепловым излучением. Реакций, сопровождающихся освобождением энергии в клетке, протекает множество, но для непосредственного обеспечения разных видов клеточной активности используется только одна реакция - расщепление АТФ. Единственным источником энергии, стимулирующим биосинтез, прохождение вещества через мембрану, выработку света, электричества и т.д., является энергия отщепления от АТФ одной молекулы фосфорной кислоты, т.е. переход АТФ в АДФ (аденозиндифосфорная кислота). Контакт нафталина с кожными покровами через клеточные мембраны, следует рассматривать, как связь клетки человека с внешней средой, отсюда и поступают пищевые вещества, служащие материалом для реакций пластического и энергетического (совокупности реакции биосинтеза) обменов и называется обменом веществ и энергии.

Для пояснения к вышеотмеченному следует заметить, что через плазматическую мембрану (от лат.кожица, плёнка, 10 нм) в клетку проникают капли жидкости содержащие в растворённом и взвешенном состоянии разнообразные вещества (к коим относится изучаемый нами нафталин).

Поглощение жидкости в виде мягких капель напоминает питьё и это явление было названо пиноцитозом (от греч. пино - пью). Процессы поглощения жидкости сходны с фагоцитозом. Капли жидкости погружаются в цитоплазму и органические вещества, попавшие в клетку вместе с водой, начинают перевариваться под влиянием ферментов, содержащихся в цитоплазме.

Этот процесс является основным условием поддержания жизни клетки, источником её роста, развития и функционирования. Говоря о воздействии нафталина, следует отметить определённую роль его в качестве сигнала (при его взаимодействии с клеткой через клеточные мембраны) к уравниванию содержания АТФ, т.е. возвращению концентрации АТФ к норме. К сказанному следует добавить, что процессы, поддерживающие

нормальный состав клетки, происходят автоматически. Такую регуляцию называют саморегуляцией или авторегуляцией.

Таким образом, авторегуляция в клетке осуществляется с помощью сигналов. Сигналом служит изменение, возникающее в любом звене клетки. В ответ на сигнал включается процесс, в результате которого, возникшее изменение устраняется. Восстановление нормального состояния системы служит сигналом для выключения процесса. По своему механизму сигнализация в клетке носит химический характер. Сигналом служит химическое вещество - появление его или изменение его концентрации [3]. Таким сигналом, возможно является нафталин, как природное химическое соединение.

Другим природным авторегуляционным сигналом в клеточной структуре человека может быть и радиационный фактор, присутствующий в нафталине, следует отметить, что нафталин рассматривается как биогенный продукт бактериально-водорослевого происхождения, возникший в недрах земли и обладающий кумулятивными свойствами с кумуляцией (кумуляция - от лат.cumulatio - увеличение, скопление) солнечной энергии и радиации. Известно, что энергетический баланс Земли складывается из различных источников и главнейшими являются - солнечная и радиоактивная энергия. Тому подтверждение - установленный факт, что частично солнечная энергия концентрировалась в земной коре в остатках организмов: в каменном угле, в нефти, сапропеле (иле) и торфе. Что касается радиоактивной энергии, то радиация существовала на Земле всегда - это естественная радиация - та, которая существует в природе. Радиоактивные материалы вошли в состав Земли с самого ее рождения задолго до появления на ней жизни и присутствовали в космосе до возникновения Земли.

Земная радиация обусловлена, в основном, естественным распадом радиоактивных элементов, присутствующих в земной коре - это калий - 40 и члены двух радиоактивных семейств - урана 238 и тория - 232. Уровни земной радиации неодинаковы для разных мест планеты и зависят от концентрации радионуклидов в земной коре. Образование природного химического соединения нафталина в глубинах земляных недр возможно объяснимо и установленными радиационными превращениями [1].

В дополнение к отмеченному выше следует добавить, что существуют природные источники ионизирующего излучения двух типов: внеземные и земные. Первые возникают в космическом пространстве как первичные космические лучи. Они дают начало вторичным космическим лучам,

воздействию которых и подвергаются живые организмы. На уровне моря доза излучения составляет приблизительно 30 мрад в год. Дозы различаются в зависимости от географической широты и особенно от высоты над уровнем моря: они приблизительно удваиваются каждые 1500 м вплоть до высоты в несколько километров над уровнем моря. Земным источником излучения являются радиоактивные изотопы в скальных породах, почве, гидросфере и атмосфере. Некоторые из них поглощаются живыми организмами, и, следовательно, облучение может быть не только внешним, но и внутренним. Согласно недавним расчётам, средняя доза внешнего облучения от земных источников составляет 50 мрад в год, внутреннего - 20 мрад в год (UNSCFAR, 1972). Следует также отметить, что при нефтедобыче из геологических разломов радиация попадает на поверхность Земли и становится потенциально опасной в первую очередь при взаимодействии с человеком. В недрах повсюду находится радиоактивный элемент радон - это один из самых распространенных и опасных элементов. Более половины общего получения облучения организма человека от природных и техногенных радионуклидов окружающей среды в течение жизни приходится на радон и он является вторым по значению фактором, после курения, вызывающим рак легких [1].

Говоря о значении малых доз радиации, как стимуляторов внутриклеточных реакций в репарации повреждённых клеток, следует учесть и факт воздействия малых доз радиации на многие объекты внешнего мира, включая и человеческий организм с деструкцией клеточной системы. То есть, актуальность изучения сути репарационного процесса тесно связана с деструктивными способностями малых доз радиации на клетки человека и микроорганизмов.

В этом плане представляют интерес исследования А.Назим, А. Джеймс [1] по анализу клеточных механизмов, обеспечивающих радиорезистентность.

Экспериментальными исследованиями на модели микроорганизмов показана значимая роль клеточных механизмов, обеспечивающих радиорезистентность, которые можно разделить на две большие группы.

К первой группе относятся системы, предотвращающие возникновение повреждений в клетке. Вторая включает механизмы, которые восстанавливают (репарируют) повреждения в ДНК, индуцируемые облучением. В настоящее время считают, что в основе радиорезистентности организмов лежат разнообразные внутриклеточные процессы,

участвующие в репарации повреждений ДНК.

Накопленная в настоящее время информация свидетельствует о том, что инактивация клеток, вызываемая облучением, в относительно низких дозах, обусловлена, главным образом, повреждением ДНК.

Связь радиации и энергетического баланса клетки заключается в следующем: установлено, что все химические элементы, у которых в ядре больше 83 протонов, являются радиоактивными. Ядра этих элементов сами по себе превращаются в ядра других элементов, при этом выделяется энергия. Способность атома химического элемента распадаться с образованием излучения называется радиоактивностью.

Все радиоактивные излучения способны проникать даже через непрозрачные предметы и производить изменения в живых клетках.

В органах и тканях биологических объектов, как и в любой среде при облучении в результате поглощения энергии идут процессы ионизации и возбуждения атомов. Эти процессы лежат в основе биологического действия излучений. Его мерой служит количество поглощенной в организме энергии. В реакции организма на облучение можно выделить четыре фазы. Длительность первых трёх быстрых фаз не превышает единиц микросекунд, в течение которых происходят различные молекулярные изменения. В четвёртой медленной фазе эти изменения переходят в функциональные и структурные нарушения в клетках, органах и организме в целом.

Наиболее чувствительным к облучению является ядро клетки, а наибольшие последствия вызывает повреждение ДНК, содержащей наследственную информацию. В результате облучения в зависимости от величины поглощённой дозы клетка гибнет или становится неполноценной в функциональном отношении.

Явлению репарации в настоящее время уделяется большое внимание: исследования в этой области были стимулированы одним удивительным открытием: выяснилось, что, по крайней мере некоторые из путей репарации более или менее независимы от основных путей клеточного метаболизма.

Ранние исследования радиационной резистентности были направлены в первую очередь на поиски внутриклеточных веществ, защищающих организм от повреждений. В настоящее время внимание исследователей концентрируется в основном на механизмах, тем или иным способом исправляющих повреждения в ДНК, индуцируемых облучением.

Предполагается, что какой-либо связанный с мембраной ферментный комплекс, освобождающийся или активируемый под действием радиации, играет определённую роль в системе(системах) репарации.

В настоящее время считают, что в основе радиорезистентности организмов лежат разнообразные внутриклеточные процессы, участвующие в репарации повреждённой ДНК.

Резюмируя аналитический материал по вопросу репарации клеточной системы человека и микроорганизмов при ядерных абберациях, полученных под воздействием факторов различной этиологии, следует предварительное заключение по вопросу сути репарационного процесса. Совокупность ферментов, катализирующих коррекцию повреждений ДНК, объединяют в так называемые системы репарации, принципиально отличающиеся по биохимическим механизмам "залечивания" повреждений.

Известно три основных направления коррекции дефектов ДНК:

1. Непосредственная реверсия от повреждённой ДНК к исходной структуре, когда изменения в ДНК исправляются с помощью единственной ферментативной реакции. Например, удаление неправильно присоединённой метильной группы при шестом атоме кислорода гуанина с помощью метилтрансферазы; или расщепление возникшего в результате облучения тиминового димера с помощью фотолиазы (рекомбинационная репарация).

2. "Вырезание" повреждений с последующим восстановлением исходной структуры (эксцизионная репарация).

3. Активация особых механизмов, обеспечивающих выживание при повреждениях ДНК (восстановление исходной структуры ДНК в результате рекомбинации; коррекция ошибочного спаривания оснований; трансляционный синтез на повреждённой матрице ДНК).

Но следует отметить, что эти механизмы не всегда приводят к полному восстановлению исходной структуры ДНК.

А. Назим, А. Джеймс [1], не отрицая важного значения внутриклеточных веществ, защищающих организм от повреждений, допускают вероятность определённой вспомогательной роли и защитных механизмов.

К примеру, отмечалось, что для резистентных организмов обычно характерна усиленная пигментация (Anderson et al., 1956; Davis et al., 1963), с предположением, что эти пигменты действуют как "энергетические ловушки", препятствующие радиации или её продуктам достигать ДНК или любых

других жизненно важных мишеней. Но данное предположение при ряде последующих исследований были отрицательными (Moseley, 1963; Mathews, Krinsky, 1965).

Далее, было показано, что радиорезистентность может определяться уровнем каталазной активности в клетке. Было показано на модели микроорганизмов, что повышенное содержание каталазы характерно при факте радиорезистентности. Но, отмеченные данные оказались недостаточно достоверными (Clarke 1952; Ogg et al., 1956; Clayton et al., 1958; Kushner 1964).

Предполагалось, что радиорезистентность может быть обусловлена присутствием определённых продуктов метаболизма (Anderson et al., 1959; Raj et al., 1960; Duryce et al., 1961).

Брюс (Bruce, 1964) предположил, что метаболизм серосодержащих аминокислот у *M. radiodurans* позволяет думать, что эти аминокислоты выполняют роль сульфгидрильных веществ - протекторов. Предположение оказалось дискуссионным. Протектор [лат. protector] - покровитель.

Высказывалась мысль, что увеличение содержания ДНК в клетке служит одним из факторов её радиорезистентности. Но данное предположение в повторных сравнительных опытах не подтвердилось (Idziak, Thatcher, 1964).

К вышеотмеченному, следует добавить, что идентификация жизненно важной мишени (мишеней), поражение которой приводит к инактивации клеток, имеет первостепенное значение для понимания природы резистентности. Хотя, по некоторым данным (Kimball, 1957; Genter, Mitchell, 1975) негенетические мишени играют определённую роль при облучении клеток в высоких дозах, основная часть имеющейся информации свидетельствует о том, что при облучении в более низких дозах жизненно важной мишенью является ДНК. Толчок для исследования в этой области дали представления о механизме радиационного поражения, развитые в теории мишеней (Lea, 1955; Timofeeff-Ressovsky, Zimmer, 1947; Hutchinson, Pollard, 1961; Zimmer, 1961). Согласно этой теории, диссипация энергии происходит таким образом, что основная часть непосредственных повреждений концентрируется вблизи места элементарного акта, т.е. в объёме мишени. Диссипация [лат. dissipare - рассеивать] физ. связана с потерей энергии.

Происхождение одной частицы или фотона через этот чувствительный объём, или мишень, должно привести к инактивации клетки.

Таким образом, в настоящее время считают, что в основе радиорезистентности организмов лежат разнообразные внутриклеточные процессы,

участвующие в репарации повреждений ДНК.

Однако, в настоящее время исследованиями радиорезистентности на модели *M. radiodurans*, было выявлено, что особый интерес представляют мутанты, обладающие ещё большей резистентностью к облучению, чем встречающиеся в природе штаммы, из которых они получены. Детальный анализ таких штаммов, позволит ещё глубже понять природу радиорезистентности [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В настоящей статье представлен анализ роли внутриклеточных реакций, простимулированных природным лечебным нафталином, в репарации (частичной) нервных клеток, поврежденных вирусной популяцией, при резидуальных явлениях полиомиелитной инфекции.

Отмечая уникальность данного явления, следует учесть необходимость первичного определения нетоксичной (МНД) дозы нафталина во избежание ряда серьёзных осложнений. Проведен теоретический анализ эффекта малых доз радиации как источника энергии в генезе репарационного процесса в соответствии с оригинальными исследованиями А. Назим, А. Джеймса [1] по влиянию малых доз радиации на клетки микроорганизмов с выявлением ряда фактов деструкции с последующей репарацией повреждённых клеток. Авторы отмечают необходимость дальнейших исследований, которые внесут вклад в ряд дискуссионных ныне вопросов и в понимание фундаментальных механизмов инактивации клеток и репарации повреждённых, индуцируемых излучением. Кроме того, следует отметить, что подобные исследования на клеточном уровне послужат основанием для будущих решений по проблемам, связанным с опас-

ностью радиации для человечества. В этой связи, учитывая факт возможного выделения радона при геологических изысканиях, представляет определённый интерес реакции организма на ионизирующее излучение. Серия исследований влияния сверхнормативных доз радона на детей, проживающих в школе - интернате г. Таштагол Кемеровской области, показала повышенное число клеток с протрузиями, сочетанием микроядер с протрузиями, апоптотными телами, двумя ядрами, вакуолями, пикнотическими ядрами, что указывает на выраженное кластогенное воздействие радиационного фактора. [10,14,15]. Колосковой О.К. [16] были проведены цитогенетические обследования воспитанников дошкольных заведений г. Черновцы, расположенных на различном расстоянии от геотектонических разломов коры, где в почве определяется повышенное содержание дочернего продукта распада радона - свинца 210. Были выявлены достоверно более высокие результаты микроядерного теста клеток буккального эпителия обследованных детей.

Angelieri et al [17] выявили, что рентгеновское излучение, используемое стоматологами, приводит к ряду ядерных аномалий, таких как: кариорексис, пикноз, кариолизис, из чего следует, что рентгеновские лучи обладают цитотоксическим действием.

Актуальность проблемы, подчеркивается еще и тем, что различные источники ионизирующего излучения и расчётные величины доз, которые получают в настоящее время или будут получать в дальнейшем живые организмы, детально рассмотрены Научным Комитетом ООН по действию атомной радиации (UNSCEAR report 1962).

Литература

1. Nasim, A. and James, A.P. 1978. In D.J. Kushner (ed) *Microbial Life In Extreme Environments*. Academic Press, London, pp. 409-440. DOI: 10.1007/978-94-009-8528-5_16
2. Sarto F, Finotto S, Giacomelli L, Mazzotti D, Tomanin R, Levis AG. The micronucleus assay in exfoliated cells of the human buccal mucosa. *Mutagenesis*. 1987 Jan;2(1):11-7. doi: 10.1093/mutage/2.1.11.
3. Строение и функции клетки. Общая биология. Под ред. Ю.И. Полянского. М.: Просвещение. 1983;117-139.
4. Калаев В.Н., Артюхов В.Г., Нечаева М.С. Микроядерный тест буккального эпителия ротовой полости человека: проблемы, достижения, перспективы. *Цитология и генетика*. 2014;48(6):62-80.
5. Маймулов В.Г., Якубова И. Ш., Суворова А.В., и др. Оценка частоты микроядер в эпителиоцитах слизистой оболочки полости рта у школьников в районах с различной интенсивностью загрязнения окружающей среды. Материалы объединённого Пленума Научных советов Минздравсоцразвития РАМН по экологии человека и гигиены окружающей среды и по медико-экологическим проблемам здоровья работающих. М. 2010;108-109.
6. Юрченко В.В., Сычева Л.П., Ревазова Ю.А., и др. Анализ частоты микроядер и ядерных аномалий в эпителиальных клетках слизистой щеки у женщин, контактирующих с диоксинами. *Токсикол. Вести*. 2000;3:2-6.
7. Буторина А.К., Калаев В.Н., Карнова Ч.С. Влияние пола и возраста детей на частоту встречаемости микроядер в буккальном эпителии ротовой полости. *Вести. ВГУ. Сер. Химия. Биология*. 2000;2:143-145.
8. Беляева Н.Н., Мухамбетова Л.Х., Петрова И.В. и др. Медико-биологические критерии оценки влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения. *Гигиена и санитария*. 2003;6:77-79.9. Юрченко В.В., Подольная М.А., Ингель Ф.Н. и др. Микроядерный тест на буккальных эпителиоцитах человека. Полиорганный микроядерный тест в эколого-гигиенических исследованиях. М.: Гениус. 2007;312 с.

10. Мейер А.В., Дружинин В.Г., Ларионов А.В. Генотоксические и цитогенетические эффекты в буккальных эпителиоцитах детей, проживающих в экологически различающихся районах Кузбасса. *Цитология*. 2010;52(4):305-310.
11. Юрченко В.В. Цитогенетические нарушения в эпителии щеки человека при экспозиции генотоксикантами. *Токсикол. Вести*. 2005;6:14-21.
12. Diler SB, Celik A. Cytogenetic biomonitoring of carpet fabric workers using micronucleus frequency, nuclear changes, and the calculation of risk assessment by repair index in exfoliated mucosa cells. *DNA Cell Biol*. 2011 Oct;30(10):821-7. doi: 10.1089/dna.2011.1216.
13. Ramirez A, Saldanha PH. Micronucleus investigation of alcoholic patients with oral carcinomas. *Genet Mol Res*. 2002 Sep 30;1(3):246-60. PMID: 14963832.
14. Мейер А.В., Лунина А.А., Ларионов А.В., и др., Изучение взаимосвязи между частотой микроядер и ядерных протрузий в клетках буккального эпителия человека и полиморфизм генов репарации ДНК на фоне воздействия радона: Структура и функции клеточного ядра: Т. докл. и сообщ. 16-й Всерос. Симп. *Цитология*. 2010;52(8):673-674.
15. Дружинин В.Г., Волков А.Н., Глушков А.Н. и др. Роль полиморфизма генов репарации и биотрансформации ксенобиотиков в определении радиочувствительности генома человека к воздействию сверхнормативных концентраций радона. Материалы объединённого Пленума Научных советов Минздравсоцразвития РФ и РАМН по экологии человека и гигиене окружающей среды и по медико-экологическим проблемам здоровья работающих. М. 2010;63-64.
16. Колоскова О.К. Результаты цитогенетического тестирования дошкольников в связи с загрязнением почвы свинцом. *Клин. эксперим. патология*. 2004;3(4):34-37.
17. Angelieri F, de Cassia Goncalves Moleirinho T, Carlin V, Oshima CT, Ribeiro DA. Biomonitoring of oral epithelial cells in smokers and non-smokers submitted to panoramic X-ray: comparison between buccal mucosa and lateral border of the tongue. *Clin Oral Investig*. 2010 Dec;14(6):669-74. doi: 10.1007/s00784-009-0345-6.

References

1. Nasim, A. and James, A.P. 1978. In D.J. Kushner (ed) *Microbial Life In Extreme Environments*. Academic Press, London, pp. 409-440. DOI: 10.1007/978-94-009-8528-5_16
2. Sarto F, Finotto S, Giacomelli L, Mazzotti D, Tomanin R, Levis AG. The micronucleus assay in exfoliated cells of the human buccal mucosa. *Mutagenesis*. 1987 Jan;2(1):11-7. doi: 10.1093/mutage/2.1.11.
3. [Stroenie i funkcii kletki]. *Obshhaja biologiya*. Eds. Y.I.Poljanskij. M.: Prosveshchenie. 1983;117-139. (In Russian).
4. Kalaev V.N., Artjuhov V.G., Nechaeva M.S. [Mikroyadernyj test bukkalnogo epiteliya rotovoj polosti cheloveka: problemy, dostizheniya, perspektivy]. *Citologiya i genetika*. 2014;48(6):62-80. (In Russian).
5. Majmulov V.G., Jakubova I. Sh., Suvorova A.V. et al. [Ocenka chastoty mikrojader v jepiteliocitah slizistoj obolochki polosti rta u shkol'nikov v rajonah s razlichnoj intensivnost'ju zagrjaznenija okruzhajushhej sredy]. *Materialy obyedinjonnogo Plenuma Nauchnyh sovetov Minzdravsocrazvitiya RAMN po jekologii cheloveka i gigieny okruzhajushhej sredy i po mediko-jekologicheskim problemam zdorovja rabotajushhih*. M. 2010;108-109. (In Russian).
6. Jurchenko V.V., Sycheva L.P., Revazova Y.A. et al. [Analiz chastoty mikrojader i yadernyh anomalij v jepitelialnyh kletkah slizistoj shheki u zhenshin, kontaktirujushhih s dioksinami]. *Toksikol. Vesti*. 2000;3:2-6. (In Russian).
7. Butorina A.K., Kalaev V.N., Karnova Ch.S. [Vlijanie pola i vozrasta detej na chastotu vstrechaemosti mikrojader v bukkalnom jepitelii rotovoj polosti]. *Vesti. VGU. Ser. Himiya. Biologiya*. 2000;2:143-145. (In Russian).
8. Beljaeva N.N., Muhambetova L.H., Petrova I.V. et al. [Mediko-biologicheskie kriterii ocenki vlijaniya zagrjaznenija okruzhajushhej sredy na zdorovye naselenija]. *Gigiena i sanitariya*. 2003;6:77-79. (In Russian).
9. Jurchenko V.V., Podolnaja M.A., Ingel F.N. et al. [Mikroyadernyj test na bukkalnyh epiteliocitah cheloveka. Poliorgannyj mikroyadernyj test v ekologo-gigienicheskikh issledovanijah]. M.: Genius. 2007;312 p. (In Russian).
10. Meyer A.V., Druzhinin V.G., Larionov A.V. Genotoksicheskie i citogeniticheskie efekty v bukkalknyh epiteliocitah detej, prozhivayushhih v ekologicheski razlichayushikhsja rayonakh Kuzbassa]. *Citologiya*. 2010;52(4):305-310. (In Russian).
11. Yurchenko V.V. [Citogeneticheskie narusheniya v epiteli sheki cheloveka pri ekspozicii genotoksikantami]. *Toksikol. Vesti*. 2005;6:14-21. (In Russian).
12. Diler SB, Celik A. Cytogenetic biomonitoring of carpet fabric workers using micronucleus frequency, nuclear changes, and the calculation of risk assessment by repair index in exfoliated mucosa cells. *DNA Cell Biol*. 2011 Oct;30(10):821-7. doi: 10.1089/dna.2011.1216.
13. Ramirez A, Saldanha PH. Micronucleus investigation of alcoholic patients with oral carcinomas. *Genet Mol Res*. 2002 Sep 30;1(3):246-60. PMID: 14963832.
14. Meyer A.V., Lunina A.A., Larinov A.V. et al. [Izuchenie vzaimosvyazi mezhdu chastotoj mikrojader i yadernyh protruzij v kletkakh bukkalnogo epiteliya cheloveka i polimorfizm genov reparacii DNK na fone vozdeystviya radona: Struktura i funkcii kletchnogo yadra]. T. dokl. i soobshh. 16 Vseros. Simp. *Citologiya*. 2010;52(8):673-674. (In Russian).
15. Druzhinin V.G., Volkov A.N., Glushkov A.N. et al. Rol polimorfizma genov reparacii i biotransformacii ksenobi-

otikov v opredelenii radiochuvstvitelnosti genoma cheloveka k vozdeystviyu sverhnormativnykh koncentraciy radona]. Materialy obyedinonnogo Plenuma Nauchnyh sovetov Minzdravsocrazvitiya RF i RAMN po ekologii cheloveka i gigiene okruzhayushhej sredy i po mediko-ekologicheskim problemam zdorovya rabotajushih. M. 2010;63-64. (In Russian).

16. Koloskova O.K. [Rezultaty citogeneticheskogo testirovaniya doskolnikov v svyazi s zagryazneniem pochvy svincom]. Klin. eksperim. patologija. 2004;3(4):34-37. (In Russian).

17. Angelieri F, de Cassia Goncalves Moleirinho T, Carlin V, Oshima CT, Ribeiro DA. Biomonitoring of oral epithelial cells in smokers and non-smokers submitted to panoramic X-ray: comparison between buccal mucosa and lateral border of the tongue. Clin Oral Investig. 2010 Dec;14(6):669-74. doi: 10.1007/s00784-009-0345-6.

Для корреспонденции:

Садыхова Ф.Э.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии и эпидемиологии, Азербайджанский Государственный Институт усовершенствования врачей им.А.Алиева

Муталибова Н.Ф.

Доктор философии, зав. кафедрой микробиологии и эпидемиологии, Азербайджанский Государственный Институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, г.Баку, Азербайджан

Дадашев Э.А.

ассистент кафедры микробиологии и эпидемиологии, Азербайджанский Государственный Институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, г.Баку, Азербайджан

Керимов С.Г.

Ассистент кафедры микробиологии и эпидемиологии, Азербайджанский Государственный Институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, г.Баку, Азербайджан

Зейналов С.Г.

Младший научный сотрудник, лаборатория "Геохимия нефти", Институт геологии и геофизики, Министерство науки и образования, г.Баку, Азербайджан

Салманова С.Э.

Инженер, лаборатория "Геохимия нефти", Институт геологии и геофизики, Министерство науки и образования, г.Баку, Азербайджан

Corresponding author:

Sadykhova F.E.

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Microbiology and Epidemiology, Azerbaijan State Institute for the Improvement of Doctors named after A.Aliyev

Mutalibova N.F.

Doctor of Philosophy, Head of Department of Microbiology and Epidemiology, Azerbaijan State Institute for Postgraduate Medical Education named after A.Aliyev, Baku, Azerbaijan

Dadashev E.A.

Assistant of the Department of Microbiology and Epidemiology, Azerbaijan State Institute for the Improvement of Doctors named after A.Aliyev, Baku, Azerbaijan

Kerimov S.G.

Assistant of the Department of Microbiology and Epidemiology, Azerbaijan State Institute for the Improvement of Doctors named after A.Aliyev, Baku, Azerbaijan

Zeynalov S.G.

Junior Researcher, Laboratory "Geochemistry of Oil", Institute of Geology and Geophysics, Ministry of Science and Education, Baku, Azerbaijan

Salmanova S.E.

Engineer, Laboratory "Geochemistry of Oil", Institute of Geology and Geophysics, Ministry of Science and Education, Baku, Azerbaijan

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

DOI: 10.24412/1815-3917-2022-1-45-52

К 50-ти летию создания современной модели клеточной мембраны

Клеточные мембраны: успехи изучения за 150 лет

М.К.Мамедов¹, С.М.Рубинчик²¹Международная экоэнергетическая академия, г.Баку, Азербайджан;²Королевский колледж, г.Лондон, Великобритания

Резюме: Очерк посвящен описанию важнейших этапов эволюции представлений о клеточных мембранах и компонентах входящих в их состав. Автор детально рассмотрел современную жидкостно-мозаичную модель клеточной мембраны и показал ее значение для понимания различных механизмов, обеспечивающих функционирование клеток.

Ключевые слова: клеточные мембраны, белки, липиды.

Для цитирования: Мамедов М.К., Рубинчик С.М. Клеточные мембраны: успехи изучения за 150 лет. Биомедицина (Баку). 2022;20(1):45-52. DOI: 10.24412/1815-3917-2022-1-45-52

Поступила в редакцию: 17.05.2022. Принята в печать: 03.06.2022.

To the 50th anniversary of the creation of a modern cell membrane model

Cellular membranes: successes in studying for 150 years

Mamedov M.K.¹, Rubinchik S.M.²¹International Ecoenergy Academy, Baku, Azerbaijan;²King's College, London, Great Britain

Abstract: The paper contains description most important stages of evolution of knowledge about cellular membranes and basic substances which included in their content. The author in detailed considers modern fluid mosaic model of cellular membrane and demonstrates its significance for understanding of different mechanisms which ensured cell functions.

Key words: cellular membranes, proteins, lipids.

For citation: Mamedov M.K., Rubinchik S.M. Cellular membranes: successes in studying for 150 years. Biomedicine (Baku). 2022;20(1):45-52. DOI: 10.24412/1815-3917-2022-1-45-52

Received: 17.05.2022. Accepted: 03.06.2022.

Для корреспонденции:**М.К.Мамедов**

Профессор, доктор медицинских наук, отделение биомедицины
Международной экоэнергетической академии, г.Баку, Азербайджан.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9777-1914>

E-mail: m.mamedov@inbox.ru

Corresponding author:**Mamedov M.K.**

Professor, Doctor of Medical Sciences, Department of Biomedicine,
International Ecoenergy Academy, Baku, Azerbaijan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9777-1914>

E-mail: m.mamedov@inbox.ru

Ровно полвека назад, в феврале 1972 г в журнале "Science" в свет вышла статья американских ученых цитолога Сеймура Дж.Сингера (S.Singer) и биохимика Гарта Л.Николсона (G.Nicholson), названная "Жидкостная мозаичная модель структуры клеточной мембраны" [1].

Тот факт, что эта теоретическая модель объективно отражает реальную структуру клеточной мембраны (КМ) получил подтверждение уже в 1975 г, когда появилось сообщение английских ученых биофизика Р.Хендерсона (в 2017 г удостоенного Нобелевской премии по химии) и цитолога Н.Анвина о том, что трехмерная модель КМ хорошо согласуется с изображениями структуры мембран многих клеток, полученными с помощью электронной микроскопии [2]. С тех пор минуло 50 лет, на протяжении которых обоснованность жидкостно-мозаичной модели КМ получила целый ряд прямых и косвенных доказательств, а создатели данной модели заняли свое достойное место в биологии.

Появление модели Сингера-Николсона имело большое научно-практическое значение для дальнейшего развития всех биологических и многих медицинских наук. Разработка концепции этой модели стала заключительным этапом длительной, более, чем 100 летней, эволюции представлений не только о морфологии и архитектонике клеточных мембран, но и об их биохимии, физиологии и их роли в жизнедеятельности клеток. Это обстоятельство побудило нас вспомнить наиболее заметные этапы развития представлений о клеточных мембранах.

Ряд ученых, изучавших характер взаимоотношений клеток и внеклеточного пространства, следует начать с имен Яна Пуркине (он в 1839 г термином "протоплазма" обозначил содержимое клеток, ограниченное от внешней среды некой оболочкой), Хуго фон Моля (в 1851 г он описал плазмолиз, считая, что оболочка клетки функционирует как мембрана) и Карла фон Негели (в 1855 г впервые использовал термин "мембрана").

Вклад в изучение мембран внесли еще несколько ученых. Мориц Траубе и Вильгельм Пфедфер, изучавшие осмос в клетках растений: в 1877 г было высказано предположение, что для обеспечения переноса ионов, наружная оболочка клеток должна быть полупроницаемой.

Известные специалисты в области коллоидной химии В.Нернст, В.Освальд и Я.Вант-Гофф уже к концу XIX в предполагали, что вокруг клеток существует некий "полупроницаемый барьер", сформированный слоем упорядоченных гидрофобных молекул толщиной менее 0,1 мкм. Примерно в то же время А.Квинке, Э.Овертон и Х.Майер, изучавшие поверхностные пленки из разных масел, доказали, что такой "барьер" сформирован из молекул липидов. В 1917 г в США изучавший поверхностные свойства растворов И.Лэнгмюр показал, что монослойные липидные пленки обладают особыми свойствами, включая поверхностное натяжение [3].

И хотя химическая природа КМ была раскрыта, вопросы об особенностях ее структуры все еще оставались без ответа.

В 1924 г Х.Фрике, измеряя электроемкость растворов эритроцитов, установил, что толщина



Сеймур Джонатан Сингер
(1924-2017)



Гарт Л. Николсон
(р.1943)

КМ составляет около 3 нм. И хотя результат отражал истину, он ошибочно полагал, что КМ представляет собой единый молекулярный слой [4].

В 1925 г французские химики Эверт Гorter и Франсуа Грендель пришли к выводу о том, что основу КМ составляет двойной слой жировых молекул. С помощью "осмотического удара" они получили "тени" эритроцитов - их пустые оболочки (т.е., мембраны).

Определив общую площадь их поверхности, с помощью ацетона выделили из них липиды и, используя концепцию Лэнгмюра, распределили их в виде монослоя - этого количества липидов хватило на сплошной двойной слой жировых молекул. Хотя эксперимент не был безупречен, но он привел ученых к правильному выводу о том, что КМ состоит из двух слоев молекул жиров [5].

Была разработана технология получения искусственных билипидных пленок, экспериментальное изучение которых показало, что они обладают более высоким поверхностным натяжением, нежели клеточные мембраны. Последнее связывали с вероятным присутствием в них белков, снижающих поверхностное натяжение.

С учетом этого мнения и других моментов и на основе концепции Гортера и Гренделя о двухслойной мембране в 1935 г английские цитолог Джеймс Даниэлли и физиолог Хью Даусон разработали свою модель КМ, построенную по типу "сэндвича". Авторы считали, что двухслойная липидная мембрана, с обеих сторон покрыта сплошным слоем глобулярных белков, не формирующих особой структуры [6].

Модель биомембраны Даниэлли-Даусона получила широкое распространение и на протяжении почти 40 лет описывалась во всех учебниках. Длительное доминирование этой модели было обусловлено тем, что появившиеся в течение следующей четверти века новые методы исследования указывали на обоснованность этой теории.

Первым таким методом стала электронная микроскопия, благодаря которой к середине 40-х гг XX в были получены ультрамикротофотографии внутриклеточных мембранных структур и, в частности, эндоплазматической сети и наружной клеточной мембраны (за эти исследования позже Альберт Клод получил Нобелевскую премию) [3].

Уже в 50-е гг XX в были получены электронные микрофотографии срезов клеток, окрашенных солями тяжелых металлов. На этих фото КМ выявлялись 2 темные полосы, разделенные светлой полосой - Фритьоф Шестранд и его коллеги ошибочно интерпретировали их как единый комплекс из

слоев липидных и белковых молекул, что подтверждало двухслойную природу КМ. Именно Ф.Шестранд полагал, что разные КМ имеют особенности строения - он использовал термин "цитомембраны" и выделил три их типа: альфа-, бета- и гамма [7].

Позже интерпретацию фотографий мембран привел Дж. Дэвид Робертсон: два электронно-плотных слоя это молекулы белков и "головки" липидных молекул и один электронно-прозрачный слой между ними это "хвосты" противлежащих липидных молекул. В 1960 г Робертсон сформулировал теорию "унитарной (единичной) биологической мембраны", в которой постулировался общий принцип строения всех КМ, характерных для всех клеток и даже клеточных органелл.

Однако модель Даниэлли-Даусона не отражала реальную структуру мембраны, а ее барьерные функции связывала лишь с электростатическим отталкиванием субстратов от белкового слоя.

Еще в 1902 г Ю.Бернштейн показал, что между протоплазмой живой клетки и наружным раствором имеется разность биоэлектрических потенциалов, причем протоплазма клетки заряжена отрицательно по отношению к внешней стороне клеточной оболочки. Однако это не позволяло понять причины того, почему КМ легко пропускает через себя молекулы воды и катионы металлов и практически не проницаема для крупных органических анионов.

Надо сказать, что невозможность удовлетворительно объяснить избирательную проницаемость цитомембран по отношению к разным веществам (проницаемость для растворителя и непроницаемость для молекул растворенных веществ) было слабым "местом" не только модели Даниэлли-Даусона, но и ранних моделей липидных мембран.

Для объяснения этой особенности А.Натансон еще в 1904 г разработал концепцию "мозаичности" КМ - он полагал, что эти мембраны анизотропны и представляют собой "мозаику", сформированную из перемежающихся гидрофобных участков (состоящих из липидов) и гидрофильных участков (построенных из полупроницаемого геля). Это была первая концепция о неоднородности структуры КМ - позднее ее признали обоснованной [8].

Разные исследователи предпринимали попытки совершенствования модели Даниэлли-Даусона путем "включения" в нее дополнений. Так, появилось положение о существовании специальных пор (каналов), обеспечивающих дополнительное прохождение через КМ небольших молекул и предположения о том, что проницаемость этих пор

изменяется при адсорбции разных ионов и т.д. Однако, эти попытки не привели к существенному изменению концепции в целом - по мере развития науки и накопления новой информации о свойствах КМ уже к началу 60-х гг XX в стало ясным, что "сэндвич"-модель не позволяет приемлемо объяснить многие известные свойства мембран, поскольку не отражает их реальную структуру [9]. Среди нескольких аргументов против этой модели важнейшими были лишь три.

Во-первых, входящие в состав КМ белки, с трудом отделялись от липидов, что не подтверждало их слабую электростатическую связь с липидами, а указывало на их более прочное соединение. Появились данные о том, что кулоновскими силами с поверхностью липидного бислоя была связана лишь небольшая часть белков, а большинство белков "погружено" в толщу липидного слоя и тесно и прочно связана с липидными молекулами.

Во-вторых, модель оказалась "не оправдана" в термодинамическом отношении, так как для поддержания такой структуры КМ и транспортировки через нее растворимых веществ пришлось бы затрачивать слишком много энергии. Между тем, еще в 1935 г К.Ломанн открыл АТФ и было известно, что для трансмембранного переноса ионов может использоваться ее энергия. Более того, к концу 50-х гг существование активного транспорта ионов и молекул было доказано, как минимум, в отношении неорганических солей - в 1957 г Йен Скоу в 1957 г открыл Na⁺/K⁺-АТФазу (в 1997 г получил Нобелевскую премию по химии). Однако, такое объяснение механизмов энергозависимого селективного транспорта ионов и молекул не находило места в рамках концепции "сэндвич"-модели КМ.

В-третьих, оставались неясными механизмы реализации способности КМ обеспечивать осмос и диффузию и, в том числе, избирательную проницаемость по отношению к разным катионам и анионам. Попытки трактовать их с позиций теории Ходжкина-Каца-Хаксли, разработанной в 1948 г, для понимания работы стационарного метаболически управляемого мембранного (натриево-калиевого) насоса успехом не увенчались из-за ее несоответствия с "сэндвич"-моделью КМ.

Эти и ряд других аргументов требовали кардинального пересмотра всей "бутербродной" концепции КМ. В начале 60-х гг XX в Д.И. Мюллер и Х.И.Рудин разработали метод получения больших двухслойных мембран.

Изучая такие мембраны и сравнивая их с КМ Д.Фрай и М.Эдидин в 1970 г установили, что липидный бислой обладает интересными свойствами и, в том числе: "1) латеральной текучестью" бел-

ковых молекул (перемещаясь в плоскости бислоя, они будто "как айсберги плывут в океане" и меняют свое расположение на поверхности бислоя), приводящей к формированию изменяющейся "мозаичности" расположения в биослое конгломератов белковых молекул; 2) высоким электрическим сопротивлением, способным быстро изменяться при изменении некоторых условий и 3) способностью быстро восстанавливать целостность липидного бислоя после прокола мембраны или ее повреждения [10].

Итогом стремления ученых объяснить эти явления и стало появление модели КМ, обладающей "жидкостной мозаичностью", согласно которой мембранные белки не образуют сплошного гомогенного слоя на поверхности клетки, а конгломераты молекул или даже отдельные молекулы, прочно встроены в толщу липидного бислоя.

Итак, полвека назад на смену модели Даниэли-Даусона пришла модель Сингера-Никольсона, согласно которой основу отделяющей внутреннюю часть клеток от внешней, КМ составляет двойной слой определенным образом ориентированных в пространстве и уложенных в единую плоскость молекул липидов.

В состав биомембран могут входить липиды 3 классов: фосфолипиды, гликолипиды и холестерол. Холестерол придает мембране жесткость, снижая ее гибкость (мембраны с малым содержанием холестерина более гибкие). Холестерол препятствует перемещению полярных молекул из клетки и в клетку. При этом, клеточные мембраны часто асимметричны их слои могут отличаться по составу липидов.

В толщу двойного слоя липидных молекул "встроены" молекулы белков или их агрегаты, способные выполнять определенные функции.

При этом, белки либо "пронизывают" бислой липидов насквозь, либо "погружены" в него частично. На трехмерной модели эти белки визуализируются как свободно "плавающие" внутри полостью "жидкого" двойного слоя липидов.

Выделяют 3 типа мембранных белков, выполняющих разные функции: интегральные (пронизывающие мембрану насквозь), полуинтегральные (погруженные одним концом во внешний или внутренний слои липидов) и периферические (расположенные на внешней или прилегающие к внутренней сторонам мембраны, связанные с полярными концами молекул липидов электростатическими связями и никогда не образуют сплошного слоя.

Некоторые белки являются точками контакта КМ с цитоскелетом внутри клетки или с клеточной стенкой (в клетках растений) или гликокаликсом (в

клетках животных) снаружи. Некоторые из интегральных белков выполняют функцию ионных каналов, различных транспортеров (могут действовать как "насосы" для переноса ионов) и различных рецепторов.

Новая модель биомембраны, которая впервые смогла объединить в единую систему: 1) текучесть и мозаичность молекулярной основы; и 2) множественность способов транспорта через биомембраны молекул и ионов (функционирование мембранных каналов и ионно-молекулярных насосов и других "переносчиков" параллельно с механизмами, обеспечивающими диффузию и осмос). Эта модель позволила понять и объяснить многие ранее не понятные свойства мембраны и ответить на вопросы, которые оставались без ответа.

За минувшие годы структура биомембраны детально изучена и сегодня известна в мельчайших подробностях, включая трехмерные модели многих из сотен различных белков связанных с липидами.

С учетом этих обстоятельств, ниже мы попытаемся представить общую картину того, как эта модель трактуется с позиций современной науки.

Итак, КМ представляет собой стабильную и довольно прочную и, одновременно, эластичную строго упорядоченную супрамолекулярную структуру, состоящую из белков и липидов.

В структурном отношении КМ состоит из двойного слоя (бислоя) молекул класса липидов, большинство из которых представляет собой фосфолипиды. Каждая молекула имеет гидрофильную "головку" и гидрофобный "хвост". При образовании мембран гидрофобные участки молекул оказываются обращены внутрь бислоя, а гидрофильные наружу.

КМ во всех клетках (как в прокариотных, так и эукариотных) построены по одному типу. Однако, вопреки теории Д.Робертиса об "унитарной" мембране (1960) у разных клеток строение КМ может иметь некоторые отличия (последние могут отмечаться даже в клетках одного биологического вида). В этом отношении прав оказался Ф.Шестран, выделявший несколько типов биомембран.

КМ во всех клетках выполняют сходные биологические функции (это позволяет обобщенно называть их "биологическими мембранами"). Биомембраны выполняют ряд структурных функций: 1) окружают клетки снаружи и отделяют их содержимое от внешней среды и других клеток; 2) отделяют содержимое цитоплазмы клеток от содержимого его ядра и 3) формирует сложные структуры, которые разделяют клетку на специализированные относительно замкнутые отсеки (компарменты),

содержимое которых практически не смешивается между собой;

Кроме того, биомембраны образует стенки некоторых органелл (митохондрий, лизосом, аппарата Гольджи). Мембраны органелл - это замкнутые одиночные или связанные друг с другом участки, отделяющие содержимое органелл от гилоплазмы. При этом мембраны разных органелл отличается по составу как липидов, так и белков.

В функциональном отношении КМ: 1) обеспечивают целостность клеток, их внутренних структур, ядра и органелл и относительно постоянство химического состава их содержимого; 2) регулируют и упорядочивают обмен химическими веществами и воды между клеткой и средой, а также между цитоплазмой и ядром, между органеллами и цитоплазмой, а также между разными компартментами.

Конкретизируя роль биомембран в отношении обеспечения этих функций, можно отметить, что важнейшей из этих функций надо признать транспортную функцию, поскольку через биомембраны происходит перенос (транспорт) веществ в клетку и из клетки.

Важнейшей особенностью трансмембранного перемещения веществ между клеткой и внеклеточным пространством является то, что КМ обладают избирательной проницаемостью: они пропускают через себя одни вещества и не пропускают другие, причем сами мембраны способны, в известной мере, активно регулировать свою проницаемость.

Различают три типа процессов переноса веществ через биомембраны: 1) пассивный перенос веществ, не требующий специальных энергозатрат; 2) активный перенос веществ, осуществляемый за счет каких-то источников энергии и 3) эндо- и экзоцитоз.

При пассивном транспорте вещества пересекают липидный слой в полном соответствии с законом диффузии (перенос веществ из области его высокой концентрации в область низкой, то есть против градиента концентрации). Именно такой транспорт веществ лежит в основе диффузии и осмоса. В этих случаях вещества переносятся с помощью каналов в интегральных белках (существуют специальные каналы для катионов калия, натрия и анионов хлора).

При активном транспорте происходит перенос веществ из области его низкой концентрации в область высокой, т.е. по градиенту концентрации. На эти процессы затрачивается энергия, выделяемая при распаде макроэргических соединений типа АТФ. Типичным примером такого транспорта является работа уже упоминавшегося выше "натрий-

калиевого насоса", обеспечивающего активный транспорт катионов (калия внутрь клеток и натрия - из клеток наружу) и происходящего при участии локализованного в белках мембраны фермента АТФ-азы, расщепляющего АТФ.

Разновидностью активного транспорта является перенос веществ, неспособных (из-за гидрофильных свойств или больших размеров) пересечь гидрофобный фосфолипидный слой - такие вещества доставляются через специальные каналы или с помощью специализированных вспомогательных молекул-трансммиттеров.

Крупные частицы неспособные пересечь мембрану могут проникнуть сквозь нее посредством специальные белки-переносчики и белков-каналов. Альтернативой могут быть процессы экзо - и эндоцитоза, при которых биомембрана прогибается в ту или иную сторону и, в итоге, формирует образованную биомембраной вакуолю, в которой оказывается переносимая частица.

Помимо транспортной функции, биомембраны выполняют и целый ряд других функций, среди которых мы отметим лишь рецепторную, электроиндукторную и маркировочную функции.

Рецепторная функция состоит в том, что некоторые мембранные белки могут выполнять функцию по восприятию тех или иных сигналов, поступающих извне. В частности, они могут рецепторами гормонов, цитокинов или нейромедиаторов.

КМ принимают непосредственное участие в генерации и проведении электрических биопотенциалов. В частности, уже отмечалось, что мембраны обеспечивают поддержание в клетках постоянной концентрации разных ионов (концентрация K^+ внутри клетки выше, чем снаружи, а концентрация Na^+ ниже, что обеспечивает поддержание разности потенциалов на мембране и генерацию нервных импульсов.

Среди мембранных белков есть молекулы, обладающие антигенными свойствами - они составляют своеобразные "маркеры", позволяющие иммунной системе опознавать эти клетки. Более того, благодаря бесчисленному множеству конфигураций этих мембранных молекул, одни клетки могут отличаться от других клеток и, например, действовать согласованно с ними, например, при формировании органов и тканей.

Рассмотрев самые существенные моменты, отражающие специфику жидкостно-мозаичной модели КМ, следует признать и то, что за минувшие годы по мере углубленного изучения этой модели КМ выявились ее некоторые упрощения ис-

ходной модели и даже недоработки, которые по мере выявления ставили перед исследователями все новые вопросы [11].

Начиная с 90-х гг прошлого века стало формироваться представление о том, что липиды, находящиеся в составе КМ имеют несравненно большее значение, нежели это представлялось прежде. Уже сегодня ясно, что липидный компонент КМ это не просто пассивный носитель белков, но и равноправный участник большинства биохимических процессов. За последние два десятилетия пополнились представления и о структурной организации липидного слоя КМ.

Хотя значительную часть функций биообеспечения выполняют многочисленные белки, в жизнедеятельности клеток столь же важную роль играет и липидный компонент, который вопреки первоначальным представлениям, имеет сложную организацию и состав.

Установлено, что в пределах бислоя липидных молекул существуют и находятся в постоянном движении в латеральной плоскости особые структуры - "мембранные рафты" (от англ. raft - плот), в которых липиды упакованы гораздо более плотно и структурировано, нежели в окружающих их "жидких" участках КМ.

Рафты - это мелкие (размером от 10 до 200 нм) гетерогенные и не смешивающиеся между собой кластеры (домены), обогащенные холестерином и сфинголипидами, участвующие в клеточной компартментализации. Рафты могут стабилизироваться за счет белок-белковых и белок-липидных взаимодействий, формируя более крупные "рафтовые платформы". Последние являют собой динамические структуры, которые постоянно обмениваются молекулами липидов и белков с остальной частью КМ. Такая организация косвенно указывает на то, что липидный состав КМ тщательно оптимизирован эволюцией и обеспечивает необходимые условия для корректной и эффективной работы мембранных белков.

Липидные структуры КМ отличаются способностью к самоорганизации, которая используется клетками. При этом КМ разных организмов могут отличаться между собой не только по составу белков, но и в отношении состава липидной составляющей. Последний формирует особый "липидный портрет" той или иной КМ, который, наряду с белками, во многом предопределяет функции этих мембран.

Известно, что КМ бактерий и эукариот отличаются по составу как белков, так и липидов. Это находит выражение в индивидуальной картине распределения электрических зарядов на по-

верхности КМ и составляет их кардинальное свойство, используя которое система врожденного иммунитета эукариотов способна распознавать эти клетки. Так, Toll-подобные рецепторы распознают бактериальные патогены благодаря компонентам их клеточной стенки (липополисахаридам), а анти-микробные белки этих клеток селективно разрушают КМ бактерий.

КМ, как универсальные биологические объекты, отделяющие "внутренний мир" клетки от остального пространства, являются неотъемлемыми атрибутами жизни, как таковой. Именно КМ обеспечивает взаимодействие клеток с внешней сре-

дой, избирательно пропуская в них извне многие вещества, а также является средой протекания многих биохимических процессов [12].

Созданная полвека назад модель КМ прошла немалые испытания и, несмотря на отдельные недостатки все еще признается наиболее объективной и точной. Разумеется, что по мере развития науки эта модель будет дополняться, изменяться и, возможно, переосмысливаться. Вместе с тем, можно не сомневаться в том, что она и в будущем окажется полезной при решении новых задач, постоянное появление которых является неизбежным спутником любого научного поиска.

Литература

1. Singer SJ, Nicolson GL. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science*. 1972 Feb 18;175(4023):720-31. doi: 10.1126/science.175.4023.720.
2. Henderson R, Unwin PN. Three-dimensional model of purple membrane obtained by electron microscopy. *Nature*. 1975 Sep 4;257(5521):28-32. doi: 10.1038/257028a0.
3. Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. *Molecular biology of the cell*. Y: Garland Science. 2015;1464 p. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>
4. Фрике Х. Электрическая емкость суспензий с особым упором на кровь. *Ж. общей физиологии*. 1925;9:137-152.
5. Gorter E., Grendel F. On bimolecular layers of lipoids on chromocytes of the blood. *J Exp Med*. 1925 Mar 31;41(4):439-43. doi: 10.1084/jem.41.4.439.
6. Danielli J., Davson H. A contribution to the theory of permeability of thin film.// *J. Cellular and Comparative Physiology*. 1935;5:495-508. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.1030050409>
7. Геннис Р. Биомембраны. Молекулярная структура и функции. М.: Мир. 1997;241 p.
8. Залкинд С.Я. Цитология. История биологии: с начала XX в до наших дней. Под ред. Л.Я.Бляхера. М.: 1975;249-271.
9. Gotoh M, Sugawara A, Akiyoshi K, Matsumoto I, Ourisson G, Nakatani Y. Possible molecular evolution of biomembranes: from single-chain to double-chain lipids. *Chem Biodivers*. 2007 May;4(5):837-48. doi: 10.1002/cbdv.200790071.
10. Биология клетки. Под ред. А.Ф.Никитина. СПб.: СпецЛит. 2015;166 с.
11. Ammendolia DA, Bement WM, Brumell JH. Plasma membrane integrity: implications for health and disease. *BMC Biol*. 2021 Apr 13;19(1):71. doi: 10.1186/s12915-021-00972-y.
12. Чугунов А.О., Полянский А.А., Ефремов Р.Г. Липидный фундамент жизни. *Природа*. 2012;3:3-12.

References

1. Singer SJ, Nicolson GL. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science*. 1972 Feb 18;175(4023):720-31. doi: 10.1126/science.175.4023.720.
2. Henderson R, Unwin PN. Three-dimensional model of purple membrane obtained by electron microscopy. *Nature*. 1975 Sep 4;257(5521):28-32. doi: 10.1038/257028a0.
3. Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. *Molecular biology of the cell*. Y: Garland Science. 2015;1464 p. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>
4. Frike H. [Elektricheskaja emkost suspenzij s osobym uporom na krov]. *Zh. obshhej fiziologii*. 1925;9:137-152. (In Russian).
5. Gorter E., Grendel F. On bimolecular layers of lipoids on chromocytes of the blood. *J Exp Med*. 1925 Mar 31;41(4):439-43. doi: 10.1084/jem.41.4.439.
6. Danielli J., Davson H. A contribution to the theory of permeability of thin film.// *J. Cellular and Comparative Physiology*. 1935;5:495-508. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.1030050409>
7. Gennis R. [Biomembrany. Molekularnaja struktura i funkcii]. M.: Mir. 1997;241 p. (In Russian).
8. Zalkind S.Y. [Citologija. Istorija biologii: s nachala XX v do nashikh dnei]. Eds. L.Y.Blyahera. M.: 1975;249-271. (In Russian).
9. Gotoh M, Sugawara A, Akiyoshi K, Matsumoto I, Ourisson G, Nakatani Y. Possible molecular evolution of biomembranes: from single-chain to double-chain lipids. *Chem Biodivers*. 2007 May;4(5):837-48. doi: 10.1002/cbdv.200790071.

10. [Biologija kletki]. Eds. A.F.Hikitin. SPb.: SpecLit. 2015;166 p. (In Russian).
11. Ammendolia DA, Bement WM, Brumell JH. Plasma membrane integrity: implications for health and disease. BMC Biol. 2021 Apr 13;19(1):71. doi: 10.1186/s12915-021-00972-y.
12. Chugunov A.O., Poljanskij A.A., Efremov R.G. [Lipidnyj fundament zhizni]. Priroda. 2012;3:3-12. (In Russian).

Информация о соавторах:

С.М.Рубинчик

Доктор философии, зав. лабораторией, Королевский колледж,
г.Лондон, Великобритания.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2679-4828>

Information about co-authors:

Rubinchik S.M.

PhD, Laboratory Manager, King's College, London, Great Britain.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2679-4828>

ХРОНИКА

К 75-ти летнему юбилею профессора Г.Ш.Гараева

В этом году исполнилось 75 лет со дня рождения профессора Галиба Шолон оглы Гараева, известного ученого, доктора медицинских наук, Заслуженного деятеля науки, академика Международной Экзоэнергетической академии (МЭА).

В 1966 г он поступил и в 1972 г с отличием закончил Азербайджанский медицинский институт им. Н.Нариманова (АМИ) и был направлен Ученым советом АМИ на работу в Центральную научно-исследовательскую лабораторию (ЦНИЛ). В 1979 г защитил кандидатскую диссертацию по специальности "хирургия".

В 1982 г он был назначен директором ЦНИЛ АМИ, которая благодаря его усилиям была преобразована в Центральный научно-исследовательский центр (ЦНИЦ) АМИ, который вскоре выдвинулся в ряд ведущих научных учреждений бывшего СССР в области экспериментальной медицины. В 1988 г он защитил докторскую диссертацию, а в 1990 г ВАК СССР удостоил его ученого звания профессора.

Г.Ш.Гараев крупный азербайджанский ученый, автор свыше 400 научных публикаций, 2 монографий, учебного пособия. Им было подготовлено 62 докторов и кандидатов наук. За успехи в научной работе в 2000 г он был удостоен почетного звания "Заслуженный деятель науки". В 2014 г. он был избран академиком Российской Академии медико-технических наук, а в 2021 г академиком Европейской Академии естественных наук. В том же году он был награжден орденом "Гиппократ" и был удостоен "Золотой звезды" Турецкой международной академии.

Научная деятельность профессора Г.Ш.Гараева многогранна. С 1995 г он является главным редактором научно-практического журнала "Здоровье", издаваемого в г.Баку. С 2013 г он является председателем экспертного совета по медицинским наукам ВАК при Президенте Азербайджанской Республики.

Редакционная коллегия нашего журнала поздравляет профессора Г.Ш.Гараева с юбилеем и желает ему здоровья и дальнейших успехов в его благородной деятельности.

Редакционная коллегия

К 70-ти летнему юбилею профессора Б.Б.Атшабара

В этом году исполняется 70 лет со дня рождения профессора Бакыта Бахияулы Атшабара, известного ученого, доктора медицинских наук, академика Международной Экзоэнергетической академии (МЭА) и члена редакционного совета журнала "Биомедицина".

В 1975 г он окончил Алматинский медицинский институт, работал врачом в Уральской противочумной станции, а затем в Среднеазиатском научно-исследовательском противочумном институте Минздрава СССР. Здесь он прошел путь от младшего научного сотрудника до директора. Будучи на последней позиции он сумел решить многие организационные вопросы и реорганизовать институт в Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им.М.Айкимбаева.

Вел работу по профилактике чумы и других особо опасных инфекций. Был экспертом Всемирной организации здравоохранения по проблеме биобезопасности, директором сотрудничающего с ВОЗ центра по чуме и президентом Ассоциации биобезопасности Центральной Азии и Кавказа. Был председателем редакционного совета научного журнала "Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане".

Занимался генетикой бактерий. Он автор 2 монографий и более двухсот публикаций, 5 патентов и ряда инструктивно-методических документов. Руководитель докторских и ряда кандидатских диссертаций. Крупный ученый и признанный эксперт в области как генетики и экологии бактерий, так и эпизоотологии и эпидемиологии особо опасных зоонозных инфекций.

Редакционная коллегия нашего журнала поздравляет профессора Б.Б.Атшабара с юбилеем и желает ему здоровья и дальнейших успехов в его благородной деятельности.

Редакционная коллегия

К 70-ти летнему юбилею профессора А.А.Керимова

В этом году исполняется 70 лет со дня рождения профессора Азера Алиджаббар оглы Керимова, известного ученого, доктора медицинских наук, академика МЭА и члена редакционного совета журнала "Биомедицина".

В 1975 г он окончил Азербайджанский медицинский институт им. Н.Нариманова (АМИ) и работал терапевтом в учреждениях МВД и Минздрава Азербайджана. В 1979-1981 гг прошел клиническую ординатуру в НИИ гематологии и переливания крови (НИИ ГиПК) в г.Баку и далее работал в этом институте, где с 1988 г был заместителем директора по научной работе, а с 1993 г по 2003 г - директором института (в 1998 г переименован в НИИ гематологии и трансфузиологии - НИИ ГиТ). В 1993 г защитил докторскую диссертацию.

В период 2005-2009 гг был главным врачом Клинического медицинского центра, а с 2009 г по 2013 г - директором Республиканского центра талассемии. С 2013 г является заместителем директора по научной работе НИИ ГиТ. За годы работы в НИИ ГиТ он внес заметный личный вклад в развитии как НИИ ГиТ, так и всей службы переливания крови в Азербайджане. Он являлся соавтором ряда законов о донорстве и соавтором Государственной программы по развитию донорства и службы крови.

Он автор около 300 научных работ, в том числе, 5 монографий и нескольких патентов. Им подготовлено 11 кандидатов и доктор наук. Он является членом ряда научных советов и редакционных коллегий нескольких научных журналов, издаваемых не только в Азербайджане. Он признается ведущим ученым и крупным экспертом в области клинической гематологии, внутренних болезней и клинической иммунологии.

Редакционная коллегия нашего журнала поздравляет профессора А.А.Керимова с юбилеем и желает ему здоровья и дальнейших успехов в его благородной деятельности.

Редакционная коллегия

К 70-ти летнему юбилею профессора С.К.Мусаева

В этом году исполняется 70 лет со дня рождения профессора Сахиба Кязым оглы Мусаева, известного ученого, доктора медицинских наук, Заслуженного деятеля науки, академика МЭА.

В 1975 г он окончил АМИ и до 1981 г работал кардиологом на Станции скорой медицинской помощи в г.Баку. В период 1981-1984 гг был аспирантом НИИ ревматологии АМН СССР в г.Москве. До 1987 г работал ассистентом кафедры внутренних болезней АМИ, а до 1991 г был докторантом в НИИ ревматологии. С 1992 г профессор кафедры внутренних болезней Азербайджанского медицинского университета.

С 1995 по 1999 г был Ученым секретарем Экспертного совета по медицине Высшей аттестационной комиссии при Президенте Азербайджана. С 1999 г по 2011 г возглавлял Ученый медицинский совет Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики.

Является автором ряда учебных и методических пособий, более сотни опубликованных работ. Подготовил 6 кандидатов наук. Является членом Международной Академии наук.

Редакционная коллегия нашего журнала поздравляет профессора С.К.Мусаева с юбилеем и желает ему здоровья и дальнейших успехов в его благородной деятельности.

Редакционная коллегия

К 70-ти летнему юбилею профессора Д.А.Зарединова

В этом году исполняется 70 лет со дня рождения профессора Дамира Арифовича Зарединова, известного ученого, доктора медицинских наук, член-корреспондента Международной Экоэнергетической академии (МЭА) и члена редакционного совета нашего журнала.

В 1974 г он окончил Ташкентский медицинский институт и до 2004 г работал в этом же институте на кафедре "Радиационная гигиена", где прошел путь от ассистента до профессора. С 2004 г он возглавляет кафедру "Гигиена" в Ташкентском институте усовершенствования врачей.

С 1997 г является Главным радиологом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Автор более 250 опубликованных научных работ, член 2 диссертационных советов.

Участник ряда Международных научных проектов: ВОЗ, ОБСЕ и др. С 2000 г - эксперт МАГАТЭ. Член редакционных советов научных журналов, издаваемых в Узбекистане и России. С 2000 г член-корреспондент Российской академии медико-технических наук.

Редакционная коллегия нашего журнала поздравляет профессора Д.А.Зарединова с юбилеем и желает ему здоровья и дальнейших успехов в его благородной деятельности.

Редакционная коллегия