ISSN 1815-3917

БИОМЕДИЦИНА

Ежеквартальный научный журнал

Издается:
отделением биомедиины 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: AB 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

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)
Малинникова Е. Ю. (Москва, Российская Федерация)
Михайлов М. И. (Москва, Российская Федерация)
Мусабаев Э. И. (Ташкент, Узбекистан)
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)

Том 17•№3•2019

ISSN 1815-3917

BIOMEDICINE

Quarterly 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

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, Belorus)
Azer A. Kerimov (Baku, Azerbaijan)
Roland Krebs (Basel, Switzerland)
Elena Y. Malinnikova (Moscow, Russian Federation)
Mikhail M. Mikhailov (Moscow, Russian Federation)
Erkin I. Musabayev (Tashkent, Uzbekistan)
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)
Rafig E. Chobanov (Baku, Azerbaijan)

Vol.17•№3•2019

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и проблемные статьи

Мамедов М.К., Михайлов М.И.
Основные направления и этапы изучения вируса гепатита С и вызываемой им инфекции и важнейшие достижения в борьбе с вирусным гепатитом С.....4

Оригинальные статьи

Гусейнова С.Я.
Окислительный метаболизм селенита натрия в изолированных эритроцитах человека in vitro.....18

Бунятов М.О., Мирзоев О.А., Микаилов У.С., Ханмамедова А.А., Мевлиев А.Б.
Особенности течения раннего периода синдрома длительного раздавливания в зависимости от введения антиоксидантов до или в начале рециркуляции.....24

Бабаев Э.С., Садыхова Ф.Э., Пиркулиев М.Ш., Байрамова Ш.Ш., Муталибова Н.Ф., Насирова Ф.Д., Байрамова Э.Г.
Рентгеновское и ультрафиолетовое излучения и их воздействие на бактериальные микроорганизмы в "биопленке".....27

История биомедицины

Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Исмаилова Р.И.
К 90-летию противочумной службы Азербайджана.....33

Хроника

К юбилею профессора Фарханды Садыховой 38

CONTENTS

Reviews and problematic articles

Mamedov M.K., Mikhilov M.I.
Main directions and stages of investigation of hepatitis C virus and its infection and most important achievements in the struggle with viral hepatitis C.....4

Original articles

Huseynova S.Y.
Oxidative metabolism of sodium selenite in isolated human red blood cells in vitro.....18

Bunyatov M.O., Mirzoyev O.A., Mikayilov U.S., Khanmammadova A.A., Mevliyev A.B.
Features of the course of the early period of the crush syndrome, depending on the administration of antioxidants before or at the beginning of recycling.....24

Babayev E.S., Sadihova F.E., Pirguliyev M.Sh., Bayramova Sh.Sh., Mutalibova N.F., Nasirova F.J., Bayramova E.G.
X-ray and ultraviolet radiation and their effects on bacterial microorganisms in the "biofilm".....27

History of biomedicine

Mamedov M.K., Dadasheva A.E., Ismailova R.I.
Concerning 90 years annivesary of antiplague service of Azerbaijan.....33

Chronicle

To the anniversary of Professor Farkhanda Sadikhova.....38

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10017

Основные направления и этапы изучения вируса гепатита С и вызываемой им инфекции и важнейшие достижения в борьбе с вирусным гепатитом С

М.К.Мамедов[1], М.И.Михайлов[2]

[1]Национальный центр онкологии, г.Баку, Азербайджан;
[2]НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, г.Москва, Российская Федерация

Резюме: Обзор составлен в связи с 30-ти летием со времени идентификации вируса гепатита С (ВГС) и включает важнейшую информацию, демонстрирующую особенности открытия и дальнейшего изучения ВГС и вызываемой им инфекции. Авторы кратко охарактеризовали основные направления изучения этой инфекции и представили важнейшие успехи в борьбе с этой инфекцией.

Ключевые слова: вирус гепатита С, история изучения вируса гепатита С.

Для цитирования: Мамедов М.К., Михайлов М.И. Основные направления и этапы изучения вируса гепатита С и вызываемой им инфекции и важнейшие достижения в борьбе с вирусным гепатитом С. Биомедицина (Баку). 2019;17(3):4-17. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10017

Поступила в редакцию: 13.06.2019. Принята в печать: 15.08.2019.

Main directions and stages of investigation of hepatitis C virus and its infection and most important achievements in the struggle with viral hepatitis C

Mamedov M.K.[1], Mikhilov M.I.[2]

[1]National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan;
[2]I.I.Mechnikov's Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russian Federation

Abstract: The review is composed in connection of 30 years anniversary of hepatitis C virus (HCV) identification and includes main information demonstrated specificity of HCV discovery and further investigation of the virus and its infection. The authors briefly characterized the basic directions of the infection investigation and presented most important achievements in the struggle with this infection.

Key words: hepatitis C virus, hepatitis C virus investigation history.

For citation: Mamedov M.K., Mikhilov M.I. Main directions and stages of investigation of hepatitis C virus and its infection and most important achievements in the struggle with viral hepatitis C. Biomedicine (Baku). 2019;17(3):4-17. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10017

Received: 13.06.2019. Accepted: 15.08.2019.

Для корреспонденции:
М.К.Мамедов
Профессор, доктор медицинских наук, заместитель генерального директора, Национальный центр онкологии, 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, Deputy Director, National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9777-1914
E-mail: m.mamedov@inbox.ru

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10017

Прошло 30 лет со времени идентификации и признания самостоятельным биологическим видом патогенного для человека вируса, который с того момента стал именоваться вирусом гепатита С (ВГС). Более того, прошло столько же лет с момента признания ВГС возбудителем инфекции, лежащей в основе заболевания человека, первоначально обозначаемого как "вирусный гепатит ни А, ни В", а сегодня широко известного, как вирусный гепатит С (ГС).

И хотя основополагающая публикация, ознаменовавшая этот момент увидела свет в 1989 г [1], высказано мнение о том, что строго говоря история изучения ВГС-инфекции началась почти на 20 лет раньше [2, 3]. Правда, в 1971 г Мартин Голдфилд из Нью-Джерси (США) на одном из симпозиумов впервые привлек внимание к случаям развития пост-трансфузионного вирусного гепатита у пациентов, в крови которых не было антигена вируса гепатита В (ВГВ) [4].

Однако, в то время нельзя было исключить возможную связь такого гепатита с вирусом гепатита А (ГА) [5]. Лишь после разработки лабораторного метода диагностики ГА стало возможным полагать, что у больных таким гепатитом имелась инфекция, вызванная ранее неизвестным гепатотропным вирусом [6, 7, 8].

Сложившаяся ситуация привлекла внимание, в первую очередь, трансфузиологов, отвечающих за обеспечение инфекционной безопасности переливаний крови. Иными словами, первое направление изучения ГС можно условно назвать "трансфузиологическим".

Заметим, что к 1975 г существование не идентифицированного гепатотропного вируса, способного, как и ВГВ, вызывать гепатит и передаваться при гемотрансфузиях под сомнение не ставилось. Более того, такой пост-трансфузионный гепатит А.Принс назвал "гепатитом С". Но в номенклатуре вирусных гепатитов, принятой в 1977 г комитетом экспертов ВОЗ, такой гепатит рекомендовалось называть предложенным С.Файнстоуном термином "гепатит ни А, ни В (ГНАНВ) [9].

Начались интенсивные целенаправленные поиски вируса, вызывающего ГНАНВ - первые успехи в этом направлении были достигнуты в конце 70-х гг; в 1978 г группе исследователей из США во главе с Х.Альтером и почти одновременно с ними второй группе американских исследователей, руководимой Э.Тейбором, удалось путем введения шимпанзе материала от больного посттрансфузионным ГНАНВ воспроизвести у приматов гепатит, обусловленный одним из вирусов, несомненно этиологически связанным с ГНАНВ [10, 11].

За последующие годы объем информации о ГНАНВ заметно возрос - это позволило создать общее представление о клинической картине этого гепатита и способствовало пониманию путей его распространения [12, 13]. Иными словами, можно говорить о том, что с 1977 г начался еще один период изучения ГС - клинико-эпидемиологический. А тем временем, поиски возбудителя ГНАНВ продолжались.

Уже в 1983 г С.Файнстоун сообщил об обнаружении у шимпанзе, инфицированного кровью больного ГНАНВ, вирусных частиц диаметром до 100 нм. В 1985 г Д.Брэдли из Центра по контролю заболеваний в Атланте, пассируя этот вирус на шимпанзе, установил, что это РНК-содержащий и имеющий липопротеиновый суперкапсид вирус диаметром 60-80 нм [14]. На основе этих данных был сделан вывод о том, что вирус является потенциальным возбудителем ГНАНВ [15]. Эти факты позволяют полагать, что "вирусологический" период изучения данной инфекции начался в еще в конце 70-х гг.

Однако, из крови выделить вирус в чистом виде и визуализировать и, соответственно, идентифицировать его не удавалось. Лишь в 1988 г эту проблему удалось решить. Тогда возглавляемой Майклом Хаутоном группе исследователей (К.Чу, Дж.Куо, Э.Уайнер и др.) из калифорнийской фирмы "Кайрон" совместно с Д.Брэдли почти за 2 года трудоемких поисков с помощью генноинженерной технологии с использованием бактериофага, почти "вслепую", удалось выделить РНК этого вируса и путем ее клонирования в прокариотах впервые получить рекомбинантный вирусспецифический белок [16].

Именно последующее использование этого белка в качестве антигена, позволило осуществить серологическую идентификацию этого вируса, который ученые назвали вирусом гепатита С - ВГС. Заметим, что именно с того момента вызываемое им заболевание стали назвать "гепатитом С" (Hepatitis C) [1].

Не вдаваясь в детали этого чрезвычайно трудоемкого и пионерского для того времени исследования, нельзя не подчеркнуть, важное утилитарное значение этого исследования, состоявшее в идентификации ВГС, а по сути, его открытии, как такового.

Успех этого исследования впервые в истории вирусологии продемонстрировало принципиальную возможность идентификации новых вирусов с помощью чисто молекулярно-биологического подхода.

Поэтому можно полагать, что результаты

 DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10017

руководимой М.Хаутоном научной группы имели и исключительно важное методологическое и даже идеологическое значение для дальнейшего развития науки и, в частности, послужили мощным стимулом к дальнейшим изысканиям по расшифровке этиологии вирусных гепатитов, вообще [17].

Все это закономерно выразилось в том, что в 2000 г за успехи в изучении ГС премия Ласкера, которая в США является национальным аналогом Нобелевской премии, была присуждена 2 ученым: Х.Альтеру, за разработку экспериментальной модели ГС на приматах и М.Хаутону, за исследования, завершившиеся идентификацией ВГС и разработкой методов лабораторной диагностики ГС. Заметим, что эту же премию за изучение ГВ ранее получили Сол Кругман и Бари Бламберг.

Конкретизируя научно-практическое значение этого исследования, можно утверждать, что его результаты послужили предтечей для появления в изучении ВГС и ВГС-инфекции ряда самостоятельных направлений. С учетом этого обстоятельства, ниже мы назовем эти направления и очень кратко в отдельности отметим важнейшие успехи, достигнутые в результате развития каждого из них.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА. Успехи в лабораторной диагностики ГС были итогом работы группы Хаутона, создавшей технологию получения рекомбинантных белков путем клонирования и транскрипции РНК ВГС в клетках прокариотов. С помощью последней Джордж Куо, вместе с персоналом фирмы "Орто" (США), получил крупный фрагмент вирусного белка и сенсибилизировал им твердофазные носители [18]. Это позволило фирме "Орто" уже в 1989 г начать выпуск первых в мире коммерческих радиоиммунологической и иммуноферментной тест-систем для выявления антител к белкам ВГС, обозначенным символом "анти-ВГС" (anti-HCV).

Но из-а низкой чувствительности эти тест-системы нуждались в совершенствовании. Ученые из США и Японии изучили геном ВГС и его белки. Это позволило на основе рекомбинантных вирусных белков уже в 1990 г создать более совершенные тест-системы "2-го", а затем и "3-го" поколений [19].

Параллельно шла разработка и подтверждающих (конформационных) тест-систем, основанных на одновременном раздельном выявлении в одной сыворотке антител к различным белкам ВГС на основе иммуноблотинга [20]. В итоге, к 1992 г было налажено производство тест-систем для выявления антител к нескольким неструктурным белкам ВГС - это обеспечило высокую специфичность результатов.

Получив "антигенный" белок ВГС, ученые из компании "Кайрон" выделили консервативные олигонуклеотидные участки РНК, в пределах гена, кодирующего этот белок ВГС. Уже в 1990 г сотрудница компании Эмми Уайнер определила в ДНК-копии РНК ВГС последовательности, способные играть роль праймеров в процессе амплифицированного синтеза соответствующих участков генома ВГС [21]. На основе этих праймеров вскоре началось производство коммерческих тест-систем обратно-транскриптазной ПЦР, благодаря которой стала возможной постановка обоснованного этиологического диагноза ВГС-инфекции и, в том числе, в ранние сроки: в острой фазе и, даже, во время инкубационного периода, когда anti-HCV еще не выявляются.

После обнаружения выраженной генетической неоднородности изолятов ВГС, на основе этого же подхода в 1993 г были разработаны и тест-системы ПЦР для определения основных генотипов ВГС, что упростило выбор оптимальной тактики лечения больных ГС.

Итак, из изложенного выше следует, что разработку надежных и чувствительных методов лабораторной диагностики ВГС-инфекции удалось завершить всего лишь через 3 года после идентификации ВГС. Вместе с тем, дальнейшее развитие и совершенствование этих методов продолжалось, поскольку ряд вопросов все еще оставался.

Так, нерешенным оставался вопрос о визуализации частиц ВГС, который был решен лишь в 1994 г, когда японские вирусологи М.Каито, С.Ватанабе и другие с помощью иммуноэлектронной микроскопии идентифицировали эти частицы и получили первые качественные миикрофотографии вирионов ВГС в ультратонких срезах печени [17].

Сложной задачей оказалось создание метода детекции антигенов ВГС в крови - ее решение затрудняла очень низкая концентрация в ней не только вирусных белков, но и самих вирусных частиц. Решить ее удалось лишь спустя 10 лет: в 1999 г фирма "Орто" начала промышленный выпуск иммуноферментной тест-системы для выявления в крови антигена ВГС, что расширило возможности не только диагностики, но и скрининга на инфицированность переливаемой крови.

В дальнейшем в диагностике ВГС-инфекции стали применяться иновационные технологии и, в первую очередь, группа методов NAT - nucleic acids testing, включающая различные варианты использования амплификационной гибридизации

РНК ВГС с разными молекулярными зондами и, в первую очередь, ПЦР в реальном времени. Применение этих технологий в условиях наличия широкого ассортимента на рынке препаратов праймеров, уже стало рутинной методикой. Отметим и то, что даже секвенирование генома ВГС стало применяться для решения практических задач молекулярной эпидемиологии и противовирусной терапии больных хроническим ГС (ХГС).

В то же время первые годы XXI в ознаменовались использованием в диагностике ГС достижений нанотехнологии и, в частности биологических микрочипов, в ячейках которых иммобилизованы соответствующие олигонуклеотидные цепи, играющие роль модифицированных праймеров. Применение биочипов оказалось весьма перспективным - обеспечивая высокие специфичность и чувствительность, оно упростило диагностику ВГС-инфекции в техническом отношении [22].

Успехи в области лабораторной диагностики ВГС-инфекции имели исключительно важное значение для дальнейшего изучения большинства вопросов и послужили мощным стимулом для развития всех остальных направлений научных поисков, в том числе, в области совершенствования клинико-инструментальной диагностики ХГС.

Поэтому, завершая этот раздел, отметим, что совершенствование лабораторной диагностики применительно к больным ХГС привело к созданию группы лабораторно-биохимических методов, которые позволяли с достаточно объективно определить степень фиброза ткани печени без выполнения пункционной биопсия. Применение этих методов, названных "фибротестами", позволяло индивидуализировать противовирусную терапию больных ХГС. Эти методы использовались в практике и были вытеснены после появления такого прецизионного метода, как эластометрия печени [23].

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ВИРУСА. Еще группе М.Хаутона удалось установить, что геном идентифицированного ею вируса представлен одноцепочечной позитивной РНК, состоящей, примерно, из 10 тыс нуклеотидов. Вскоре была получена исчерпывающая информация о структуре вирусного генома, его стратегии и основных характеристиках репродукции. Последняя была воспроизведена и изучена как in vivo (на шимпанзе, новорожденных мышах и др.), так и in vitro (в клетках почек эмбриона свиньи, печени бестимусных мышей, в лимфоцитах человека и др.). Но большиство клеточных систем оказалось низкопермиссивными в отношении ВГС и малопригодными для получения достаточных количеств ВГС [24].

В таксономическом отношении ВГС был включен в род Hepacivirus (гепасивирус) в семействе флавирусов. Поиски аналогов этого вируса у высших приматов не дали результатов [25]. В то же время менее 10 лет назад были идентифицированы новые группы гепасивирусов: грызунов, летучих мышей, лошадей, собак и низших обезьян, которые не тождественны ВГС.

ВГС, как гепасивирус человека, скорее всего, филогенетически отделился от других гепасивирусов примерно 1,6-2,0 тыс лет назад, причем, скорее всего, это произошло на территории Восточной Африки (первичный эндемичный район) [26].

Выяснилось, что ВГС отличается выраженной гетерогенностью. По принятой в 2013 г Международным комитетом по таксономии вирусов новой классификации ВГС, выделено 7 генотипов (от 1 до 7), каждый генотип включает субтипы (их указывают буквами от a до w); субтипы представлены множеством квазивидов. Еще в классификации, принятой в 2005 г, отмечено, что генетическая дивергенция не превышает: 30% - между генотипами; 15% - между субтипами и 2% - между квазивидами.

Высказано мнение о том, что ВГС разделился на генотипы уже в процессе циркуляции ВГС среди людей, причем разные генотипы возникли в разные периоды времени. Вероятно, это произошло 550-1500 лет назад. Большинство субтипов ВГС появились как итог разделения генотипов примерно 70-300 лет назад [26].

Первоначально существование генотипов, субтипов и квазивидов ВГС считали результатом лишь мутационного процесса. Лишь в начале XXI в было показано, что они могут быть и продуктами генетической рекомбинации - именно поэтому в 2005 г в классификацию была введена такая единица, как "рекомбинантная форма" ВГС [25].

Идентифицированы все вирусспецифические белки - структурные и неструктурные. Выяснилось, что ВГС характеризуется необычайно быстрой изменчивостью, объясняющей способность ВГС эффективно "ускользать" из под иммунного надзора организма - быстрое изменение белков ведет к смене антигенов ВГС: появление новых антигенов ВГС постоянно опережает выработку вирус-нейтрализующих антител.

Заметим, что в США группа ученых во главе с Ч.Райсом и в Германии Р.Бартеншлагером с коллегами еще до начала XX в на основе размножавшихся in vitro гепатоцитов разработала высоко-

 DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10017

пермиссивную для репродукции ВГС устойчивую клеточную систему, позволявшую исследовать тонкости процесса экспрессии вирусной ВГС и функциональную активность его различных белков в процессе репродукции вплоть до формирования новых вирионов. Позднее именно эта система, позволявшая оценить характер влияния тех или иных агентов на репродукцию ВГС в живых гепатоцитах, была использована при поиске современных противовирусных препаратов [27].

И, наконец, установлено, что изначально предполагаемая облигатная гепатотропность ВГС оказалась относительной, так как ВГС оказался способным репродуцироваться в ряде клеток непеченочного типа. Более того, было показано, что ВГС практически лишен прямой цитопатической активности в отношении гепатоцитов, а их разрушение при ГС является результатом "включения" вирусом аутоиммунных механизмов цитодеструкции.

Вместе с тем, было обнаружено, что ВГС обладает выраженными лимфотропными и, в том числе, отчетливыми иммунотропными, свойствами, объясняющими нередкое развитие при ГС иммунологических и гематологических расстройств. При этом ВГС оказался способным успешно "уклоняться" от неблагоприятного воздействия факторов иммунной защиты организма человека, что создает основу для его длительной персистенции в организме [24].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ. Внедрение лабораторной диагностики в широкую практику позволило детально изучить эпидемиологию ВГС-инфекции, которая, в целом, оказалась характерной для трансфузионных вирусных инфекций, вообще [28].

При ВГС-инфекции было оценено значение каждого из путей передачи ВГС. В эпидемиологическом отношении ВГС-инфекция отличалась от ВГВ-инфекции лишь 3-мя моментами: 1) резистентность ВГС к действию факторов окружающей среды значительно ниже, чем у ВГВ - поэтому он быстро инактивируется в пределах вторичных факторов передачи вируса; 2) концентрация ВГС в крови очень мала - потому контактный механизм (и, главное, половой путь) инфицирования при ГС менее значим, чем при ГВ; 3) относительное значение вертикального пути инфицирования при ГС значительно выше, чем при ГВ.

Выяснилось, что перечень основных групп с высоким риском инфицирования ВГС имеет отличия от таковых при ВГВ: основной группой в отношении ВГС являются парентеральные наркоманы (из-за этого ГС называют "гепатитом наркоманов"). В то же время, важными группами риска при ГС являются реципиенты множественных переливаний крови и ее компонентов [28].

Уже в первые годы изучения ВГС-инфекции выяснилось, что она далеко выходит за границы проблемы трансфузиологии и является причиной не только пост-трансфузионных гепатитов - оказалось, что она имеет глобальное распространение, регистрируется на всех континентах и может считаться убиквитарной инфекцией. По оценкам 1995 г в мире жили не менее 120 млн лиц, инфицированных ВГС. Согласно оценкам ВОЗ в 2015 г число лиц с ВГС-инфекцией в мире составляло порядка 200 млн человек, причем число вновь инфицированных лиц достигало 3 млн человек, а число умерших от ГС и его осложнений и, в частности, цирроза печени (ЦП), составило около 600 тыс человек [24, 29].

Накоплены обширные данные, отражающие особенности распространения инфекции во многих регионах мира, и выделены несколько типов территорий, характеризующихся различной степенью (низкой, умеренной, высокой и очень высокой) ее эндемичности, определяемой по превалентности anti-HCV у населения.

Столь широкое распространение инфекции побудило мировое сообщество признать ее одной из глобальных проблем современной медицины. Однако, надо признать, что основные признаки медико-социальной значимости ГС (увеличение числа заболевших, трудности лечения и контроля) проявились лишь на протяжение последних десятилетий, хотя были формальные основания полагать, что инфекция существует достаточно давно.

Однако, время и причины эпидемического распространения ВГС из региона, где он сформировался, долго оставались неизвестными. Лишь менее 10 лет назад ответы на эти вопросы удалось получить с помощью методологии филодинамического и филогеографического анализа. Оказалось, что ВГС, возникший в эндемичном регионе в Восточной Африке и циркулировавший среди местного населения, начал свое "перемещение" за пределы этого региона в период интенсивного вывоза из региона рабов в XVIII-XIX вв. Именно тогда он был завезен в регион Карибского бассейна и в страны Европы и их многочисленные колонии. На протяжение последующих почти 200 лет распространение вируса по миру продолжалось, хотя все это время эпидемический процесс оставался скрытым.

Следует заметить, что определенные закономерности выявляются при анализе особенностей распределения разных генотипов ВГС по разным

географическим регионам. Эти особенности, вероятно, косвенно отражают пути "миграции" вируса из одних регионов в другие. Разработка и применение подходов к изучению указанных особенностей генетического разнообразия заложили основы молекулярной эпидемиологии ВГС-инфекции в мировом масштабе [26].

Итак, сегодня процесс глобализации инфекции можно разделить на 6 периодов: 1) проникновение ВГС в европейскую и северо-американскую популяцию - 1700-1850 гг; 2) низкая активность эпидемического процесса из-за ограниченности сферы парентеральных медицинских манипуляций - 1851-1913 гг; 3) первичная активизация эпидемического процесса в годы 1-ой Мировой войны и после нее - 1914-1940 гг; 4) интенсивное распространение инфекции из-за начавшегося в период 2-й Мировой войны расширения масштабов переливания крови и интенсивности инфузионного введения лекарств - 1941-1960 гг; 5) расширение масштабов парентеральной наркомании - 1960-1990 гг; 6) постепенное снижение интенсивности циркуляции ВГС и многократное снижение заболеваемости пост-трансфузионным ГС в развитых странах в результате ужесточения контроля переливаемой крови и широкомасштабных превентивных мероприятий в службе заготовки и переливания крови - 1991 г - по настоящее время.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ. Накопление информации о клинических проявлениях пост-трансфузионных вариантов ГС началось еще до идентификации ВГС и важнейшие особенности течения этого варианта болезни были известны уже к 1990 г [12].

Позднее было показано, что инкорпорация ВГС всегда ведет к развитию острого ГС (ОГС), который у 85-90% заболевших протекает в безжелтушной форме и не сопровождается четкой клинической симптоматикой. Степень повышения активности аминотрансфераз и билирубина в крови, как правило, также не велики. Нередко ВГС-инфекция вообще никак себя не проявляет. Поэтому у большинства больных ОГС остается нераспознанным.

ОГС может развиваться по одному из 3 вариантов: 1) выздоровление и элиминация вируса из организма, которое происходит примерно у 25-40% больных по прошествии 6-8 месяцев и 2) развитие хронического ГС (ХГС) и продолжительной персистенции вируса, регистрируемых примерно у 60-75% переболевших ОГС.

ХГС - наиболее частый исход ОГС и, в среднем, по миру число больных ХГС более, чем в 20 раз превышает числа больных ОГС. Конечным итогом развития ХГС является формирование ЦП, причем этот процесс может занимать многие годы. У небольшой части больных ЦП в дальнейшем развивается в гепатоцеллюлярный рак печени (ГРП).

Причины выздоровления одних больных ОГС и хронизации инфекции у других больных ОГС до конца не ясны. Эти процессы связывают с иммунологическими особенностями организма пациентов. Так, около 10 лет назад выяснилось, что частота хронизации инфекции зависит от полиморфизма гена интерлейкина-28b (IL-28b): при его CC-варианте она минимальна (частота до 20%), а при TT-варианте - максимальна (до 80%); при CT-варианте гена она близка к среднему значению. Интересно, что полиморфизм этого же гена оказался и в числе факторов, участвующих в детерминации результатов противовирусной терапии (ПВТ) больных ХГС.

Здесь же заметим, что в 2004 г было установлено, что у небольшой части лиц ВГС-инфекция может протекать и в форме, так называемого, "окультного" ГС, отличительным признаком которого является отсутствие в сыворотке крови РНК ВГС на фоне ее выявления в гепатоцитах и/или в мононуклеарных клетках крови. Причины этого явления не установлены, а диагностика требует особых подходов.

При хронической ВГС-инфекции отмечается абсолютное преобладание субклинических форм течения, при котором биохимические показатели крови остаются нормальными или изменяются незначительно (белоксинтетическая функция практически не изменяется вплоть до развития ЦП). В этот период (длящийся до 30 лет) пациенты, чаще всего не считают себя больными (отсюда образ - "ласковый убийца").

Как уже упоминалось, используя ряд эпигенетических механизмов, ВГС может уклоняться от действия факторов иммунной системы. Так, к примеру, для ГС характерен низкий уровень виремии, который не обеспечивает интенсивную стимуляцию иммунного ответа.

Кроме того, генетические факторы организма (антигены HLA 1 класса) ослабляют презентацию вирусспецифических белков на поверхности инфицированных гепатоцитов, что также способствует формированию мало интенсивного иммунного ответа.

Высказано мнение о том, что иммунологически опосредованное повреждение печени при ГС выражено больше, чем при гепатите В, что, вероятно, обусловлено не только цитотоксическим действием лимфоцитов на вирус-продуцирующие

 DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10017

гепатоциты, но и развитием перекрестной аутоиммунной реакции из-за большого сходства протеинов ВГС и белков печеночных клеток.

При ГС часто наблюдается парадоксальная ситуация, когда ставится диагноз ХГС, а клинических, а порой и лабораторных данных нет. Эта отличительная особенность инфекции позволяет правильно оценивать лабораторные данные и состояние больного и предусмотреть перспективы развития инфекции, индивидуально и своевременно подобрать адекватную терапию и избежать категорических поспешных прогнозов в отношении фатальности исходов ХГС.

НЕТРАДИЦИОННЫЕ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНФЕКЦИИ. ВГС-инфекция, как и любая новая инфекция, изучалась эпидемиологами, вирусологами, инфекционистами и гастроэнтерологами. Однако, уже к середине 90-х гг XX стало ясно, что она не в полной мере соответствует главной дефиниции инфекций, лежащих в основе вирусных гепатитов, поскольку она затрагивают другие органы и системы. В силу последнего обстоятельства, ВГС-инфекция стала объектом интереса ученых и специалистов из других отраслей клинической и теоретической медицины, довольно далеких от инфекционной патологии.

Сегодня рассматривается ряд аспектов изучения ВГС-инфекции, выходящих за пределы традиционных взглядов на эти инфекции, которые пока оставаясь неизвестными для широкого круга врачей, могут представлять для них вполне определенный научно-практический интерес [30].

Так, оказалось, что почти у половины лиц с хронической ВГС-инфекцией могут развиваться около десятка разнородных соматических заболеваний и синдромов, на первый взгляд не имеющих какого-либо отношения к патологии печени и объединенных под рубрикой "внепеченочные проявления" (ВПП) ВГС-инфекции. Для сравнения отметим, что ВПП выявляются и при ВГВ-инфекции, но лишь у 10-15% больных [31].

Из-за широты спектра патологии, потенциально ассоциированной с ВГС-инфекцией с ВВП могут столкнуться врачи, работающие в терапевтических клиниках разного профиля, а также дерматологи, невропатологи и даже офтальмологи.

Отмечаемые ВПП, включали поражения органов, относящихся ко многим функциональным системам организма и выявлялись не только в сочетании с гепатитом, но и, реже, как самостоятельные заболевания, протекающие без клинико-лабораторных признаков патологии печени. В силу этого представители научной школы Е.М.Тареева еще в 90-е гг XX в предположили, что ВГС-инфекция способна оказывать на организм политропное патогенное действие, а ХГС, как и хронический ГВ, может рассматриваться как системное заболевание [32].

Во всяком случае, идентификация ВПП послужило одним из существенных факторов, позволивших усомниться в обоснованности традиционного представления о строгой гепатотропности ВГС и о его способности вызывать лишь гепатит. Изучение способности ВГС инфицировать клетки внепеченочного типа показало, что он действительно может инфицировать клетки непеченочного типа (лимфоидные и др.) и даже репродуцироваться в них.

Более того, обнаружилось, что ВГС обладает выраженными лимфотропными и иммунотропными свойствами, исследование которых сформировало самостоятельный иммунологический аспект изучения ГС [24]. Обнаружилось, что инфицируя некоторые иммуноциты, ВГС может становиться триггером, включающим как развитие иммунопатологических реакций, так и формирование депрессии врожденного иммунитета. Принимая во внимание эти свойства ВГС, удается объяснить не только патогенетические особенности развития ГС, но и понять природу развитие гематологических расстройств и некоторых из ВПП.

Отдельно отметим и тот факт, что инициированные инфекцией иммунопатологические реакции способны вызывать аутоиммунное воспаление и другие эпигенетические процессы, в итоге, ведущие к малигнизации гепатоцитов и некоторых типов лимфоидных клеток.

Этих свойств ВГС мы вновь коснемся ниже.

Существенное значение имеет то, что ВГС-инфекция представляет самостоятельный научно-практический интерес и для онкологов. Такой интерес впервые появился в 1989 г после сообщения итальянского врача Масимо Коломбо, обнаружившего высокую частоту выявления anti-HCV у больных ГРП и указавшего на вероятную связь хронической ВГС-инфекции с этой опухолью [33]. В 1994 г комиссия Международного агентства по изучению рака подтвердила существование связи с ВГС-инфекцией около половины регистрируемых в мире случаев ГРП и отнесла ХГС к факторам, канцерогенным для человека [34].

Однако, объяснение причин возникновения ГРП у больных ХГС в рамках традиционной молекулярно-генетической парадигмы канцерогенеза затруднялось тремя моментами: 1) ВГС не считается онкогенным вирусом; 2) ГРП возникает лишь спустя годы после заражения и 3) возникновению

у них ГРП всегда предшествует развитие ЦП. Поэтому ХГС признается фактором, формирующим в организме приобретенную предиспозицию к ГРП, а ЦП считается эпигенетическим фактором, выступающим в роли своеобразного факультативного "предрака" печени.

Второй онкологический аспект ХГС сформировался к середине 90-х гг XX в, когда выяснилось, что наличие ХГС значительно повышает риск возникновения некоторых из В-клеточных неходжкинских лимфом (ЛФ). Позднее выяснилось, что проведение ПВТ пациентам с ВГС-ассоциированными ЛФ в большинстве случаев обеспечивает регрессию этих заболеваний.

Причины возникновения таких ЛФ пока точно не установлены, а их трактовка все еще сохраняет гипотетический характер, хотя высказано мнение о том, что появление таких ЛФ является результатом реализации лимфотропных свойств ВГС и, в частности, его способности инициировать поликлональную активацию В-лимфоцитов [35].

Третий "чисто" онкологический аспект ВГС-инфекции проявился лишь недавно и был связан с появлением первых данных об обоснованности ранее высказанной гипотезы о том, что наличие этой инфекции заметно повышает онкологический риск в отношение не только ГРП и ЛФ, но и ряда внепеченочных злокачественных опухолей (ЗО). Только в период 2015-2016 гг появились данные о том, что у больных ХГС значительно учащается возникновение рака легкого, пищевода, желудка и некоторых других ЗО [36]. Из этого прямо следует, что лечение ХГС у этих больных может снизить у них и риск возникновения этих ЗО.

Четвертый, междисциплинарный, аспект предопределяется частым обнаружением ВГС-инфекции среди находившихся в профильных стационарах онкологических больных и причислением ее к числу одной из часто встречающихся интеркуррентных инфекций, широко распространенных в клиниках онкологического профиля [28].

И наконец, пятый аспект состоит в том, что даже субклинически протекая у больных с ЗО, инфекция может приобретать конкретное клиническое значение. Во-первых, она способна негативно влиять на результаты лечения ряда ЗО. Во-вторых, ее наличие может отягощать течение и ухудшать прогноз некоторых из ЗО (рака молочной железы и ЛФ). В-третьих, она может играть роль фактора, затрудняющего использование химиотерапии и лучевой терапии из-за риска усиления их побочных эффектов и развития печеночной недостаточности [37].

ПРОБЛЕМА ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ. Первую попытку проведения ПВТ больным пост-трансфузионным ГНАНВ (т.е., ХГС) предпринял Джой Хуфнейджл в США - в 1986 он с успехом использовал курсовое парентеральное введение одного из препаратов рекомбинантного альфа-интерферона (ИФН).

Этот метод был одобрен и стал использоваться с 1991 г (начало терапевтического периода изучения ГС) и более 5 лет, несмотря на обнаружившиеся недостатки (наличие побочных действий и др.), оставался единственным методом ПВТ больных ХГС, который обеспечивал получение эффекта лишь примерно у трети пациентов.

Начиная с 1995 г введение препаратов ИФН на протяжение от 6 до 12 мес сочетали с пероральным приемом рибавирина (этот подход назвали "комбинированной" ПВТ), что не приводило к заметному усилению побочных эффектов лечения, но повышало показатель эффективности ПВТ, в среднем до 50%.

Вместе с тем, такая ПВТ имела недостатки. Во-первых, ее результаты зависели как от генотипа ВГС, вызвавшего ХГС, так и от наличия у больных, так называемых, "предикторов курабельности" и, в том числе, полиморфизма гена IL-28b. Во-вторых, длительное применение ИФН часто сопровождалось побочными эффектами и, в том числе, плохо переносимыми больными и порой требовавшими прекращения лечения. В-третьих, введение ИФН могло отягощать течение ряда имевшихся у пациентов заболеваний (в, основном, ЦП и аутоиммунной патологии) и пограничных состояний - последние выступали как противопоказания к проведению ПВТ. В силу этих и ряда других обстоятельств такая ПВТ не могла считаться удовлетворительной. Это стимулировало поиск альтернативных и более совершенных методов этиотропной терапии ХГС [38].

Очень скоро, в 1998-1999 гг появились препараты пегилированных ИФН (пег-ИФН), обладающих рядом фармакологических преимуществ перед препаратами ИФН - они и заменили препараты ИФН в программах ПВТ. В итоге, ее эффективность, в среднем, приблизилась к 70%. Поэтому первоначально считалось, что программа "пег-ИФН + рибавирин" может считаться "золотым стандартом" лечения ХГС.

Между тем, недостатки, присущие препаратам ИФН, частично были и у препаратов пег-ИФН, а применение последних так и не смогло решить ряд важных вопросов и, главное, вопрос об ослаблении побочных действий препаратов и улучшении переносимости ПВТ и вопрос о возможности

 DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10017

применения ПВТ больным с признаками ЦП.

Все это инициировало продолжение поиска более совершенных средств для лечения ХГС. Этому способствовали успехи в расшифровке деталей молекулярных механизмов репродукции ВГС и открытие потенциальных "мишеней" для направленного воздействия на процесс воспроизводства вируса с помощью противовирусных лекарств. Такими средствами стали таблетированные противовирусные препараты с прямым противовирусным действием (ППВД), обладающие высокой эффективностью за счет способности инактивировать ферменты ВГС, участвующие в его репродукции. Эти препараты назвали "таргетными", а само лечение - таргетной ПВТ.

Первыми из них были появившиеся в 2011 г телапревир и боцепревир, которые при назначении вместе с препаратом пег-ИФН и рибавирином заметно повышали эффективность лечения. Но они применялись лишь до 2014 г, когда стали доступными для широкого применения 2 других еще более эффективных препарата семипревир и софосбувир с коммерческими названиями "олисио" и "совальди" [39].

Применение этих ППВД и, главное, "совальди" даже без пег-ИФН и рибавирина повысило частоту регистрации эффекта лечения до 90% и даже выше и, как минимум, в 2 раза сократило продолжительность ПВТ. Это стало революцией в лечении ХГС, в корне изменившей отношение к нему, который стали считать полностью курабельным, а проблему борьбы с ним - разрешимой. Неудивительно, что уже в 2016 г американец Майкл София, получивший названное в его честь вещество - софосбувир, лежащее в основе "совальди", вместе Ч.Райсом и Р. Бартеншлагером, были удостоены премии Ласкера [27].

В сложившейся ситуации представлялось перспективным создание и применение комбинированных ППВД, обладающих еще большей эффективностью и слабо выраженными побочными действиями. Ярким примером стало успешное применение двухкомпонентного препарата "харвони" (софосбувир и ледипасвир), обеспечивающего эффект лечения более, чем у 95% и более современного препарата "эпклуза (софосбувир и велпатасвир). Нашел применение и четырехкомпонентный препарат "викира пак" и др.

Сегодня есть основания надеяться на то, что именно на основе новых комбинированных препаратов "завтра" удастся разработать не только высокоэффективные и более безопасные, но и более удобные в применении программы лечения больных ХГС, которые позволят излечивать абсолютное большинство пациентов с ХГС.

Однако, решение проблемы лечения ХГС затрудняется из-за пока высокой стоимости этих препаратов, ограничивающей широкий доступ к ним населения. Поэтому мировому сообществу еще предстоит решить задачу по снижению стоимости ППВД и обеспечению их доступности, в первую очередь, для населения развивающихся и бедных стран, где сосредоточено наибольшее количество больных ХГС.

Во всяком случае, уже сегодня по инициативе международных организаций в ряде стран с высокими показателями распространенности ВГС-инфекции налажено производство менее дорогих генерических аналогов препаратов ППВД - это значит, что "завтра" доступность этих препаратов непременно возрастет.

ГЕПАТИТ С, КАК МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА. Глобальное распространение ВГС-инфекции и ее неуклонно прогрессирующее течение ведет к осложнениям, связанным с поражением как печени, так и других органов и систем. Поэтому решение связанных с ней клинических вопросов требует привлечения клиницистов разных специальностей. В то же время, для противодействия этой инфекции необходимо участие и представителей профилактического (лабораторная диагностика и др.) и даже теоретического (эпидемиология и др.) звеньев медицины. И, наконец, для преодоления социально-экономических последствий распространения инфекции нужны специалисты, готовые решать "немедицинские" (социально-экономические) задачи. Все это демонстририрует тот факт, что вопросы, связанные с ВГС-инфекцией, формируют серьезную мультидисциплинарную проблему [40].

Ниже мы укажем только на те моменты, которые наиболее четко показывают миультидисциплинарный характер проблемы ВГС-инфекции.

Преимущественное распространение ВГС-инфекции трансфузионным путем "привязывает" ее к потребителям инъекционных наркотиков, большинство из которых заражено ВГС и предопределяют важность этой инфекции для наркологов. По этой же причине ВГС-инфекция очень часто выявляется у ВИЧ-инфицированных лиц. Оба эти факта накладывают на ВГС-инфекцию "печать" серьезной социальной проблемы.

В силу этой же особенности ВГС-инфекция очень часто выявляется у больных с хронически текущими заболеваниями (гематологическая патология, туберкулез, хроническая почечная недостаточность, требующая лечения гемодиализом и др.).

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10017

Понятно, что медицинский персонал отделений такого профиля подвергается повышенному риску инфицирования ВГС. Более того, существует угроза "укоренения" инфекции в стационарах названного профиля и формирование в них ее устойчивого нозокомиального "очага". Поэтому важной задаче является проведение в таких стационарах интенсивных профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на борьбу с ГС.

Тесная связь инфекции с кровью вызывает обеспокоенность хирургов и врачей других профилей, которые используют в своей работе те или иные инвазивные методы диагностики и лечения и потому также подвергаются высокому риску ВГС. Соответственно, ГС считается одной из часто встречающихся профессиональных болезней врачей хирургических специальностей.

Способность ВГС передаваться "вертикальным" путем предопределяет возможность заражения младенцев от инфицированных матерей. Это создает немалые проблемы и у акушеров, и у неонатологов, связанные с необходимостью обеспечения эпидемиологической безопасности новорожденных.

Еще одной из важных задач, связанных с ВГС-инфекцией является обеспечение вирусологической безопасности переливаемой крови - это обязывает трансфузиологов проводить тщательное исследование крови и ее компонентов на серологический и даже молекулярные маркеры инфицирования ВГС. Аналогичные задачи стоят и перед технологами, занятыми обеспечением безопасности препаратов крови и вакцинно-сывороточных препаратов.

И, наконец, глобальное распространение ВГС-инфекции ставит непростые задачи и перед организаторами здравоохранения, причем, самого высокого административного уровня и, главное, в странах, где эндемичность ГС наиболее высока.

Итак, все изложенное выше, не оставляет сомнений в многогранности ВГС-инфекции, поскольку в ее решение должны быть активно вовлечены не только врачи и специалисты из смежных областей профилактической медицины, но и представители других профессий, работающих в сферах, имеющих лишь косвенное отношение к медицине.

ПЕРСПЕКТИВЫ БОРЬБЫ. Эпидемиологическое сходство ВГС-инфекции с ВГВ-инфекцией, вместе с несравненно меньшей резистентностью ВГС к факторам окружающей среды, позволяют для борьбы с ГС использовать систему эпидемиологического надзора и комплекс мероприятий, ранее разработанных для борьбы с ГВ. Их применение позволило противодействовать дальнейшему распространению ВГС-инфекции [28].

Одной из особенностей стратегии борьбы с ГС на современном этапе следует считать отсутствие вакцины против ГС. Попытки создать такую вакцину предпринимаются более четверти века. Трудности развития этого направления связаны с тремя моментами.

Во-первых, экспериментальная модель инфекции на животных, пригодная для исследований по вакцине, пока не создана. Во-вторых, ВГС быстро изменяет свои антигенные свойства. В-третьих, механизмы формирования иммунологической защиты при ГС до конца не выяснены.

И именно отсутствие реальных перспектив создания вакцины в обозримом будущем побудило экспертов ВОЗ в 2015 г высказать мнение о том, что вторым направлением борьбы с ГС должна стать ПВТ с использованием современных высокоэффективных и широкодоступных ПППД, повсеместное применение которых, впервые в истории вирусологии, может стать полноценной альтернативой вакцинации против ГС.

Это мнение было включено в принятую ВОЗ в 2016 г программу "Глобальная стратегия по вирусным гепатитам", расчитанную на 2016-2021 гг [29]. Здесь же подчеркивалось, что важным условием для успешной реализации этого направления борьбы должно быть широкое производство генерических ПППД, доступных по стоимости для экономически бедных и развивающихся стран, в которых сосредоточено наибольшее число больных ХГС. Применение этих ПППД сможет значительно снизить численность больных в качестве потенциальных источников инфекции и, соответственно, скорость распространения ВГС в мировом сообществе.

Эксперты ВОЗ считают, что проведение борьбы с ВГС-инфекцией по этим двум направлениям даже на протяжение последующих лишь 15 лет сможет свести к минимуму число больных ХГС, т.е. потенциальных источников инфекции. И хотя, вероятно, этого времени может не хватить для достижения основной цели, проведение такой борьбы с ГС несомненно приблизит нас к реальной возможности ликвидировать ГС, как проблему мирового масштаба.

Итак, подводя итоги изложенному выше, можно утверждать, что в области изучения ГС и борьбы с ВГС-инфекцией за минувшие 30 лет достигнуты действительно немалые, а в некоторых направлениях, впечатляющие успехи. Это означает, что мировое научное сообщество, вместе со

 DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10017

службами здравоохранения ряда стран мира, всего за 3 десятилетия смогли обуздать ранее неизвестную инфекцию.

Более того, мы вплотную подходим к моменту, когда можно будет ГС не считать серьезной угрозой для людей, а вызываемая ВГС инфекция станет одной из полностью контролируемых. И, наконец, учитывая, что ВГС-инфекция является антропонозом, появляется надежда на то, что уже в недалеком будущем станет реальной поставить задачу по эрадикации этой инфекции в глобальном масштабе.

Изложенное выше демонстрирует то, что несмотря на отмеченные за минувшие 30 лет значительные успехи в изучении ВГС-инфекции и заметные достижения в борьбе с ГС, он и сегодня все еще представляет собой весьма серьезную и многогранную проблему не только для здравоохранения и медицинской науки, но и для современного общества в целом. Очевидно, на окончательное решение этой проблемы потребуются не только время, но и консолидация усилий медиков, базирующейся на всесторонней поддержке всего мирового сообщества.

Литература

1. Choo Q., Kuo G., Weiner A. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne Non-A, Non-B viral hepatitis genome. Science. 1989;244:359-362. DOI: 10.1126/science.2523562
2. Decker R. Hepatitis C virus. A scientific overview. Wies-baden-Delkenheim: Abbot GmbH. 1991:5-14.
3. Михайлов М.И., Мамедов М.К. К 20-ти летию идентификации вируса гепатита С. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2010;5:120-124.
4. Goldfield M., Bill J., Black H. et al. Hepatitis associated with the transfusion of HBsAg-negative blood. Hepatitis and blood transfusion. Eds. G.Vyas, H.Perkins, R.Schmid et al. NY.: Grune and Statton. 1972:353-361.
5. Alter H., Holland P., Purcell R. Posttransfusion hepatitis after exclusion of the commercial and HBsAg positive donor. Ann. Int. Med. 1972;77:691-699. DOI: 10.7326/0003-4819-77-5-691
6. Prince A., Brotman B., Grady G. et al. Long-incubation posttransfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis B serum. Lancet. 1974;2:241-242. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)91412-3
7. Alter H., Holland P., Purcell R. The emerging patterns of posttransfusion hepatitis. Amer. J. Med. Sci. 1975;270:329-334. DOI: 10.1097/00000441-197509000-00014
8. Feinstone S., Kapikian A., Purcell R., et al. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. New Engl. J. Med. 1975;292:767-770. DOI: 10.1056/NEJM197504102921502
9. Успехи в изучении вирусного гепатита. Серия технических докладов ВОЗ N.602. Женева;1978:68. с. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41223/WHO_TRS_602_rus.pdf?sequence=2&isAllowed=y
10. Alter H., Purcell R., Holland P., Popper H. Transmissible agent "non-A, non-B" hepatitis. Lancet. 1978;1:459-463. DOI: 10.1016/s0140-6736(78)90131-9
11. Tabor E., Gerety R., Drucker J. et al. Transmission of non-A , non-B hepatitis from man to chipanzee. Lancet. 1978;1:463-466. DOI: 10.1016/s0140-6736(78)90132-0
12. Кетиладзе Е.С., Фаворов М.О. Вирусный гепатит ни А, ни В. Успехи гепатологии. Под ред. А.Ф.Блюгера. Рига: РМИ. 1982;10:316-328.
13. Diestag J. Non-A, non-B hepatitis: recognition, epidemiology and clinical features. Gastroenterology. 1983;85:439-462. DOI: https://doi.org/10.1016/0016-5085(83)90336-0
14. Bradley D., McCaustland K., Cook E. et al. Posttransfusion non-A, non-B hepatitis in chimpanzees: physochemical evidence that the tubule-forming agent is a small enveloped virus. Gastroenterology. 1985;88:773-779. DOI: 10.1016/0016-5085(85)90150-7
15. Alter H., Sampliner R. Hepatitis C and miles to go before we sleep. New Engl. J. Med., 1989;321:1538-1540. DOI: 10.1056/NEJM198911303212208
16. Choo Q., Weiner A., Overby L. et al. Hepatitis C virus: the major causative agent of viral non-A, non-B hepatitis. Brit. Med. Bull. 1990;423-441. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072408
17. Мамедов М.К., Мамедова С.М. Идентификация вируса гепатита С - только среднее звено в цепи открытий. Биомедицина. 2004;1:36-41. Режим доступа: http://biomedicine.az/download/biomedicine_1_2004.pdf
18. Kuo G., Choo Q., Alter H. et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human Non-A, Non-B hepatitis. Science. 1989;244:362-364. DOI: 10.1126/science.2496467
19. Мамедов М.К., Михайлов М.И. К истории открытия и изучения вируса гепатита С. Мир вирусных гепатитов (Москва). 2010;2:5-8.
20. Мамедов М.К., Михайлов М.И. От вируса гепатита С до TTV и далее. Инф. Бюлл. Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. 2005;21(2):11-15.
21. Weiner A., Kuo G., Bradley D. et al. Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. Lancet. 1990;335:1-3. DOI: 10.1016/0140-6736(90)90134-q
22. Мамедов М.К. Вирусный гепатит С. Астана: Кайнар Пресс. 2007;188 с.

23. Бекирзаде Г.М., Мамедов М.К., Рзаева Н.Р. О современых подходах к оценке морфофункционального состояния печени у больных хроническими вирусными гепатитами. Биомедицина. 2013;4:3-8. Режим доступа: http://biomedicine.az/download/biomedicine_4_2013.pdf
24. Hepatitis C virus. Eds. P. Karayiannis, J.Main, H.Thomas London: International medical press. 2009;210 p.
25. Иванов А.В., Кузякин А.О., Кочетков С.Н. Молекулярная биология вируса гепатита С. Успехи биологической химии. 2005;45:37-86. Режим доступа: https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/ivanov.pdf
26. Жебрун А.Б., Калинина О.В. Вирусный гепатит С: эволюция эпидемического процесса, эволюция вируса. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016;1:102-112. DOI: 10.36233/0372-9311-2016-1-102-112
27. Мамедов М.К. Престижная премия за достижения в изучении вирусного гепатита С и успехи в борьбе с этим заболеванием. Биомедицина. 2016;4:98-103. Режим доступа: http://biomedicine.az/download/biomedicine_4_2016.pdf
28. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Теоретические основы эпидемиологии и профилактики трансфузионных вирусных инфекций. Под ред. М.И.Михайлова. Баку: Элм. 2012;249 с.
29. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Кадырова А.А. Важнейшие достижения и перспективные пути дальнейшего развития современной инфекционной гепатологии. Современные достижения азерб. медицины. 2016;2:3-11. Режим доступа: http://maamjournal.az/download/dost_n2_2016.pdf
30. Мамедов М.К., Михайлов М.И.,Семененко Т.А., Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные гепатиты: традиционные и нетрадиционные аспекты. Мир вирусных гепатитов (Москва). 2005;2:4-12.
31. Лопатина Т.Н. Хронический гепатит С: внепечночные проявления, особеннсти клинического течения, диагностика. Вирусные гепатиты. Информациоый бюлл. 2000;2:5-6. Режим доступа: https://medi.ru/info/8168/
32. Мамедов М.К. Внепеченочные проявления инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С. Современные достижения азербайджанской медицины. 2008;2:51-55. Режим доступа: http://maamjournal.az/download/dost_n2_2008.pdf
33. Colombo M., Kuo G, Choo Q. et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in italian patients with hepatocellular carcinoma. Lancet. 1989;2:1006-1008. DOI: 10.1016/s0140-6736(89)91016-7
34. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Современные представления о молекулярно-генетических механизмах канцерогенеза, ассоциированного с вирусами гепатитов В и С. Азерб. Ж. онкологии. 2006;1:132-138.
35. Мамедов М.К., Михайлов М.К. Вирус гепатита С - от смешанной криоглобулинемии к лимфомам. Медицинская вирусология (Москва). 2007;1:197-204.
36. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Оценка онкологических аспектов в изучении вирусного гепатита С. Инфекционные болезни: новости, мнения обучение. 2019;8(2):59-63. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12008
37. Мамедов М.К., Мамедова Т.Н., Ахмедов Ю.А. Перспективы исследования онкологических аспектов инфекции, вызванной вирусом гепатита С. Российский онкологический журнал. 2019;24(1-2):39-44. DOI: 10.18821/1028-9984-2019-24-1-2-39-44.
38. Мамедов М.К. Развитие этиотропной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С - успехи, разочарования и надежды. Современные достижения азерб. медицины. 2014;2:3-13. Режим доступа: http://maamjournal.az/download/dost_n2_2014.pdf
39. Мамедов М.К. Таргетная терапия вирусного гепатиа С: вчера, сегодня и завтра. Биомедицина. 2015;1:3-8. Режим доступа: http://biomedicine.az/download/biomedicine_1_2015.pdf
40. Мамедов М.К. Трансфузионные вирусные гепатиты - мультидисциплинарная проблема. Современные достижения азербайдж. медицины. 2008;3:3-11. Режим доступа: http://maamjournal.az/download/dost_n3_2008.pdf

References

1. Choo Q., Kuo G., Weiner A. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne Non-A, Non-B viral hepatitis genome. Science. 1989;244:359-362. DOI: 10.1126/science.2523562
2. Decker R. Hepatitis C virus. A scientific overview. Wies-baden-Delkenheim: Abbot GmbH. 1991:5-14.
3. Mikhailov M.I., Mamedov M.K. K 20-ti letiyu identifikatsii virusa gepatita C. Journal of microbiology epidemiology immunobiology. 2010;5:120-124. (in Russian).
4. Goldfield M., Bill J., Black H. et al. Hepatitis associated with the transfusion of HBsAg-negative blood. Hepatitis and blood transfusion. Eds. G.Vyas, H.Perkins, R.Schmid et al. NY.: Grune and Statton. 1972:353-361.
5. Alter H., Holland P., Purcell R. Posttransfusion hepatitis after exclusion of the commercial and HBsAg positive donor. Ann. Int. Med. 1972;77:691-699. DOI: 10.7326/0003-4819-77-5-691
6. Prince A., Brotman B., Grady G. et al. Long-incubation posttransfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis B serum. Lancet. 1974;2:241-242. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)91412-3
7. Alter H., Holland P., Purcell R. The emerging patterns of posttransfusion hepatitis. Amer. J. Med. Sci. 1975;270:329-334. DOI: 10.1097/00000441-197509000-00014
8. Feinstone S., Kapikian A., Purcell R., et al. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. New Engl. J. Med. 1975;292:767-770. DOI: 10.1056/NEJM197504102921502
9. Advances in viral hepatitis. WHO Technical Report Series. N.602. Geneva;1978:68 c. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41223/WHO_TRS_602.pdf?sequence=1&isAllowed=y

10. Alter H., Purcell R., Holland P., Popper H. Transmissible agent "non-A, non-B" hepatitis. Lancet. 1978;1:459-463. DOI: 10.1016/s0140-6736(78)90131-9
11. Tabor E., Gerety R., Drucker J. et al. Transmission of non-A , non-B hepatitis from man to chipanzee. Lancet. 1978;1:463-466. DOI: 10.1016/s0140-6736(78)90132-0
12. Ketiladze E.S., Favopov M.O. Virusnyi gepatit ni A, ni B. Uspekhi gepatologii. Pod red. A.F.Blyugera. Riga: RMI. 1982;10:316-328. (in Russian).
13. Diestag J. Non-A, non-B hepatitis: recognition, epidemiology and clinical features. Gastroenterology. 1983;85:439-462. DOI: https://doi.org/10.1016/0016-5085(83)90336-0
14. Bradley D., McCaustland K., Cook E. et al. Posttransfusion non-A, non-B hepatitis in chimpanzees: physochemical evidence that the tubule-forming agent is a small enveloped virus. Gastroenterology. 1985;88:773-779. DOI: 10.1016/0016-5085(85)90150-7
15. Alter H., Sampliner R. Hepatitis C and miles to go before we sleep. New Engl. J. Med., 1989;321:1538-1540. DOI: 10.1056/NEJM198911303212208
16. Choo Q., Weiner A., Overby L. et al. Hepatitis C virus: the major causative agent of viral non-A, non-B hepatitis. Brit. Med. Bull. 1990;423-441. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072408
17. Mamedov M.K., Mamedova S.M. To 15-th anniversary of identification of hepatitis C virus. Biomedicine (Baku). 2004;1:36-41. Available at: http://biomedicine.az/download/biomedicine_1_2004.pdf (in Russian).
18. Kuo G., Choo Q., Alter H. et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human Non-A, Non-B hepatitis. Science. 1989;244:362-364. DOI: 10.1126/science.2496467.
19. Mamedov M.K., Mikhailov M.I. K istorii otkrytiya i izucheniya virusa gepatita C. Mir virusnykh gepatitov (Moscow). 2010;2:5-8. (in Russian).
20. Mamedov M.K., Mikhailov M.I. От вируса гепатита С до TTV и далее. Инф. Бюлл. Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. 2005;21(2):11-15. (in Russian).
21. Weiner A., Kuo G., Bradley D. et al. Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. Lancet. 1990;335:1-3. DOI: 10.1016/0140-6736(90)90134-q.
22. Mamedov M.K. Viral hepatitis C. Astana: Kainar Press. 2007;188 c. (in Russian).
23. Бекирзаде Г.М., Мамедов М.К., Рзаева Н.Р. О современых подходах к оценке морфофункционального состояния печени у больных хроническими вирусными гепатитами. Биомедицина. 2013;4:3-8. Режим доступа: http://biomedicine.az/download/biomedicine_4_2013.pdf (in Russian).
24. Hepatitis C virus. Eds. Karayiannis P., Main J., Thomas H. London: International medical press. 2009;210 p.
25. Ivanov A.V., Kuzyakin A.O., Kochetkov S.H. Molekulyarnaya biologiya virusa gepatita C. Uspekhi biologicheskoi khimii. 2005;45:37-86. Available at: https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/ivanov.pdf (in Russian).
26. Zhebrun A.B., Kalinina O.V. Viral hepatitis C: evolution of the epidemiologic process, evolution of the virus. Journal of microbiology epidemiology immunobiology. 2016;1:102-112. DOI: 10.36233/0372-9311-2016-1-102-112. (in Russian).
27. Mamedov M.K. A prestigious award for achievements in the study of viral hepatitis C and progress in the fight against this disease. Biomedicine (Baku). 2016;4:98-103. Available at: http://biomedicine.az/download/biomedicine_4_2016.pdf. (in Russian).
28. Mamedov M.K., Dadasheva A.E. Theoretical basis of epidemiology and prevention of transfusion viral infections. Eds. M.I.Mikhailov. Baku: Elm. 2012;249 c. (in Russian).
29. Mamedov M.K., Dadasheva A.E., Kadiyrova A.A. Most important achievements and perspective ways of further development of infectious hepatology. The Modern Achievements of Azerbaijan Medicine. 2016;2:3-11. Available at: http://maamjournal.az/download/dost_n2_2016.pdf (in Russian).
30. Mamedov M.K., Mikhailov M.I., Semenenko T.A., Dadasheva A.E. Transfuzionnye virusnye gepatity: traditsionnye i netraditsionnye aspekty. Mir virusnykh gepatitov (Moscow). 2005;2:4-12. (in Russian).
31. Lopatina T.H. Khконicheskii gepatit C: vnepechnochnye pкoyavleniya, osobennosti klinicheskogo techeniya, diagnostika. Virusnye gepatity. Informatsionyi byull. 2000;2:5-6. Available at: https://medi.ru/info/8168/ (in Russian).
32. Mamedov M.K. Extrahepatic manifestation of infections caused with hepatitis B and C viruses. The Modern Achievements of Azerbaijan Medicine. 2008;2:51-55. Available at: http://maamjournal.az/download/dost_n2_2008.pdf (in Russian).
33. Colombo M., Kuo G, Choo Q. et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in italian patients with hepatocellular carcinoma. Lancet. 1989;2:1006-1008. DOI: 10.1016/s0140-6736(89)91016-7.
34. Mamedov M.K., Mikhailov M.I. Modern statements on the molecular-genetic mechanisms of carcinepogenesis associated with hepatitis B and C viruses. Azerb. J. Oncol. 2006;1:132-138. (in Russian).
35. Mamedov M.K., Mikhailov M.K. Virus gepatita C - ot smeshannoi krioglobulinemii k limfomam. Medical Virology (Moscow). 2007;1:197-204. (in Russian).
36. Mamedov M.K., Mikhaylov M.I. Assessment of oncological aspects in viral hepatitis C studying. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2019;8(2):59-63. doi: 10.24411/2305-3496-2019-12008 (in Russian).
37. Mamedov M.K., Mamedova T.N., Akhmedov Yu. A. Perspectives of investigation of oncological aspects of infection

caused with hepatitis C virus. Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. [Russian Journal of Oncology]. 2019; 24 (1-2): 39-44. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2019-24-1-2-39-44 (in Russian).
38. Mamedov M.K. Development of etiotropic therapy of chronic viral hepatitis C patients - successes, disappointments and hopes. The Modern Achievements of Azerbaijan Medicine. 2014;2:3-13. Available at: http://maamjournal.az/download/dost_n2_2014.pdf (in Russian).
39. Mamedov M.K. Targeted therapy of hepatitis C: yesterday, today and tomorrow. Biomedicine (Baku). 2015;1:3-8. Available at: http://biomedicine.az/download/biomedicine_1_2015.pdf (in Russian).
40. Mamedov M.K. Transfusion viral hepatitis: multidisciplinary problem. The Modern Achievements of Azerbaijan Medicine. 2008;3:3-11. Available at: http://maamjournal.az/download/dost_n3_2008.pdf (in Russian).

Информация о соавторах:

М.И.Михайлов

Член-корреспондент Российской академии наук, профессор, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией вирусных гепатитов, НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, г.Москва, Российская Федерация.

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6636-6801

Information about co-authors:

Mikhailov M.I.

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences, Chief of Viral Hepatitis Laboratory, I.I.Mechnikov's Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russian Federation.

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6636-6801

 DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10018

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10018

Окислительный метаболизм селенита натрия в изолированных эритроцитах человека *in vitro*

С.Я.Гусейнова
Институт биофизики Национальной академии наук, г.Баку, Азербайджан

Резюме: Рассмотрено влияние селенита натрия на развитие перекисного окисления липидов (ПОЛ), накопление метгемоглобина (MetHb), селена, состояние восстановленного глутатиона (GSH) и активность глутиатионпероксидазы (ГП) в изолированных эритроцитах в инкубационной среде содержащей различные конечные концентрации Na_2SeO_3. Выяснено, что низкие (1 мкМ, 5 мкМ) концентрации Na_2SeO_3 мало влияют на статус GSH, а при высоких (50 мкМ и 100 мкМ) концентрациях, GSH заметно истощается, при этом ГП, имеющая GSH в качестве основного субстрата окисления также существенно снижается. Характерно, что высокие конечные концентрации Na_2SeO_3 приводят к усилению окислительных процессов как в гемоглобине, так и в эритроцитах. И наоборот, низкие концентрации Na_2SeO_3 приводят к уменьшению накопления продуктов реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) и MetHb .
Высказано предположение о том, что стимуляция высокими концентрациями Na_2SeO_3 окислительных процессов связано с ингибированием ключевого антиокислительного энзима ГП, что обусловлено образованием селенсульфидных групп в гемоглобине, приводящее к потере внутренних ресурсов GSH и как следствие к потере ГП активности.
Ключевые слова: селен, эритроциты, гемоглобин,глутатион, глутатионпероксидаза.
Для цитирования: Гусейнова С.Я. Окислительный метаболизм селенита натрия в изолированных эритроцитах человека in vitro. Биомедицина (Баку). 2019;17(3):18-23. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10018

Поступила в редакцию: 08.05.2019. Принята в печать: 15.08.2019.

Oxidative metabolism of sodium selenite in isolated human red blood cells *in vitro*

Huseynova S.Y.
Institute of Biophysics of National Academy of Sciences, Baku, Azerbaijan

Abstract: The influence of sodium selenite on the development of lipid peroxidation (LPO), the accumulation of methemoglobin (MetHb), selenium, the state of reduced glutathione (GSH) and the activity of glutathione peroxidase (GP) in isolated red blood cells in an incubation medium containing various final concentrations of Na_2SeO_3 are considered. It was found that low (1 μM, 5 μM) concentrations of $NavSeO_3$ have little effect on the status of GSH, and at high (50 μM and 100 μM) concentrations, GSH is noticeably depleted, while GP having GSH as the main oxidation substrate also decreases significantly. It is characteristic that high final concentrations of Na_2SeO_3 lead to an increase in oxidative processes both in hemoglobin and in erythrocytes. Conversely, low concentrations of Na_2SeO_3 lead to a decrease in the accumulation of thiobarbituric acid (TBA)-active products and MetHb. It has been suggested that stimulation of oxidative processes by high concentrations of Na_2SeO_3 is associated with inhibition of the key antioxidant enzyme GP, which is due to the formation of selenium sulfide groups in hemoglobin, which leads to a loss of internal GSH resources and, as a result, to a loss of GP activity.
Key words: selenium, erythrocytes, hemoglobin, glutathione, glutathione peroxidase.
For citation: Huseynova S.Y. Oxidative metabolism of sodium selenite in isolated human red blood cells in vitro. Biomedicine (Baku). 2019;17(3):18-23. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10018

Received: 03.05.2019. Accepted: 15.08.2019.

Для корреспонденции:
С.Я.Гусейнова
Научный сотрудник, лаборатория экологической биофизики, Институт биофизики НАН Азербайджана, Баку, Азербайджан.
E-mail: seva.gy7@mail.ru

Corresponding author:
Huseynova S.Y.
Researcher, Ecological Biophysics Laboratory, Institute of Biophysics of National Academy of Sciences, Baku, Azerbaijan
E-mail: seva.gy7@mail.ru

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10018

ВВЕДЕНИЕ. Селен является эссенциальным элементом, обладающим важными биологическими свойствами, в том числе и многочисленными регуляторными. На сегодня в организме человека идентифицированы 25 селен содержащих белков, синтез которых осуществляется посредством специфического механизма Sesic, включающие в себя 21-ю аминокислоту, кодирующуюся стоп-кодоном (UGA). Причем селен входит в селенбелки через селен-цистеинильную тРНК, которая в свою очередь синтезируется посредством перехода селенольной группы из селенфосфата в серил-тРНК, тогда как в случае избытка селена, он выводится из организма путем метилирования. На этот счет имеется многочисленные обзоры и монографии [1- 4].

Снижение активности селенсодержащих антиокислительных энзимов сопряжено с развитием патологий сердечно-сосудистой системы [4], заболеваний мозга [5], рака [6], развитием гемолитических анемий различного генеза [7-9] и т.д. Организм получает диетарный селен в форме неорганических и органических соединений (селенметионин, селенцистеин). Принято считать, что в основном, присутствующий в плазме селенпротеин SeP выполняет транспортную функцию по переносу селена в места синтеза других белков [5,6]. В то же время относительно недавно выяснилось, что и в отсутствии SeP селен из селенистой кислоты может распределяться по органам и тканям, образуя различные активные соединения пока еще по неизвестному механизму [10]. Кроме того, из-за широкого использования биологически активных добавок, содержащих селенит натрия, вопрос влияния неорганического селена на эритроциты предопределяет интерес для профилактической медицине и токсикологии. Однако при всех важных полезных свойствах селена, принимающего активное участие при регуляции многих жизненных процессов следует иметь ввиду его высокую токсичность, проявляющуюся при избыточном поступлении в организм. Это связано с очень узким диапазоном между его полезными и токсичными свойствами т.е. отравлением организма так называемым состоянием селеноза: выпадение волос и ногтей, нарушение работы многих органов и тканей [1,2,3].

В 70-е годы прошлого столетия было установлено, что селен из селенита натрия быстро поглощается эритроцитами и претерпевает сложный метаболический путь по восстановлению из (+IV) валентного состояния до (+II) валентного (т.е. до H_2S) [11]. Многочисленными опытами было также установлено, что селен при обогащении селенитом эритроцитов в опытах in vitro и in vivo активно включается в гемоглобиновую фракцию [11-15]. Было также показано, что Se включается в эритроциты и оказывает определенный антиокислительный эффект, влияя на окислительную резистентность гемоглобина и эритроцитов [16,17]. В норме селен активно включается в SH-группы гемоглобина в β-цепи в положении β-цистеин 93, (причем, 95-98% включаемого в гемоглобин селена локализуется именно в β-цепи Hb) и выходит из эритроцитов в форме селенсодержащих альбуминов через анионобменник AE1, перемещаясь в печень, где в основном происходит синтез селенбелков de novo, после чего селен в виде селенбелков поступает в различные ткани и органы, в том числе и в эритроциты [10,18-20].

Избыток связывания селена в гемоглобине (β-цепи) конкурирует с обратимым связыванием с CO_2 и аминогруппой гемоглобина, тем самым увеличивает образование свободного CO_2 [15] и способствует образованию пероксинитрита, который является главной активной формой кислорода (АФК) в эритроцитах [21], что в конечном счете приводит к активации окисления белков и липидов эритроцитов. Таким образом, селенит в избыточных количествах может активировать окислительную модификацию эритроцитов.

В этой связи целью работы явилось изучение влияния концентрации селенита натрия в инкубационной среде, содержащей эритроциты человека, на окислительные процессы в них и окислительного состояния самого гемоглобина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. *В экспериментах были использованы: селенит натрия (Na_2SeO_3), 2,3-диаминонафталин (Acros 15959), глутатион восстановленный ($C_{10}H_{17}N_3O_6S$) (AppliChem), 5,5-Dithio-bis (-2-nitrobenzoesaure) (Ellmans Reagens) crystallized ($C_{14}H_8N_2O_8S_2$-MG 396,4) (Germany), тиобарбитуровая кислота (ТБК) (AppliChem), хлорная кислота ($HClO_4$) (ЛенРеактив), оксиметил аминометан (TRIS) (Вегтон.Ru), азотная кислота (HNO_3), этилендиаминтетроуксусная кислота (ЕДТА), соляная кислота (HCl), гексан, азид натрия (NaN_3) (Biochem (Франция), трихлоруксусная кислота (ТХУ), калий-гексацианид-феррат $K_3[Fe(CN)_6]$, NaCN. Все реактивы химически чистые.*

В модельных опытах основным объектом исследования являлись эритроциты и плазма человека. Была использована кровь доноров, взятая из локтевой вены в пробирки с гепарином. Центрифугированием (850 g в течение 15 мин) проводились отделение плазмы крови от эритроцитов. Для получения суспензии эритроцитов осадок эритроцитов трижды отмывался в десятикратном объеме физиологического раствора (NaCl 0,9 %), центрифугировался при 850 g в течение 15 мин с последующим удалением надосадочной жидкости. Гемолиз эритроцитов достигался путем разбавления эритроцитарной массы дистиллированной водой в со-

 DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10018

отношении 1:9 с последующим замораживанием, оттаиванием и центрифугированием при 10000 G.

Накопление MetHb оценивали по полуэмпирическим формулам, предложенным Szebeni J. [22]. Активность глутатионпероксидазы (ГП) в лизатах эритроцитов определяли по методу Моина В.М. [23]. Уровень ПОЛ эритроцитов оценивали по накоплению окрашенных продуктов малоновогодиальдегида (МДА), реагирующих в цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [24]. Определение селена в биологическом материале проводилось флуориметрическим методом с применением 2,3-диаминонафталина [25]. Все измерения проводили на спектрофотометре СФ-46 (Россия) и флуориметре ФАС (СССР). Статистическая обработка данных проводилась с применением критерия Стюдента (при уровене значимости p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Были проведены опыты по накоплению и распределению селена в изолированных эритроцитах после их инкубирования (гематокрит 20%, 37°С, 0,05 М изотонический НФБ + 0,14 мМ глюкозы) в среде, содержащей Na_2SeO_3 с различными конечными содержаниями в течении 2-ух часов.

Из рисунка 1 видно, что селен уже в первые 10-15 минут максимально накапливается в эритроцитах и чем выше конечная концентрация селенита натрия, тем медленнее идет накопление, т.е. максимум накопления достигается позднее и селен выходит из эритроцитов в более длительные сроки. Относительный выход тем выше, чем ниже количество внесенного в инкубационную среду Na_2SeO_3. Инкубирование суспензии эритроцитов с Na_2SeO_3 после 3-ех кратного промывания НБФ-буфером при условиях, приведенных в рис. 1, также показано, что очень малая часть селена выходит за пределы мембран эритроцитов.

Рассмотрение распределения экзогенного селена по фракциям цитозоля и мембранного остатка показало что, соотношение селена в цельном цитозоле (полный гемолиз достигается дистиллированной водой в течении 10 минут при соотношении 0,5мл паста эритроцитов: 5мл вода, 1:10) и в центрофужном остатке (15000g*30 минут, трехкратное промывание изотоническим НФБ) составляет 95% : 5%, т.е лишь малая часть селена локализуется в мембранном пространстве (1-5%) в зависимости от конечной концентрации. При низких (1 мкМ и 5 мкМ) и умеренных (10 мкМ) конечных концентрациях для мембраносвязанного селена эти показатели выше, чем при высоких концентрациях (50, 100 мкМ). Эти данные свидетельствуют о том, что быстро включаемый селен фактически остается в эритроцитах, в основном, в цитозольной фракции и плохо выводится из эритроцитов в буферное пространство, частично "застревая" в мембранах. По имеющимся многочисленным све-

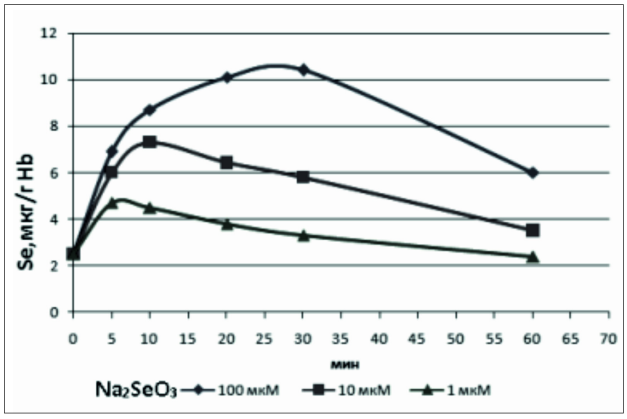


Рис. 1. Кинетика содержания селена в эритроцитах, инкубированных в среде, содержащей Na2SeO3 с конечной концентрацией 1мкМ, 10мкМ, 100 мкМ (период инкубирования 60 мин).

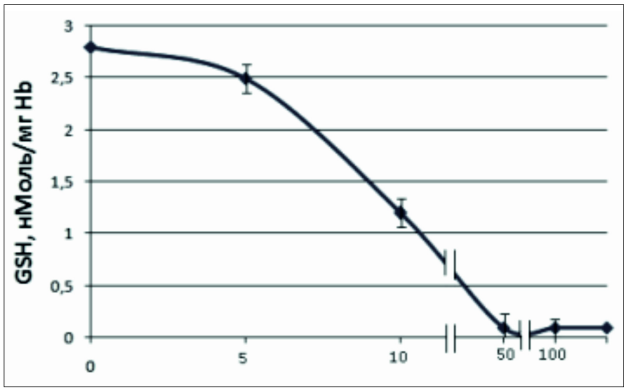
дениям литературы селенит проходит сложный химический метаболизм, в ходе которого селен из селенита накапливается в гемоглобиновой фракции и может выходить лишь при наличии альбуминов плазмы, что именно эти белки обеспечивают выход и последующий обратный транспорт их через анионобменник AE1 [10,19,20]. К 2000-ым годам специальными опытами было также установлено, что селен из селенита непосредственно не реагирует с гемоглобином, а реагирует посредством тиоловых групп, в том числе через GSH, образует селенотрисульфид (селендиглутатион) соединение, взаимодейсвующее с гемоглобином [19].

Существуют веские доказательства того, что в основе метаболизма селенита в эритроцитах лежит взаимодействие его с восстановленным глутатионом (GSH). Подобна реакция описана еще в 1941-ом году Painter E.P. [26]. В дальнейшем эти представления были успешно развиты во многих работах .E. Gatner (1968), M. Sandhocm (1973), T.A. Gasiewicz (1978), K.T. Susuki (1998) [19] и др.

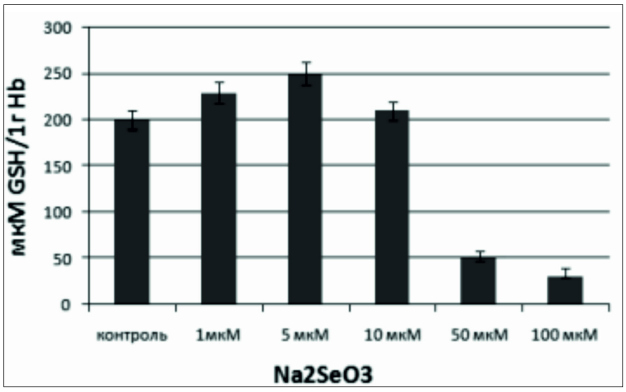
В настоящей работе были изучено состояние статуса GSH в зависимости от конечной концентрации селенита натрия в инкубационной среде. Были выбраны малые (1 мкМ, 5 мкМ), умеренные (10 мкМ) и высокие (50 мкМ и 100 мкМ) концентрации Na_2SeO_3.

Из рис. 2(а) видно, что (время инкубирования 30 минут) при высоких концентрациях Na_2SeO_3 практически полностью истощается GSH, при умеренной концентрации имеет место точка перегиба в изменении количества GSH в сторону уменьшения, тогда как низкие дозы селенита мало влияют на статус GSH. При этом активность ГП (рис. 3(б)) при малых конечных концентрациях селенита несколько поднимается, а при умеренных

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10018



а) Изменение содержания GSH в зависимостиот концентрации Na_2SeO_3



б) Изменение активности ГП в эритроцитах при различных концентрациях Na_2SeO_3

Рис. 2. Изменения, происходящие в инкубационной среде (37°С, РФБ 0,005 М, pH 7,4) в течение 30 мин.

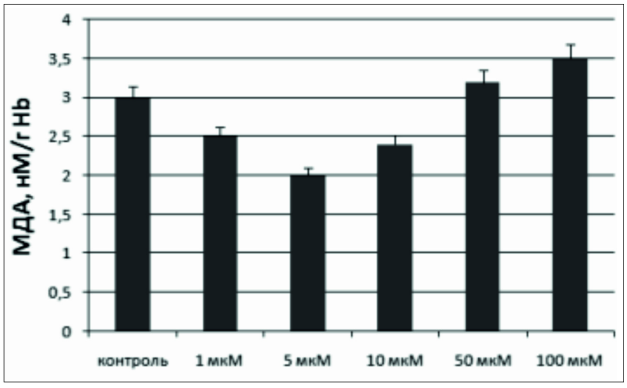
ее уровень мало отличается от контрольного. При высоких же дозах вследствие резкого уменьшения основного субстрата окисления GSH активность ГП заметно снижается вплоть до критических близких к нулю. По видимому, это и есть определенное отражение окислительной токсичности селенита натрия взятого в повышенных концентрациях.

Далее были проведены эксперименты по рассмотрению концентрационного влияния селенита на развитие ПОЛ и гемолиза, накопление MetHb в суспензиях эритроцитов при их обработке селенитом при тех же условиях, что и в предыдущих экспериментах.

Из рис. 3(а) видно, что накопление ТБК-активных продуктов имеет фазовый характер: при низких концентрациях имеет место уменьшение, при умеренных (10 мкМ) концентрациях наблюдается тенденция к уменьшению, а при высоких происходит стимуляция ПОЛ. В то же время изменение концентрации селена в инкубационной среде не оказывает видимого влияния на гемолиз эритроцитов.

Аналогичная картина рис. 3(б) присутствует и при рассмотрении влияния концентрации Na_2SeO_3 на окислительную модификацию гемоглобина (накопление MetHb) из которой видно, что только высокие концентрации Na_2SeO_3 вызывают стимуляцию метгемоглобинобразования в то время, как низкие и умеренные не влияют на этот процесс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исходя из полученных результатов можно сделать некоторые умозаключения: 1. Внесенный в инкубационную среду селенит натрия в зависимости от конечной концентрации может оказывать как антиокислительное, так и проокислительное действие на эритроциты и окислительный статус гемоглобина. 2. Существует определенная отрицательная кореллятивная связь между активностью ГП и ПОЛ изолированных эритроцитов в условиях ограниченных внутрикле-



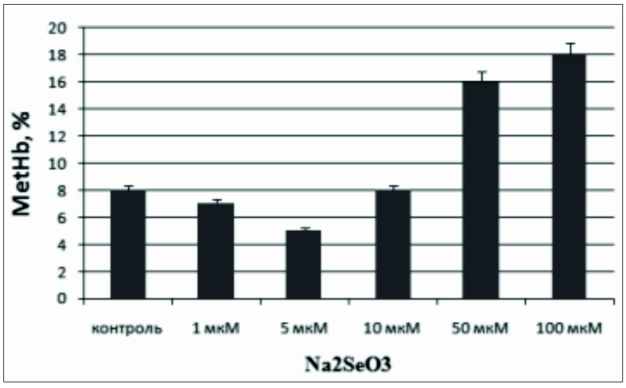


Рис. 3. Накопление продуктов ПОЛ (МДА) и MetHb, в эритроцитах, инкубированных (37°С, РФБ 0,005 М, pH 7,4) в среде, содержащей различные концентрации Na_2SeO_3.

 DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10018

точных ресурсов ГП, что свидетельствует о ее важности в регулировании окислительных процессов. 3. По убыли внутриэритроцитарного восстановленного глутатиона, вызванного образованием селеноглутатиона, включенного в Hb возможна оценка токсичности селенита натрия для эритроцитов, что позволяет оценить концентрационный диапазон лимитирующего действия селенита натрия в эритроцитах на развитие окислительных процессов как в норме, так и при возможном индуцированном окислительном действии других прооксидантов.

Особый интерес представляет собой случай, когда оксид азота (NO) образуемый из нитритов в эритроцитах, выполняющий роль в зависимости от конечной концентрации как антиоксиданта, так и прооксиданта (Hogg), связывается с гемоглобином в геме (нитрозогемоглобин) или включается в β-цепь Hb в положении β-цистеин 93(нитрозилгемоглобин) т.е. фактически в один и тот же сайт совместно с селеном. Ранее было установлено (Belstein, Whanger, 1983) 13 , что в эритроцитах человека существует физиологически нормальное соотношение Se:Hb~1:225, а по данным Гусейнова Т.М. и др. (2012) [16] оно может составлять Se:Hb~1:300. В норме же включение NO в гемоглобин составляет NO: Hb~1:1000 [27], а в β-цепи цистеина-93 еще меньше (на 40%). Таким образом, число вакансий в β-цепи для Se в норме значительно выше, чем число вакансий для NO, что возможно может отразиться на функциональных свойствах Hb по отношению к NO, и в конечном счете на нитритном воздействие на эритроциты.

Литература / References

1. Hatfield D.L., Schweizer U., Tsuji P.A. et al. Selenium. Its Molecular Biology and Role in Human Health. Springer Science+Business Media. 2016;628 p.
2. Schrauzer G. N.. Selenium: Present Status And Perspectives In Biology And Medicine. Published by Humana Press Inc., United States. 2012;316 p.
3. Reilly C.. Selenium in Food and Health. Second Edition, Springer. 2006;206 p.
4. Schomburg L. Dietary Selenium and Human Health. Nutrients. 2017;9(1):22. DOI: 10.3390/nu9010022.
5. Yoshida S., Hori E., Ura S., et al. Comprehensive Analysis of Selenium-Binding Proteins in the Brain Using Its Reactive Metabolite. 2016;64(1):52-58. DOI: 10.1248/cpb.c15-00689.
6. Elhodaky M, Diamond A.M. Selenium-Binding Protein 1 in Human Health and Disease. Published online. 2018;19(11): 34-37. DOI: 10.3390/ijms19113437.
7. Hamdy M.M, Mosallam D.S, Jamal A.M. et al. Selenium and Vitamin E as antioxidants in chronic hemolytic anemia: Are they deficient? A case-control study in a group of Egyptian children. 2015. 6(6):1071-1077. DOI: 10.1016/j.jare.2015.01.002
8. Liao C, Carlson B.A, Paulson R.F, Prabhu K.S. The intricate role of selenium and selenoproteins in erythropoiesis. Free. Radic. Biol. Med. 2018;127:165-171. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.
9. Delesderrier E, Cople-Rodrigues C.S, Omena J. et al. Selenium Status and Hemolysis in Sickle Cell Disease Patients. 2019;11(9):2211. DOI: 10.3390/nu11092211.
10. Hongoh M., Haratake M., Fachigame N. et al. A thiol-mediated active membrane transport of selenium by erythroid anion exchanger 1 protein. 2012;41(24):7340-7349. DOI: 10.1039/c2dt30707c.
11. Sopyani M., Foller M., Gulbins., et al. Suicidal Death of Erythrocytes Due to Selenium Compounds. Cellular Physiology and Biochemistry. 2008;22:387-394. DOI:10.1159/000185452.
12. Jekins K.J, Hidiroglou M. Binding of Se75 blood and liver cytozolic protein in the prerumenant calf. J. Dairy Sci. 1988;71(2):442-51. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(88)79574-0.
13. Beilstein M.A, Whanger P.D. Distribution of selenium and glutathione peroxidase in blood fraction from humans, rhesus and a querel monkeys, rats and sheep. J. Nutr. 1983;113(11):2138-2146. DOI: 10.1093/jn/113.11.2138.
14. Whanger P.D. Selenocompounds in plants and animals and their biological significance. J Am Coll Nutr. 2002;21(3):223-232. DOI: 10.1080/07315724.2002.10719214.
15. Mas A., Jiang J, Sarkar B. Selenium metabolism in rat and human blood. Biological trace element research; 1988;15(1):97-110. Doi:10.1007/BF02990129.
16. Гусейнов Т. М., Яхъяева Ф.Р., Гулиева Р. Т. Влияние селена на устойчивость гемоглобина к фотоокислительным процессам. Украинский биохимический журнал. 2012;84(2):53-60.
Gusejnov T. M., Jahjaeva F.R., Gulieva R. T. Vlijanie selena na ustojchivost' gemoglobina k fotookislitel'nym processam. Ukrainskij biohimicheskij zhurnal; 2012;84(2):53-60. (In Russian).
17. Гусейнов Т.М., Дадашов М.З., Гулиева Р.Т., Гусейнова С.Я., Джафаров А.И., Яхъяева Ф.Р.Действие умеренных доз нитрита натрия на окислительные процессы в эритроцитах. Участие в них селена. Тезисы докладов Международной научной конференции, посвященной 90-летию Национальной академии наук Беларуси и 45-летию Института биофизики и клеточной инженерии. Беларусь, Минск; 2018;150 с.
Gusejnov T.M., Dadashov M.Z., Gulieva R.T., i dr. Dejstvie umerennyh doz nitrita natrija na okislitelnyie processy v jer-

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10018

itrocytah. Uzastie v nih selena. Tezisy dokladov Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii, posvjashhennoj 90-letiju Nacionalnoj akademii nauk Belarusi i 45-letiju Instituta biofiziki i kletochnoj inzhenerii, Belarus, Minsk; 2018;150 s. (In Russian).

18. Zappulla D. Environmental stress, erythrocyte dysfunctions, inflammation, and the metabolic syndrome: adaptations to CO_2 increases? CardiometabSyndr. 2008;30(1):30-34. DOI: 10.1111/j.1559-4572.2008.07263.x.

19. Suzuki K.T, Shiobara Y., Itoh M. et al. Selective uptake of selenite by red blood cells. Analyst. 1998;123(1):63-67. DOI:10.1039/a706230c

20. Haratake M., Fujimoto K., Masahiro Ono. et al. Selenium binding to human hemoglobin via selenotrissulfide. Biochimica et BiophysicaActa. 2005;1723(1-3):215-220.DOI: 10.1016/j.bbagen.2005.02.002.

21. Minetti M., Pietraforte D., Straface E. et al. Red blood cells as a model to differentiate between direct and indirect oxidationpathway of peroxynitrite. Methods Enzymol. 2008;440:253-272. DOI: 10.1016/S0076-6879(07)00816-6.

22. Szebeni J., Winterbourn C. C., Carrell R. W. Oxidative interactions between haemoglobin and membrane lipid. Aliposomemodel. Biochem. J. 1984;220(3):685-692. DOI: 10.1042/bj2200685

23. Моин В.М. Простой и специфический определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах. Лабораторное дело. 1986;(12):724-727.

Moin V. M. Simple and specific method for determining the activity of glutathione peroxidase in erythrocytes. Lab. Delo; 1986, (12): 724-727. (In Russian).

24. Mengel C.F., Kann H. E. Effect of in vivo hyperoxid of erythrocytes, III in vivo peroxidation of erythrocytes lipid. J. Nutr. Chemical Invest. 1966;45(7):1150-1158. DOI: 10.1172/JCI105421.

25. Назаренко И.И., Кислова И.В., Гусейнов Т.М., Кислова А.М.. Флуориметрическое определение селена 2,3-диаминонафталином в биологических материалах. Ж. Аналитической химии. 1975;30(4):733-738.

Nazarenko I.I., Kislova I.V., Gusejnov T.M. et al. Fluorimetricheskoe opredelenie selena 2,3-diaminonaftalinom v biologicheskih materialah zh. Analiticheskoj himii. 1975;30(4):733-738. (In Russian).

26. Painter E. P. The Chemistry and Toxicity of Selenium Compounds, with Special Reference to the Selenium Problem. Chem. Rev. 1941;28(2):179-213. DOI: 10.1021/cr60090a001.

27. Pawloski J.R, Hess D.T, Stamler J.S. Export by red blood cells of nitric oxide bioactivity. Nature. 2000;409(6820):622-626. DOI:10.1038/35054560.

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10019

Особенности течения раннего периода синдрома длительного раздавливания в зависимости от введения антиоксидантов до или в начале рециркуляции

М.О.Бунятов, О.А.Мирзоев, У.С.Микаилов, А.А.Ханмамедова, А.Б.Мевлиев
Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан

Резюме: Синдром длительного раздавливания (СДР) имеет большое значение для медицины катастроф. Этот синдром встречается как в мирное, так и в военное время. Восстановление циркуляции (рециркуляция) в раздавленном органе неминуемо приводит к вбрасыванию тканевых токсинов в системный кровоток, что вызывает нарушение микроциркуляции не только в раздавленном органе, но и в органах вне раздавливания, каким является и сердце. Определенный интерес представляет изучение микроциркуляции в сердечной мышце в ранний период СДР В этом аспекте нами было проведено экспериментальное исследование на 40 здоровых крысах-самцах линии Вистар весом 200-250г. при моделировании СДР под нембуталовым наркозом (40 мг/кг веса). Одной группе из 20 особей вводился в брюшную полость токоферол-ацетат (20 мг/кг веса) за 10 минут до рециркуляции, другой группе из равного количества особей токоферол-ацетат вводился сразу после рециркуляции. В качестве контроля служили образцы полученные от 10 здоровых животных. Объектом исследования являлась передняя стенка левого желудочка сердца. При изучении использовался метод светооптического анализа полутонких срезов под микроскопом МБИ-15, а ультратонких срезов -методом просвечивающей электронной микроскопии под электронным микроскопом ЭМВ-100АК. Нами было установлено, что введение антиоксиданта токоферол-ацетата в случаях СДР положительно сказывается на восстановлении нарушенной микроциркуляции сердца, особенно если вводить его до рециркуляции в раздавленной части тела.
Ключевые слова: синдром длительного раздавливания, антиоксидант токоферол-ацетат, рециркуляция.
Для цитирования: Бунятов М.О., Мирзоев О.А., Микаилов У.С., Ханмамедова А.А. Особенности течения раннего периода синдрома длительного раздавливания в зависимости от введения антиоксидантов до или в начале рециркуляции. Биомедицина (Баку). 2019;17(3):24-26. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10019

Поступила в редакцию: 12.06.2019. Принята в печать: 15.08.2019.

Features of the course of the early period of the crush syndrome, depending on the administration of antioxidants before or at the beginning of recycling

Bunyatov M.O., Mirzoyev O.A., Mikayilov U.S., Khanmammadova A.A., Mevliyev A.B.
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract: The crush syndrome (CS) has a great importance for disaster medicine. This syndrome occurs in both peacetime and wartime. Restoring circulation (recycling) in a crushed organ inevitably leads to the discharge of tissue toxins into the systemic circulation, which causes an impaired microcirculation not only in the crushed organ, but also in organs outside the crush, which is the heart. The study of microcirculation in the heart muscle is of particular interest in the early period of CS. In this respect, we conducted an experimental study on 40 healthy male Wistar rats weighing 200-250 g while modeling CS under nembutal anesthesia (40 mg/kg body weight). One group of 20 specimens administrated Tocopheryl acetate (20 mg/kg body weight) into the abdominal cavity 10 minutes before the recycling, and the other group of the same number of specimens administrated Tocopheryl acetateimmediately after the recycling. Samples obtained from 10 healthy animals served as control. The object of the study was the anterior wall of the aortic ventricle of heart. During the study, we used the method of light-optical analysis of semifine sections under MBI-15 microscope, and ultrathin sections using transmission electron microscopy under an EMV-100AK electron microscope. We found that the administration of the antioxidant Tocopheryl acetatein the cases of CS positively affects the restoration of impaired microcirculation of the heart, especially if administered before recyclingin the crushed part of the body.
Key words: crush syndrome, antioxidant tocopheryl acetate, recycling.
For citation: Bunyatov M.O., Mirzoyev O.A., Mikayilov U.S., Khanmammadova A.A., Mevliyev A.B.
Features of the course of the early period of the crush syndrome, depending on the administration of antioxidants before or at the beginning of recycling. Biomedicine (Baku). 2019;17(3):24-26. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10019

Received: 12.06.2019. Accepted: 15.08.2019.

Для корреспонденции:
М.О.Бунятов
Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины, Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку, Азербайджан
e-mail: Prof.Bunyatov@mail.ru

Corresponding author:
Bunyatov M.O.
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Forensic Medicine, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan
E-mail: Prof.Bunyatov@mail.ru

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10019

Синдром длительного раздавливания (СДР) и постишемические расстройства имеют большое значение для современной медицины, особенно для медицины катастроф. Массивные закрытые повреждения мягких тканей с развитием СДР встречаются и в мирное и в военное время. Число пострадавших особенно велико в результате землетрясений, оползней, бомбардировок, артиллерийских и ракетных обстрелах. Часто данный синдром наблюдается при обвалах в угольной и горно-рудной промышленности, масштабных авариях на транспорте. СДР у шахтеров и рабочих горно-рудной промышленности считается достаточно частой причиной производственного травматизма. Разновидность СДР - синдром позиционного сдавления может возникнуть при длительном сдавлении большой массы мышц весом собственного тела на фоне коматозного состояния, глубокого патологического сна, в том числе во время сна при тяжелом алкогольном опьянении [1,2,3,4]. Восстановление кровоснабжения после длительного сдавления массивного органа сочетается выбросом в системный кровоток значительного количества токсинов, которые образуются как в процессе ишемии сдавленного органа, так и его механического раздавливания. Возникающие при этом микроциркуляторные нарушения образуются не только на местном, но и на общем уровне. Одним из органов, подверженных такому воздействию, является сердце, в котором отмечаются выраженные функциональные и структурные нарушения, определяющие возникновение эффекта токсического сердца. Это во многом связано со значительным нарушением трофики сердца. При этом наблюдается нарушение гемодинамики как в периоде компрессии, так и после декомпрессии. В органе, затронутом СДР, образуется большое количество токсинов, в том числе катехоламина, гистамина, которые поражают моноцитарные фагоциты. После рециркуляции в его ранний период тканевые токсины в обильном количестве из органа, пораженного СДР, попадают в общий кровоток, что имеет решающее значение в патогенезе острой сердечной недостаточности при СДР [1,2]. Известно, что введение антиоксидантов существенно снижает выраженность микроциркуляторных нарушений в миокарде [5].

В связи с этим нами была поставлена цель: изучить различия в интенсивности восстановления микроциркуляции сердца в ранний период СДР в зависимости от введения антиоксиданта (токоферол-ацетата) до или в начале реваскуляризации органа, пораженного СДР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. *Исследование выполнено в эксперименте на 40 здоровых крысах-самцах линии Вистар весом 200-250г. Под нембуталовым наркозом (40 мг/кг веса) крысам на обе задние конечности накладывали тиски с прижимными планками в соответствии с формой задних конечностей сроком на 6 часов. Одной группе животных в количестве 20 особей за 10 минут до рециркуляции, а другой группе равного количества животных сразу после рециркуляции в брюшную полость вводили токоферол-ацетат (20 мг/кг веса). В качестве контроля служили образцы полученные от 10 здоровых животных. Забор материала производился на высоте ишемии и до 60 минут после рециркуляции. Объектом исследования являлась передняя стенка левого желудочка животных. Использовались метод светооптического анализа полутонких срезов и метод просвечивающей электронной микроскопии ультратонких срезов. Полутонкие и ультратонкие срезы получали соответственно на ультратомах ЛКБ-3 и УМТП-5. Полутонкие срезы изучались под микроскопом МБИ-15, а ультратонкие - под просвечивающим электронным микроскопом ЭМВ-100 АК.*

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В результате проведенных нами исследований установлено, что микроциркуляторное русло сердца, изученное с помощью метода электронной микроскопии, отличается определенной извитостью микрососудов, что связано с сокращением миокарда в момент забора материала. У контрольных животных пространственная архитектоника кровеносного русла миокарда имела обычное строение. При анализе внутриорганного кровеносного русла на высоте ишемии, непосредственно перед рециркуляцией, существенных отличий в структуре микроциркуляторного русло от контрольных животных не обнаружено, хотя отмечалась несколько меньшая извитость капилляров. Мы считаем, что это связано с рефлекторной дилатацией микрососудов сердца в ответ на первые импульсы, поступающие из ишемизированных конечностей. Это приводит к меньшей степени выраженности спазма в ответ на токсичное действие на кардиомиоциты и гладкие мышечные клетки микрососудов сердца. Субмикроскопическая организация миокардиоцитов и компонентов стенок микрососудов не имела существенных отличий от контроля. Определялась умеренная извитость микрососудов, которая была неодинаково выражена в различных участках микрососудого русла сердца. Капилляры, вытянутые в продольном направлении имели большую извитость, чем поперечные анастомозы. Микрососуды несколько большего диаметра отличались слабой извитостью. Через 10 минут после рециркуляции в миокарде начинают формироваться зоны со сниженным кровотоком. Наряду с этим обнаружива-

 DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10019

ются признаки увеличения проницаемости микрососудов и неравномерной сократительной активности миокарда. Отмечалось чередование участков пересокращения и расслабления отдельных пучков миокардиоцитов. Зоны пересокращения миокарда проявлялись резко увеличенной извитостью сосудов, зоны расслабления - относительной прямолинейностью сосудов. Нами было установлено, что микроциркуляция миокарда при введении токоферол-ацетата за 10 минут до рециркуляции и введение его в момент рециркуляции в первые 10 минут после восстановления кровотока ранний период СДР мало отличны. Через 20 минут после рециркуляции восстановление микрокровотока сердца в случае введения токоферол-ацетата до рециркуляции дает более положительную динамику восстановления нарушенной микроциркуляции по сравнению с введением токоферол-ацетата сразу после рециркуляции. Указанная тенденция определялась и через 60 минут после рециркуляции. До 60 минут (ранний период СДР) после начала возобновления кровотока в раздавленных задних конечностях признаки снижения нарушения микроциркуляции сердце по сравнению с контрольной группой были более позитивными при введении токоферол-ацетата, особенно если он вводился до рециркуляции.

Таким образом при СДР нарушение микроциркуляции крови отмечается не только в раздавленном органе, но и в органах вне раздавливания, в том числе и в мышце сердца, на которую действие тканевых токсинов оказывает эффект сердечной недостаточности. Введение антиоксидантов положительно сказывается на уменьшении нарушения микроциркуляции и сами микрососудого сердца, особенно если антиоксидант вводился до возобновления рециркуляции, т.е. до попадания тканевых токсинов в общий кровоток. Введение антиоксидантов до рециркуляции крови в случаях СДР может быть использовано в медицинской практике. Наше экспериментальное исследование позволяет полагать, что введение антиоксидантов в случаях СДР положительно сказывается на восстановлении нарушенной микроциркуляции сердца, тем более если антиоксидант вводился до рециркуляции крови в раздавленной части тела.

Литература / References

1. Бунятов М.О., Мирзоев О.А. Нарушение микроциркуляции миокарда в ранние сроки синдрома длительного раздавления. Биомедицина (Баку). 2011;1:46-47. Режим доступа: http://biomedicine.az/download/biomedicine_1_2011.pdf
Bunyatov M.O., Mirzoyev O.A. Myocardium microcirculation disorders in early terms of a long crush syndrome. Biomedicine (Baku). 2011;1:46-47. Available at: http://biomedicine.az/download/biomedicine_1_2011.pdf (In Russian).
2. Бунятов М.О., Мирзоев О.А., Ханмамедова А.А. Судебно-медицинская оценка морфологических изменений миокарда при смерти в ранние сроки синдрома длительного раздавливания. Биомедицина (Баку). 2015;1:36-37. Режим доступа: http://biomedicine.az/download/biomedicine_1_2015.pdf
Bunyatov M.O., Mirzoyev O.A., Khanmammadova A.A. Forensic medical assessment of morphological changes myocardium during early period of crush syndrome. Biomedicine (Baku). 2015;1:36-37. Available at: http://biomedicine.az/download/biomedicine_1_2015.pdf (In Russian).
3. Sever M.S. The Crush Syndrome (and lessons learned from the Marmara Earthquake). Basel: Karger. 2005;292 p.
4. Better O.S., Rubinstein I.. Management of shock and acute renal failure in causalties suffering from the crush syndrome. Ren. fail.1997;19(5):647-653. DOI: 10.3109/08860229709109030
5. Elskiy V. M., Zavedeja T. Z., Bogatirjova E. V., Kolesnicova S.V.. Effects of ionol, alpha-tocopherol and lipin on the processes of peroxidation in the syndrome of prolonged crush. Fiziol. Zh. (Kiev). 2000;46(6):22-27. Available at: https://fz.kiev.ua/journals/2000_V.46/Fiziologichnyi%20Zhurnal%2046(6)_2000/Fiziologichnyi%20Zhurnal%2046(6)_2000_22-27.pdf

Информация о соавторах:
О.А.Мирзоев
Ассистент кафедры Судебной медицины, Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку, Азербайджан
У.С.Микаилов
Доктор философии по Судебной медицине, доцент кафедры Судебной медицины, Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку, Азербайджан
А.А.Ханмамедова
Доктор философии по Судебной медицине, доцент кафедры Судебной медицины, Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку, Азербайджан
А.Б.Мевлиев
Доктор философии по Судебной медицине, доцент кафедры Судебной медицины, Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку, Азербайджан

Information about co-authors:
Mirzoyev O.A.
Assistant of the Department of Forensic Medicine, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan
Mikayilov U.S.
PhD in Forensic Medicine, Associate Professor of the Department of Forensic Medicine, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan
Khanmammadova A.A.
PhD in Forensic Medicine, Associate Professor of the Department of Forensic Medicine, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan
Mevliyev A.B.
PhD in Forensic Medicine, Associate Professor of the Department of Forensic Medicine, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10020

Рентгеновское и ультрафиолетовое излучения и их воздействие на бактериальные микроорганизмы в "биопленке"

Э.С.Бабаев[1], Ф.Э.Садыхова[2], М.Ш.Пиркулиев[1], Ш.Ш.Байрамова[3], Н.Ф.Муталибова[2], Ф.Дж.Насирова[2], Э.Г.Байрамова[1]

[1]Шемахинская астрофизическая обсерватория им. Н.Туси Национальной академии наук Азербайджана, г. Шемахы, Азербайджан; [2]Азербайджанский Государственный институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, г.Баку, Азербайджан; [3]Институт геологии и геофизики Национальной академии наук Азербайджана, г.Баку, Азербайджан

Резюме: В настоящей работе представлены результаты исследований по оценке морфологических изменений в бактериальной моновидовой (Kl.pn) "биопленке", сформированной в экспериментальных условиях, под воздействием излучений - R, U, U+R. Было выявлено: в контроле - клетки овально-округло-удлиненной формы, плотно покрывающие поверхность "биопленки". Под воздействием рентгеновских лучей, на биопленке, множество трещин на сплошной набухшей клеточной массе. Под воздействием ультрафиолетовых лучей - на поверхности пленки наблюдается уплотнение отдельно расположенных частиц, местами соединенных. Под воздействием рентгеновских и ультрафиолетовых лучей, в их совокупности, наблюдаются существенные изменения структуры биопленки. При этом факт неполного разрушения клеточной популяции согласуется с данными исследователей по устойчивости микроорганизмов, входящих в состав биопленки, по сравнению со свободно плавающими бактериями. Следует отметить, что впервые в эксперименте получены определенные данные по специфике воздействия лучевой энергии (R, U, U+R) на структуру бактериальной "биопленочной" системы. Данная работа выполнена при финансовой поддержке Фонда Развития Науки при Президенте Азербайджанской Республики - Грант № EIF-KETPL-2-2015-1(25)-56/11/1.

Ключевые слова: биопленка, бактериальные микроорганизмы, Рентгеновское излучения, ультрафиолетовое излучения
Для цитирования: Бабаев Э.С., Садыхова Ф.Э., Пиркулиев М.Ш., Байрамова Ш.Ш., Муталибова Н.Ф., Насирова Ф.Д., Байрамова Э.Г. Рентгеновское и ультрафиолетовое излучения и их воздействие на бактериальные микроорганизмы в "биопленке". Биомедицина (Баку). 2019;17(3):27-32. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10020

Поступила в редакцию: 14.06.2019. Принята в печать: 15.08.2019.

X-ray and ultraviolet radiation and their effects on bacterial microorganisms in the "biofilm"

Babayev E.S.[1], Sadikhova F.E.[2], Pirguliyev M.Sh.[1], Bayramova Sh.Sh.[3], Mutalibova N.F.[2], Nasirova F.J.[2], Bayramova E.G.[2]

[1]N.Tusi's Shamakhi Astrophysical Observatory of National Academy of Sciences of Azerbaijan, Shamakhi, Azerbaijan1; [2]A.Aliyev's Azerbaijan State Institute of Postgraduate Medical Education, Baku, Azerbaijan; [3]Institute of Geology and Geophysics of National Academy of Sciences of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan

Abstract: It was presented the results of studies on the assessment of morphological changes in the bacterial mono-type (Kl.pn) "biofilm" formed under experimental conditions, under the influence of radiation - R, U, U+R in this article. It was revealed: in the control - cells of oval-rounded-elongated shape, tightly covering the surface of the "biofilm". Under the influence of X-rays - on a biofilm - a lot of cracks on a solid swollen cell mass. Under the influence of ultraviolet rays - on the surface of the film is observed compaction of separately spaced particles, sometimes connected. Under the influence of x-rays and ultraviolet rays in their totality significant changes in the structure of the biofilm are observed. The fact of incomplete destruction of the cell population, which is consistent with the data of researchers on the resistance of microorganisms that make up the biofilm, compared with free-floating bacteria. It should be noted that for the first time (in the experiment) certain data were obtained on the specifics of the effect of radiation energy (R, U, U+R) on the structure of the bacterial "biofilm" system. This work was carried out with financial support from the Foundation for the Development of Science under the President of the Republic of Azerbaijan - Grant No. EIF-KETPL-2-2015-1(25)-56/11/1. This work was supported by the Science Development Foundation under the President of the Republic of Azerbaijan - Grant № EIF-KETPL-2-2015-1(25)-56/11/1.

Key words: biofilm, bacterial microorganisms, X-ray radiation, ultraviolet radiation
For citation: Babayev E.S., Sadihova F.E., Pirguliyev M.Sh., Bayramova Sh.Sh., Mutalibova N.F., Nasirova F.J., Bayramova E.G. X-ray and ultraviolet radiation and their effects on bacterial microorganisms in the "biofilm". Biomedicine (Baku). 2019;17(3):27-32. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10020

Received: 14.06.2019. Accepted: 15.08.2019.

Для корреспонденции:
Ф.Э.Садыхова
Заслуженный деятель науки, профессор, доктор медицинский наук, кафедра микробиологии и эпидемиологии, Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им.А.Алиева Минздрава Азербайджанской Республики, г. Баку, Азербайджан
E-mail: piraliyevayegana@mail.ru

Corresponding author:
Sadyhova F.E.
Honored Worker of Science, Professor, Doctor of Medical Sciences, Department of Microbiology and Epidemiology, A.Aliyev's Azerbaijan State Institute for Physicians Improvement, Baku, Azerbaijan
E-mail: piraliyevayegana@mail.ru

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10020

В жизни микроорганизмов условия внешней среды имеют такое же большое значение, как и в жизни любого живого существа.

В настоящее время считается бесспорным влияние солнечной активности на всю живую природу Земли, в частности, на человеческий организм со многими ее проявлениями и на "микробиом" живых организмов с получением эффекта изменчивости микроорганизмов с многообразием ее проявления: в частности в настоящем вполне убедительно доказана активация различных нозологий под воздействием гелиомагнитной радиации.

Многочисленные работы по радиационной биологии и медицине, магнитобиологии экспериментально доказывают способность живых организмов так или иначе отзываться на излучения [1,2,3].

Касаясь воздействия космических лучей на биологические объекты (макро- и микроорганизмы), следует отметить, что последние годы отмечены особо активными совместными изучениями данной проблемы физиками, астрономами, медиками, биологами [4].

В настоящем, по проблеме выявления возможных механизмов влияния СА (солнечной активности) на живые организмы, отмечается существенная экологическая значимость электромагнитных полей (ЭМП), но до недавнего времени нет четких представлений о механизмах ЭМП на биосистемы. Это, в определенной степени, связано с отсутствием представлений о том, какие именно характеристики (амплитуды, частотный диапазон, продолжительность воздействия, степень изменчивости) и на каком из структурных уровней живого организма могут оказаться наиболее активными в отношении воздействия на биосистемы.

Относительно структурного уровня имеется ряд противоречивых мнений: в ряде работ [5] имеются предположения, что вариации магнитного поля должны вызвать ответные реакции на системном и организменном уровне; причем отмечается, что максимальной чувствительностью к ЭМП обладает именно целостный организм, а отдельные органы и, тем более, клетки - гораздо меньшей. В других же работах считалось, что максимальное воздействие ЭМП проявляется на субклеточном и молекулярном уровнях.

Существует гипотеза об определяющем влиянии короткопериодических вариаций - Рс-пульсаций ЭМП на состояние клетки.

Выдвинута теоретическая концепция о том, что природные ЭМП оказывают не энергетическое, а информационное воздействие на биосистемы, т.е. представляется, что вариации ЭМП могут оказывать стимулирующее, регулирующее или дестабилизирующее действие в зависимости от определенного характера их спектральных характеристик (частоты, скорости изменения и т.д). Однако, в настоящем, для более определенного описания механизма такого информационного воздействия нет ответа даже на самые необходимые вопросы:

- какие из параметров ЭМП наиболее эффективно воздействуют на биосистемы;

- на каком из уровней (молекулярном, клеточном, организменном) осуществляется это воздействие;

- каковы критические пороги воздействия ЭМП в зависимости от различных условий.

Говоря об утвержденном факте существования воздействия лучистой энергии биосферы на микро- и макроорганизмы и наличие исследований в этом аспекте на клеточном уровне, следует отметить, что имеющиеся исследования в этом направлении относительно микроорганизмов проведены на однослойных планктонных культурах [6,7].

Но в настоящем особо актуальна проблема существования бактерий и вирусов в особой форме - форме "биопленок" ("Biofilm") [8,9].

Следует отметить, что ""биопленка" есть высокоорганизованное сообщество бактериальной и вирусной флоры, образованное как активно функционирующими, так и "покоящимися" или "некультивируемыми, "сессильными", "персистентными" клетками бактерий одного или нескольких видов [10,11,12,13]. Согласно современным представлениям, "биопленка" - непрерывный слой бактериальных клеток, прикрепленных к поверхности и друг к другу, заключенных в биополимерный матрикс. Биопленки широко распространены во внешней среде, а также в организме человека, составляя морфологическую основу хронических инфекций.

Говоря о факте особой устойчивости "биопленок", следует отметить представляющие особый интерес генетические исследования: при сравнении профилей экспрессии генов в клетках одних и тех же бактерий, существующих в составе биопленок или в свободном планктонном состоянии, выявлено в "биопленках" наличие дифференцированно экспрессирующихся генов в разных участках биопленки, что свидетельствовало о том, что отдельные члены бактериального сообщества могут выполнять разные функции, обеспечивая его повышенную выживаемость. Кроме того, установлено, что изменение биологических свойств возбудителей инфекционных заболеваний осуществляется за счет передачи информации внутри сообщества микроорганизмов. В настоящее время выделяют

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10020

несколько способов передачи информации о биологических свойствах микроорганизмов. Первый - за счет кольцевой ДНК-плазмиды, второй - посредством химических соединений и ферментных структур микроорганизмов, третий - физический или энергополевой, без непосредственного контакта микроорганизмов.

Предполагается, что передача сигнала обеспечивается электромагнитными или ультразвуковыми волнами [14].

И, в этой связи, представляется также актуальной проблемой - проблема изучения специфики воздействия лучистой энергии на биопленочную культуру микроорганизмов, столь широко распространенных во внешней среде, рассматриваемых ныне как "резервуар" патогенов и представляющих потенциальную опасность возникновения и распространения инфекционных заболеваний с эпидемиологической точки зрения.

В пояснение к сказанному, следует отметить, что изучение влияния лучистой энергии на микроорганизмы в форме "биопленок" ("biofilm") может представлять особый интерес в плане предмета актуальных ныне исследований по изучению движения той или иной инфекции в зависимости от состояния гелиомагнитных ритмов в биосфере и, в этой связи, особый интерес представляет выяснение вопроса: что же составляет материальную молекулярную основу подъема той или иной инфекции под влиянием различного рода излучений, учитывая известные, но еще не изученные досконально явления: такие, как изменчивость микроорганизмов с фактором резистентности под влиянием лучистой энергии, степень устойчивости и генетической изменчивости микроорганизмов в "биопленках" под влиянием различного рода излучений и реактивации составляющих ее микроорганизмов и "некультивируемых", в том числе, явления мутаций и рекомбинаций, репаративных процессов под влиянием излучений (фотореактивации) - появление дефектных штаммов, у которых нарушена система репарации индуцируемых облучением повреждений, т.е. образование пиримидиновых димеров в ДНК, увеличение количества ДНК; образование свободных радикалов при повреждении ДНК, но которые тем не менее остаются жизнеспособными. Известно также, что магнитные поля могут вызывать изменения биологической вирулентности, необычайно выраженной устойчивости, увеличивают продукцию фага у лизогенных бактерий [15,16].

Все вышеперечисленное может составить материальную основу оживления инфекционного процесса под влиянием лучистой энергии.

Исходя из вышеизложенного, представляется необходимостью изучение специфики влияния различного рода излучений на "биопленки" в плане возможной "провокации" "некультивируемых", "персистентных", "сессильных" форм микроорганизмов с возможным переходом их в вегетативную форму с целью выявления их возможной роли в подъеме инфекции.

Проведенные исследования в данном направлении позволят оценить опасность, которую представляют для человечества как высокие, так и низкие уровни ионизирующего облучения, в аспекте их воздействия на микроорганизменные сообщества - на "биопленки" ("biofilm") во внешней среде.

Целью исследования было выявление специфики и степени морфологической деструкции бактериальных "биопленок" под воздействием лучевой энергии в эксперименте.

Задачей исследования было изучение специфики влияния лучистой энергии (рентгеновых лучей, ультрафиолетовых лучей и их совокупности) на структуру бактериальных биопленок ("biofilm") на модели Klebsiella pneumoniae.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. *Бактериальные "биопленки", полученные по методу O'Tool G.A, Kaplan H., Kolter R. (2000) [17] на модели Kl. pneumoniae. В работе использован выделенный из фекальной суспензии ребенка с ОКЗ изолят Kl. pneumoniae. Бактерии рутинно культивировали на среде Плоскирева, Эндо.*

Для выращивания биопленок в 100 мл флаконы с мясо-пептонным бульоном вносили ночную культуру, содержащую 109 КОЕ/мл с последующим помещением в них металлических подложек для электронной микроскопии с культивированием на них микроорганизмов в "биопленке" в течение 24 часов.

Подложки с биопленкой, сформировавшейся на границе бульон/воздух, промывали стерильным физиологическим раствором, высушивали, подвергали облучению R и U и в их совокупности и исследовали в электронном микроскопе Jeol JSM 6610 LV.

В работе использован облучатель-рециркулятор воздуха ультрафиолетовый бактерицидный ОРУБ-01-КРОНТ с источником излучения бактерицидными лампами TUV30 W производства фирмы Philips (Голландия). Время воздействия 30 минут, получаемая доза в диапазоне УФ-А - "ближнего ультрафиолета" - UVA - 350 нм.

Следует отметить, что используемая доза облучения в эксперименте соответствует солнечным излучениям, получаемым на поверхности Земли:

1. УФ-измерениям с длиной волны (0,1-320 нм);

2. R-рентгеновские излучения имеют энергию от 10 эВ до 250 кэВ, что соответствует излучению с частотой от 2-1015 до 6-1019 Гц и длиной волны от 0,005-100 нм [18].

3. При изучении влияния рентгеновских лучей на структуру "биопленки" использован аппарат "Eco Ray"

 DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10020

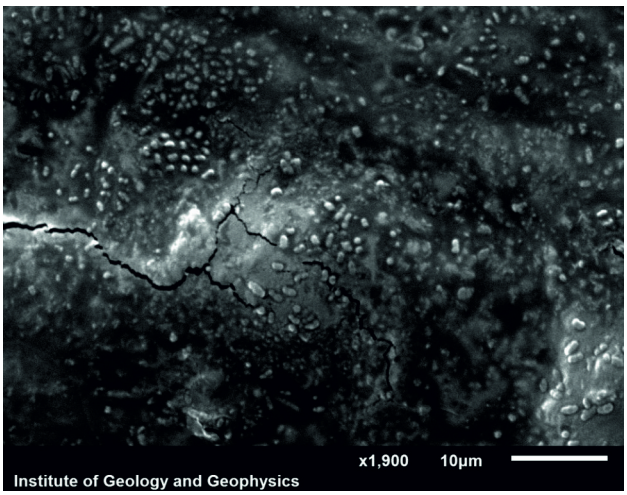


Рис. 1. Контроль

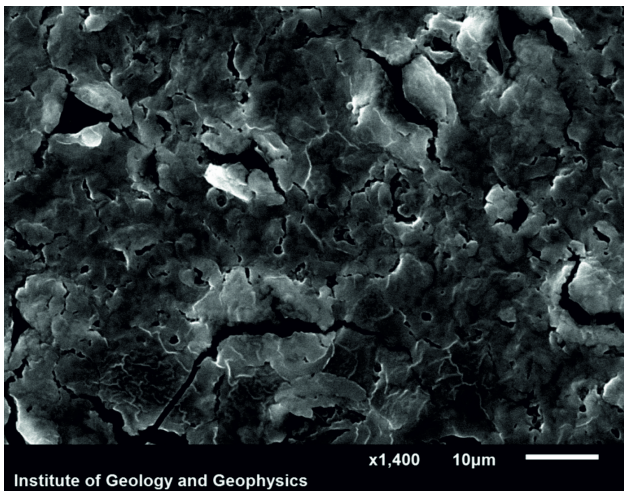


Рис. 2. Множественные трещины на биопленке

для фотографии.

Применены стандартные дозы: киловольтаж (напряжение) - 80 кv (kilo volt); сила тока - 250 mA (mili Amper); время экспозиции - 25 мА/сек.

При этом исследовании (флюрограф) получаемая доза облучения в зивертах = 0,5 mili Zivert.

Время воздействия: 1 сек.

4. Электронно-микроскопические исследования проведены с использованием сканирующего электронного микроскопа японской фирмы Jeol JSM 6610 LV.

Структуру биопленки изучали посредством ультрамикрофотографии изображений.

Снимки были сделаны на сканирующем электронном микроскопе модели JEOL JSM 6610 LV.

Заранее подготовленные специальные столики-образцы с культивированными биопленками, для борьбы с эффектом статики, напылялись платиной в течение одной минуты на ионно-распылительной установке с вращающимся объекто-держателем фирмы Jeol. Далее столик помещался в микроскоп для проведения СЭМ-анализа. Фотографировался общий вид образца, все наблюдаемые особенности изменения структуры при больших и малых увеличениях. Полученные данные сохранялись на съемных носителях информации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

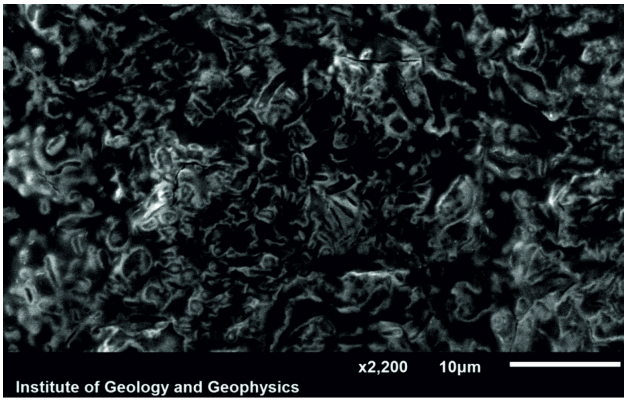
Анализ поверхности биопленки на сканирующем электронном микроскопе показал следующие результаты.

Контроль. Частицы овально-округло-удлиненной формы (рис. 1), местами плотно покрывающие поверхность биопленки.

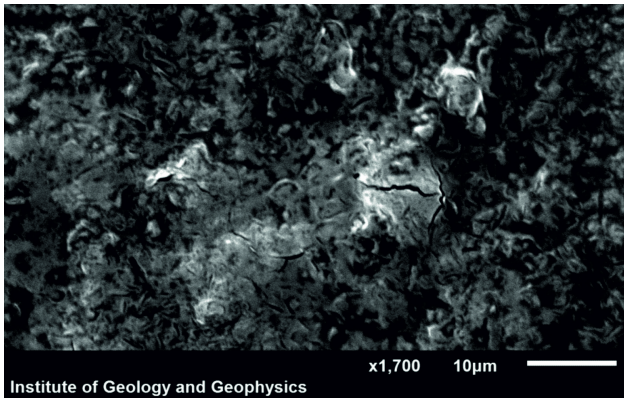
На пленке наблюдается множество трещин, видимо появившихся в процессе набухания биопленки (рис. 2).

R+U. Поверхность биопленки претерпела существенные изменения структуры - частицы отдельно не просматриваются (рис. 3а), а поверхность пленки стала пористой (рис. 3б).

В целом, исходя из вышеотмеченного, т.е выявленных структурных изменений в бактериальной клеточной популяции "биопленок", следует заключение об имеющей место деструкции на клеточном уровне, что согласуется с рядом исследований о проявлении деструкции под воздействием излучений на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях [19]. Кроме того, следует подчерк-



3а



3б

Рис. 3. Поверхность биопленки, претерпевшая существенные изменения структуры

нуть, что проведенные нами исследования говорят о проникающих (деструктивных) возможностях отмеченных выше излучений (в эксперименте) на уровне "биопленок" с высотой в 350 нм, что может способствовать высвобождению вирусно-бактериальной популяции с повышенной вирулентностью и патогенностью из "биопленок" и рассеиванию патогенов, порою неполноценных, но с сохранением возможностей к репарации.

Литература

1. Чижевский А.Л., Шишина Ю.Г. Солнце и жизнь. В ритме Солнца. М.: Наука. 1968;К-62:5-105.
2. Lea D.E. Action of radiation on living cells, Cambridge University Press, London & New York, 1955, 416 p. Available at: https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19551603612
3. Бреус Т.К., Рапопорт С.И. Возрождение гелиобиологии. Природа. 2005;9:54-62. Режим доступа: http://www.1543.su/VIVOVOCO/VV/JOURNAL/NATURE/09_05/IKIAN_6.PDF
4. Хетагурова Л.Г. Хрономониторинг здоровья населения РСО-Алания в системе медико-экологического мониторинга РФ. Возможности хронопрофилактики отрицательных демографических последствий. Хронобиология и хрономедицина: Руководство. Под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Фролова, Л.Г. Хетагуровой. М.: МИА. 2012; 388-402.
5. Мальцев С.В., Г.Ш.Мансурова Что такое биопленка? Природная медицина. (Клинические исследования). Педиатрия. 2011;5(11):7-11. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/chto-takoe-bioplenka
6. Pontefract R.D., Thatcher F.S. A cytological study of normal and radiation-resistant Escherichia coli. Can. J. Microbiol. 1965;11(2):271-278. DOI: https://doi.org/10.1139/m65-033
7. Gates F.L. The reaction of individual bacteria to irradiation with ultraviolet light. Science. 1997;77:350. DOI: 10.1126/science.77.1997.350
8. Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М., Добрица В.П. Атлас ультраструктуры микробиоты кишечника человека. СПб.: СПб. ИИЦ ВМА. 2008:112 с.
9. Романова Ю.М., Гинцбург А.Н. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина. Журнал микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2011;3:99-109. Режим доступа: http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=241040
10. Емцев В.Т., Мишустина Е.Н. Морфология и ультраструктура клеток и бактерий. Другие покоящиеся формы. Микробиология. М.: Юрайт. 2014:3-432.
11. Хмель И.А. Quorum sensing-регуляция экспрессии генов: фундаментальные и прикладные аспекты, роль в коммуникации бактерий. Микробиология. 2006;75(4):457-464.
12. Miller M.B., Bassler B.L. Qurum sensing in bacteria. Ann. Rev. Microbiol. 2001;55:165-199. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev.micro.55.1.165
13. Бухарин О.В. От персистенции к симбиозу микроорганизмов. Журнал микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2012;4:4-9. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17974241
14. Гасретова Т.Д., Синьков О.Н., Хареева Г.Г., Миронов А.Ю. Формирование и распространение MRSA-штаммов у больных с гнойновоспалительными заболеваниями. Клин. лаб. диагн. 2013;4:33-36. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/formirovanie-i-rasprostranenie-mrsa-shtammov-u-bolnyh-s-gnoynovospalitelnymi-zabolevaniyami
15. Поздеев О.К. Факторы внешней среды и микроорганизмы. В кн.: Медицинская микробиология. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010;126 с.
16. Мальцев В.Н., Пашков Е.П. Генетика микробов. В кн.: Медицинская микробиология и иммунология. Под ред. В.В.Зверева. М.: Практическая медицина. 2014;14-509.
17. O'Toole G.A, Kaplan H., Kolter R. Biofilm formation as microbial development. Ann. Rev. Microbiol. 2000;54:49-79. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev.micro.54.1.49
18. Gueymard C.A The sun's total spectral irradiance for solar energy applications and solar radiation models. Solar Energy. 2004;76(4):423-453. DOI: https://doi.org/10.1016/j.solener.2003.08.039
19. Артамонова М.Н., Пчелинцева Е.С., Костишко Б.Б., Пататуркина-Нестерова Н.И. Структура биопленки ризосферы cucurbita PERO L. Научное обозрение. Биологические науки. 2015;1:32-33. Режим доступа: https://science-biology.ru/ru/article/view?id=212

References

1. Chizhevskij A.L., Shishina Y.G. Solnce i zhizn. V ritme Solnca. M.: Nauka, 1968;K-62:5-105. (In Russian).
2. Lea D.E. Action of radiation on living cells, Cambridge University Press, London & New York, 1955, 416 p. Available at: https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19551603612
3. Breus T.K., Rapoport S.I. Vozrozhdenie geliobiologii. Priroda. 2005;9:54-62. Available at: http://www.1543.su/VIVOVOCO/VV/JOURNAL/NATURE/09_05/IKIAN_6.PDF (In Russian).
4. Hetagurova L.G. Hronomonitoring zdorov'ya naseleniya RSO-Alaniya v sisteme mediko-ekologicheskogo monitoringa RF. Vozmozhnosti hronoprofilaktiki otricatel'nyh demograficheskih posledstvij. Hronobiologiya i hronomedicina:

 DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10020

Rukovodstvo. Eds. S.I.Rapoport, V.A.Frolov, L.G.Khetagurova. M.: MIA. 2012; 388-402. (In Russian).
5. Malcev S.V. Chto takoe bioplenka? Prirodnaya medicina. (Klinicheskie issledovaniya). Pediatriya. 2011;5(11):7-11. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/chto-takoe-bioplenka (In Russian).
6. Pontefract R.D., Thatcher F.S. A cytological study of normal and radiation-resistant Escherichia coli. Can. J. Microbiol. 1965;11(2):271-278. DOI: https://doi.org/10.1139/m65-033
7. Gates F.L. The reaction of individual bacteria to irradiation with ultraviolet light. Science. 1997;77:350. DOI: 10.1126/science.77.1997.350
8. Rybalchenko O.V., Bondarenko V.M., Dobritsa V.P. Atlas ultrastruktury mikrobioty kishechnika cheloveka. SPb.: IITs VMA. 2008:112 p. (In Russian).
9. Romanova YU.M., Gincburg A.N. Bakterialnye bioplenki kak estestvennaya forma sushchestvovaniya bakterij v okruzhayushchej srede i organizme hozyaina. Zhurnal mikrobiol., epidemiol. i immunobiol., 2011;3:99-109. Available at: http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=241040 (In Russian).
10. Emcev V.T., Mishustina E.N. Morfologiya i ultrastruktura kletok i bakterij. Drugie pokoyashchiesya formy. Mikrobiologiya, M.:Yurajt, 2014;3-432. (In Russian).
11. Khmel I.A. Quorum-sensing regulation of gene expression: Fundamental and applied aspects and the role in bacterial communication Microbiology (Mikrobiologiya). 2006;75(4):457-464.
12. Miller M.B., Bassler B.L. Qurum sensing in bacteria. Ann. Rev. Microbiol. 2001;55:165-199. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev.micro.55.1.165
13. Bukharin O.V. Ot persistencii k simbiozu mikroorganizmov. Zhurnal mikrobiol., epidemiol. i immunobiol. 2012;4:4-9. Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17974241 (In Russian).
14. Gasretova T.D., Sin'kov O.N., Hareeva G.G., Mironov A.YU. (2013) The formation and spread of MRSA srains in patients with pyoinflammatory diseases. Klin. lab. diagn. 2013;4:33-36. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/formirovanie-i-rasprostranenie-mrsa-shtammov-u-bolnyh-s-gnoynovospalitelnymi-zabolevaniyami (In Russian).
15. Pozdeev O.K. Faktory vneshnej sredy i mikroorganizmy. In: Medicinskaya mikrobiologiya. M.: GEOTAR-Media. 2010;126 p. (In Russian).
16. Malcev V.N., Pashkov E.P. Genetika mikrobov. In: Medicinskaya mikrobiologiya i immunologiya. Eds. V.V.Zverev. M.: Prakticheskaya meditsina. 2014;14-509. (In Russian).
17. O'Toole G.A, Kaplan H., Kolter R. Biofilm formation as microbial development. Ann. Rev. Microbiol. 2000;54:49-79. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev.micro.54.1.49
18. Gueymard C.A The sun's total spectral irradiance for solar energy applications and solar radiation models. Solar Energy. 2004;76(4):423-453. DOI: https://doi.org/10.1016/j.solener.2003.08.039
19. Artamonova M.N., Pchelinceva E.S., Kostishko B.B., Pataturkina-Nesterova N.I. Structure of rhizospheras biofilm of cucurbita PEPO L. Nauchnoe obozrenie. Biologicheskie nauki. 2015;1:32-33. Available at: https://science-biology.ru/ru/article/view?id=212 (In Russian).

Информация о соавторах:
Э.С.Бабаев
Кандидат физико-математических наук, доцент, Шемахинская астрофизическая обсерватория им.Н.Туси Национальной академии наук Азербайджана, г. Шемахы, Азербайджан
М.Ш.Пиркулиев
Научный сотрудник, Шемахинская астрофизическая обсерватория им. Н.Туси Национальной академии наук Азербайджана, г. Шемахы, Азербайджан
Ш.Ш.Байрамова
Заведующая сектором Палеофлористики, Институт геологии и геофизики Национальной академии наук Азербайджана, г. Баку, Азербайджан
Н.Ф.Муталибова
Кандидат медицинских наук, Азербайджанский Государственный институт усовершенствования врачей им. им.А.Алиева, г.Баку, Азербайджан
Ф.Дж.Насирова
Азербайджанский Государственный институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, г.Баку, Азербайджан
Э.Г.Байрамова
Шемахинская астрофизическая обсерватория им. Н.Туси Национальной академии наук Азербайджана, г. Шемахы, Азербайджан

Information about co-authors:
Babayev E.S.
PhD in Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, Shamakhi N. Tusi's Astrophysical Observatory of National Academy of Sciences of Azerbaijan, Shamakhi, Azerbaijan
Pirkuliyev M.Sh.
Researcher, Shamakhi N. Tusi's Astrophysical Observatory of National Academy of Sciences of Azerbaijan, Shamakhi, Azerbaijan
Bayramova Sh.Sh.
Head of the Paleofloristics Department, Institute of Geology and Geophysics of National Academy of Sciences of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan
Mutalibova N.F.
PhD, A.Aliyev's Azerbaijan State Institute of Postgraduate Medical Education, Baku, Azerbaijan
Nasirova F.J.
A.Aliyev's Azerbaijan State Institute of Postgraduate Medical Education, Baku, Azerbaijan
Bayramova E.G.
Shamakhi N. Tusi's Astrophysical Observatory named after N. Tusi of National Academy of Sciences of Azerbaijan, Shamakhi, Azerbaijan

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10021

К 90-летию противочумной службы Азербайджана

М.К.Мамедов, А.Э.Дадашева, Р.И.Исмаилова
Республиканская противочумная станция, г.Баку, Азербайджан

Резюме: Очерк посвящен развитию противчочумной службы Азербайджана и раскрывает особенности деятельность противочумной станции и ее региональных отделений.
Ключевые слова: противочумные станции, противочумная служба Азербайджана, противочумная служба СССР
Для цитирования: Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Исмаилова Р.И. К 90-летию противочумной службы Азербайджана. Биомедицина (Баку). 2019;17(3):33-37. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10021

Поступила в редакцию: 02.07.2019. Принята в печать: 15.08.2019.

Concerning 90 years anniversary of antiplague service of Azerbaijan

Mamedov M.K., Dadasheva A.E., Ismailova R.I.
Republic Anti-plague Station, Baku, Azerbaijan

Abstract: The paper is dedicated to development of antiplague service of Azerbaijan and describes of peculiarities of activity of antiplague station and its regional divisions.
Key words: antiplague stations, Azerbaijan antiplague service, USSR antiplague service
For citation: Mamedov M.K., Dadasheva A.E., Ismailova R.I. Concerning 90 years anniversary of antiplague service of Azerbaijan. Biomedicine (Baku). 2019;17(3):33-37. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10021

Received: 02.07.2019. Accepted: 15.08.2019.

Для корреспонденции:
А.Э.Дадашева
Доктор медицинских наук, старший начный сотрудник, Республиканская противочумная станция 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.
PhD, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Republic Anti-plague Station of the Ministry of Health of the Azerbaijan Republic, Baku, Azerbaijan
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9296-3426
E-mail: aibeniz@inbox.ru

 DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10021

На протяженние первых 20 лет XX в на территории Азербайджана было зарегистрировано несколько вспышек чумы, которые ликвидировались силами губернских санитарно-полицейских служб и рассматривались как проявление естественного процесса распространения чумы из Ирана, признаваемого эндемичным в отношении этой инфекции [1].

Однако, в конце 20-х и начале 30-х гг XX в рассматривалось предположение о том, что возникновение вспышки чумы, зарегистрированной в 1930-1931 гг может быть результатом заноса инфекции в юго-западную часть Азербайджана с провокационными целями.

Это послужило одним из мотивов организации в Азербайджане специализированных учреждений, занимающихся профилактикой чумы. Правительство бывшего СССР, намереваясь усилить сантарно-эпидемиологическую службу в южных регионах страны, решило создать на их территориях сеть учреждений, подчиненных противочумной службе страны [2].

Для предотвращения повторного заноса чумы в страну из сопредельных государств через границу Азербайджана почти 90 лет назад, в 1930 г были организованы противочумные пункты, расположенные вдоль границы с Ираном - в городах Астара, Лянкаран, Билясувар, Карадонлы, Гадрут, Джульфа и Худаферин - они должны были выполнять карантинные и наблюдательные функции.

Одновременно, на базе НИИ микробиологии в г.Баку был организован противочумный подотдел, который должен был координировать и контролировать работу всех противочумных пунктов и, в частности, проведение ими мероприятий по защите территории от чумной инфекции [3]. Создание этих структур стало событием, ознаменовавшим появление в Азербайджане первых учреждений протвочумной службы.

В 1932 г в противочумный подотдел был реорганизован в лабораторию особо опасных инфекций (ООИ), на основе которой летом 1934 г была создана противочумная станция (ПЧС), подчиненная институту (с 1935 г он назывался НИИ эпидемиологии и микробиологии), но территориально расположенная за его пределами. Станция получила название Азербайджанской противочумной станции (АзПЧС). В это же время противочумные пункты в других городах были переименованы в противочумные отделения (ПЧО) АзПЧС [4].

Итак, окончательно сформировавшаяся в Азербайджане противочумная служба напрямую подчинялась Наркомату здравоохранения, а с 1946 г - Министерству здравоохранения (МЗ) СССР и стала частью противочумной службы Советского Союза.

К этому моменту некоторые из ПЧО были передислоцированы и в итоге оказались в городах Лянкаране, Имишли, Гадруте и Джульфе. Позднее ПЧО были открыты в г.Мингечевире (в 1956 г), г.Хачмасе и г.Шамкире (в 1957 г). Врачебные и биологические кадры для работы в АзПЧС традиционно проходили 6-ти месячную специализацию в одном из Научно-исследовательских противочумных институттов (НИПЧИ) - в г.Саратове, а чаще в г.Алма-Ате или г.Иркутске.

Заметим, что АзПЧС стала первой в Закавказье - аналогичные учреждения были открыты в г.Тбилиси в 1942 г и в г.Ереване в 1943 г. Между тем, открытие АзПЧС по времени совпало с открытием НИПЧИ в г.Ростове-на-Дону и ПЧС в г.Ставрополе.

С 1938 г работа АзПЧС и подведомственных ей ПЧО курировалась старейшим в Советском Союзе и расположенным в г.Саратове НИПЧИ "Микроб", с 1939 г - Ростовским НИПЧИ. С 1941 г работу АзПЧС курировала ПЧС в г.Ставрополе (в 1952 г преобразованная в НИПЧИ Кавказа и Закавказья) [2].

Деятельность АзПЧС на первых порах территориально ограничивалась лишь зоной, прилегающей к границе Ирана - здесь осуществлялось лабораторно-бактериологическое исследование только синантропных грызунов - серых крыс и домовых мышей, обитающих в жилищах человека. С 1939 г стали проводиться и экспедиционные исследования и на других территориях, причем впервые начали бактериологически исследовать отловленных диких грызунов и их эктопаразитов: блох и клещей. Для систематического проведения этой работы в штат АзПЧС и ПЧО были включены зоологи и энтомологи.

Эта работа позволила детально изучить видовой состав грызунов и их эктопаразитов и особенности их распространения на соответствующих территориях. С 1940 г "полевой" материал исследовался параллельно на чуму и туляремию.

Благодаря такой работе, систематически проводимой в разных регионах республики, были идентифицированы три, расположеных в их пределах, природных очага чумы: в 1953 г - Закавказский равниннопредгорный очаг, расположенный на Апшеронском полуострове; в 1962 г - высокогорный очаг на территории Нахчыванской Автономной Республики и в 1967 г - очаг на левом берегу р.Аракс.

Эти данные разрушили миф о заносном характере чумы и доказали, что Азербайджан является

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10021

эндемичным в отношении этой инфекции. Кроме того, к концу 60-х гг, помимо очагов чумы, были открыты и изучены два типа природных очагов туляремии [5].

Несмотря на то, что основным направлением работы АзПЧС был эпизоотологический (при необходимости, эпидемиологический) надзор за очагами чумы, она осуществляла надзор и за другими зоонозными инфекциями: туляремией, сибирской язвой и даже бруцеллезом. Наконец, с начала 60-х гг на АзПЧС, была возложена работа по эпидемиологическому надзору и за холерой. В 1963 г АзПЧС была переведена в новое хорошо оборудованное здание, что улучшило условия работы и ее качество.

Сотрудники АзПЧС постоянно вели научную работу по проблемам диагностики и профилактики чумы и туляремии, а позже и по проблемам других ООИ. Еще в 1957 г Совмин СССР приравнял АзПЧС к НИИ 2-й союзной категории, а в ней функционировал ученый совет. По материалам проведенных здесь исследований сотрудниками АзПЧС были защищены 3 докторские и 40 кандидатских диссертаций [6]. Надо отметить и то, что пройдя научную школу в АзПЧС, некоторые сотрудники переходили в другие научные учреждения, где успешно продолжили свои изыскания. С другой стороны, сотрудники АзПЧС проходили очную аспирантуру в Саратовском и Ставропольском НИПЧИ.

К началу 70-х гг АзПЧС и подведомственные ей ПЧО уже формировали обеспеченную квалифицированными специалистами (врачами и биологами), снабженную автомобильным транспортом и хорошо оснащенную службу, осуществляющую в Азербайджане надзор как за очагами чумы, туляремии и сибирской язвы, так и за холерой.

Существенно, что АзПЧС стала одной из частей всей противочумной системы и между ней и другими учреждениями сложились прочные научно-методические связи, а между сотрудниками этих учреждений даже дружеские отношения [7].

Заметим, что некоторые из бывших сотрудников АзПЧС в свое время перешли на работу в разные НИПЧИ и ПЧС и стали известными учеными и специалистами, как например профессор А.В.Липницкий в Волгоградском НИПЧИ, профессор Б.Н.Мишанькин и врач М.Б.Печерский в Ростовском НИПЧИ, профессор Ю.К.Эйгелис и биолог А.В.Апарин в Саратовском НИПЧИ, А.Б.Тепляков в Московской наблюдательной ПЧС и другие.

К этому времени в ряде зарубежных стран были отмечены вспышки вирусных ООИ с высокими показателями контагиозности и смерности. По мнению специалистов эти инфекции могли быть занесены и в СССР [8]. Поэтому, учитывая возросшие материальные возможности и кадровый потенциал противочумной службы, в конце 70-х гг руководство МЗ СССР поставило перспективную задачу: привлечь эту службу к обеспечению эпидемиологического надзора и за вирусными ООИ.

В начале 80-х гг в план работы отдельных НИПЧИ была включена вирусологическая тематика, а несколько сотрудников службы прошли подготовку по вирусологии в ведущих научных центрах бывшего СССР. К примеру, именно так вирусологом стал один из авторов этого очерка, работавший в АзПЧС. Однако, тогда вопрос о "загрузке" противочумной службы вирусными ООИ так и остался нерешенным.

Тем не менее, к середине 80-х гг противочумная служба Азербайджана, пройдя полувековой путь развития, из небольшого наблюдательного учреждения превратилась в крупную самостоятельную организацию, представленную несколькими структурами, расположенными как в г.Баку, так и в ряде регионов страны. Она успешно и на высоком методическом уровне осуществляла постоянный эпизоотологический надзор за чумой, туляремией, сибирской язвой, бруцеллезом и эпидемиологический надзор за холерой. Более того, она отличалась высокой степенью готовности, при возникновении среди людей случаев заболевания чумой или другими ООИ, к выполнению, как своими силами, так совместно с общей медицинской сетью, всего комплекса необходимых санитарно-карантинных, противоэпидемических и профилактических мероприятий [9].

Кратко охарактеризовав деятельность службы в Азербайджане, надо назвать и ее организаторов и руководителей. С самого начала, с 1930 г до 1941 г службу возглавил С.А.Имамалиев (с 1968 г АзПЧС носит имя С.А.Имамалиева) [6]. В дальнейшем работой службы руководили: М.Г.Ахундов (1941-1944 гг и с 1953-1979 гг), У.А.Мамедзаде (1944-1953 гг), С.Д.Мамедов (1980-1996 гг), М.С.Сафаров (1996-2011 гг) и Р.М.Абдуллаев (2011-2018 гг). Ныне руководителем службы является Т.В.Велиев [10].

Назвав руководителей противочумной службы Азербайджана, являвшейся частью службы всего СССР, вспомним и механизмы управления этой службой. Руководство работой АзПЧС и ее ПЧО, как и других противочумных учреждений всего СССР, осуществляло Главное санитарно-эпидемиологическое управление (ГСЭУ) МЗ СССР.

Вскоре после войны в ГСЭУ был создан отдел

 DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10021

профилактики чумы, руководимый Б.Н.Пастуховым, после ухода которого с 1963 г отделом несколько лет руководил Г.Д.Островский.

С учетом расширения международных связей СССР в 1971 г отдел профилактики чумы был выведен из ГСЭУ, усилен кадрами и преобразован в Главное управление карантинных инфекций (ГУКИ) МЗ СССР, задачами которого стало предупреждение заноса и распространения в СССР карантинных инфекций и обеспечение централизованного руководства всей противочумной службой страны [7].

ГУКИ возглавил И.Д.Ладный, а в 1973 г, после его перехода на работу в ВОЗ, его обязанности исполнял Л.М.Марчук, прежде возглавлявший Московскую наблюдательную ПЧС, а отдел карантина возглавил О.Ф.Богатырев. В 1977 г начальником ГУКИ стал В.П.Сергиев, а его заместителем оставался Л.М.Марчук - в 1981 г он перешел на дипломатическую работу и заместителем начальника стал М.И.Наркевич, ранее возглавлявший СЭС Министерства путей сообщения. В 1988 г В.П.Сергиев перешел на научную работу и М.И.Наркевич стал начальником ГУКИ и был им до создания в 1991 г Госкомитета по санитарно-эпидемиологическому надзору РФ, который, возглавил Г.Г.Онищенко, работавший в ГУКИ заместителем М.И.Наркевича.

Необходимо подчеркнуть, что деятельность АзПЧС четко координировалась из Москвы и руководители ГУКИ регулярно бывали в Баку. При этом, вся работа АзПЧС и, даже научные исследования, централизованно финансировалась из бюджета МЗ СССР.

Распад СССР привел к разделению противочумных учрежденй между образовавшимися независимыми странами. В итоге в 1992 г АзПЧС вместе со всеми ПЧО была передана в ведение МЗ суверенного Азербайджана и стала называться Республиканской ПЧС (РПЧС).

Прекращение союзного финансирования службы затруднило ее деятельность: пришлось свернуть работу по обследованию природных очагов ООИ, минимизировать объем и других исследовательских работ и, в итоге, даже закрыть некоторые из периферийных ПЧО.

Однако вскоре после улучшения экономического положения страны объемы финансирования РПЧС возросли. Уже к 2007 г они позволили не только почти полностью возобновить прежнюю деятельность, но и перестроить ее в соответствии с требованиями нового времении и запросами изменившихся реалий и суверенного государства.

В РПЧС из Республиканской СЭС был переведен отдел ООИ и были открыты соответствующие лаборатории - диагностики чумы, холеры, зоонозов, иммунологии и др. Удалось решить и вопрос о передаче РПЧС контроля за вирусными инфекциями - была открыта лаборатория вирусологии, которая как и другие подразделения РПЧС, была оснащена самым современным оборудованием и приборами, позволявшими на базе РПЧС решать любые диагностические задачи.

В 2017 г РПЧС была передислоцирована в новое специально выстроенное для нее четырехэтажное здание, в котором были предусмотрены все технологические особенности работы этого учреждения.

И сегодня РПЧС - это головное учреждение самостоятельная организация, располагающая значительными материальными, организационными возможностями, кадровым и, даже научными ресурсом. Последнее позволяют ей, осуществлять постоянный эпидемиологический контроль за карантинными и зоонозными, сопронозными и антропонозными инфекциями.

Здесь работают специалисты, хорошо знающие основы эпидемиологии и способные организовывать и координировать деятельность медицинских учреждений при угрозе не только завоза в страну какой либо из ООИ, но ее распространения. Это позволяет ей, вместе с другими государственными структурами, эффективно осуществлять комплекс всех надлежащих профилактических мер по защите границ страны от завоза ООИ, а территорию страны от распространия этих инфекций.

Поэтому при необходимости (при стихийных бедствиях, в период военных действий и др.), сотрудники службы могут, совместно со специалистами других государственных ведомств, руководить развертыванием сил и средств, предназначенных для предотвращения широкого ространения как ООИ, так и прочих инфекций, угрожающих благополучию населения.

Касаясь перспективы дальнейшего развития противочумной службы в нашей стране, следует иметь ввиду, что значение ее деятельности реально выходит за пределы эпидемиологического надзора за чумой и другими карантинными инфекциями. Поэтому уже в обозримом будущем эта служба может быть преобразована и, возможно, переименована в национальную службу, способную направлять и координировать деятельность всего национального здравоохранения в области контроля и надзора не только за чумой, карантинными и ООИ, но и за всеми социально значимыми инфекционными болезнями.

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10021

Литература

1. Широкогоров И.И. Чума (pestis orientalis). Баку: Изд-во Наркомздрава. 1933;58 с.
2. Мамедов М.К., Абдуллаев Р.М. Чума: обшая характеристика и основы профилактики. Баку: Сада. 2014;235 с.
3. Əliyev N.N. Azərbaycanda tibbi profilaktika istiqamətində aparılan tədqiqatların inkisaf tarixi. Bakı: Nurlan. 2002;12-15.
4. Ахундов М.Г., Ленчицкий А.З. История организации противочумных учреждений Азербайджана. Труды Юбилейн. научной конфренции Азербайджанской противочумной станции. Баку. 1959;2:32-42.
5. Талыбзаде А.Н. Противочумная служба - 80 лет на страже эпидемиологического благополучия Азербайджана. Биомедицина (Баку). 2011;3:34-40. Режим доступа: http://biomedicine.az/download/biomedicine_3_2011.pdf
6. Талыбзаде А.Н., Пиралиева Е.У. Диссертационные исследования, выполненные в учреждениях противочумныой службы Азербайджана. Современные достжения азербайджанской медицины (Баку). 2014;1:186-189. Режим доступа: http://maamjournal.az/download/dost_n1_ 2014.pdf
7. Сергиев В.П., Кузнецова К.А. Проотивочумные учреждения. БМЭ (3-е изд). М.: Советская энциклопедия. 1983;т.21:665-666.
8. Ладный И.Д., Гольд Э.Ю. Марчук Л.М., Богатырев О.Ф. Руководство по предупреждению заноса и распространения особо опасных инфекций. М.: Медицина. 1979; 208 с.
9. Мамедов С.Д. 50 лет Азербайджанской противочумной станции. Азерб. мед. Ж., 1985;6:75-76.

References

1. Shipokogopov I.I. Chuma (pestis orientalis). Baku: Izd-vo Hapkomzdpava. 1933;58 p. (In Russian).
2. Mamedov M.K., Abdullayev R.M. The plague. Baku: Sada. 2014;240 p. (In Russian).
3. Aliyev N.N. Azerbaijanda tibbi profilaktika istigametinde aparilan tedgigatlarin inkishaf tarikhi. Baku: Nurlan. 2002;12-15. (In Azeri).
4. Akhundov M.G., Lenchitskii A.Z. Istoriya organizatsii protivochumnykh uchrezhdeniy Azepbaidzhana. Trudy Yubilein. nauchnoi konfrentsii Azepbaidzhanskoi protivochumnoy stantsii. Baku. 1959;2:32-42. (In Russian).
5. Talibzadeh A. Anti-plague service - 80 years of on the guard of epidemiological wellbeing of Azerbaijan. Biomedicine (Baku). 2011;3:34-40. (In Russian). Available at: http://biomedicine.az/download/biomedicine_3_2011.pdf
6. Talybzade A., Piraliyeva Y. Thesis investigations performed in institutions of anti-plague service of Azerbaijan. Modern Achiev. of Azerb. Medicine (Baku). 2014;1:186-189. (In Russian). Available at: http://maamjournal.az/download/dost_n1_ 2014.pdf
7. Sergiev V.P., Kuznetsova K.A. Prootivochumnye uchrezhdeniya. BME (3-e izd). M.: Sovetskaya entsiklopediya. 1983;v.21:665-666. (In Russian).
8. Ladnyi I.D., Gold E.Yu. Marchuk L.M., Bogatyrev O.F. Rukovodstvo po preduprezhdeniyu zanosa i pasprostraneniya osobo opasnykh infektsiy. M.: Meditsina, 1979;208 p.
9. Mamedov S.D. 50 let Azepbaidzhanskoi protivochumnoy stantsii. Azerb. med. Zh., 1985;6:75-76. (In Russian).

Информация о соавторах:

Мамедов М.К.
Профессор, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Республиканская противочумная станция Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, г.Баку, Азербайджан
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9777-1914

Исмаилова Р.И.
Доцент, кандидат медицинских наук, заместитель директора, Республиканская противочумная станция Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, г.Баку, Азербайджан

Information about co-authors:

Mamedov M.K.
Professor, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Republic Anti-plague Station of the Ministry of Health of the Azerbaijan Republic, Baku, Azerbaijan
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9777-1914

Ismailova R.I.
Assosiate Professor, PhD, Deputy Director, Republic Anti-plague Station of the Ministry of Health of the Azerbaijan Republic, Baku, Azerbaijan

ХРОНИКА

К ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА ФАРХАНДЫ САДЫХОВОЙ

Редакционная коллегия журнала "Биомедицина" сердечно поздравляет с Юбилеем Фарханду Эмир кызы Садыхову, видного азербайджанского вирусолога, Заслуженного деятеля науки, доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента Международной экоэнергетической академии и член-корреспондента Российской Академии естественных наук, профессора кафедры микробиологии и эпидемиологии Азербайджанского института усовершенствования врачей им.А.Алиева.

Ф.Э.Садыхова родилась в г.Баку 14 августа 1939 г и, окончив школу, поступила на педиатрический факультет Азербайджанского медицинского института им. Н.Нариманова. Окончив институт в 1964 г, она решила пойти по стопам своего дяди, известного ученого-эпидемиолога С.А.Имамалиева, и занялась проблемой борьбы с вирусными заболеваниями.

В 1965 г она начала работать в лаборатории энтеровирусных инфекций НИИ вирусологии, микробиологии и гигиены им. Г.Мусабекова - с того момента ее научная деятельность была на протяжение более 20 лет связана с этим институтом.

В 1966-1969 гг она училась в аспирантуре и в 1971 г под руководством академика АМН СССР М.П.Чумакова и доцента А.А.Бабаева защитила кандидатскую диссертацию по специальности "вирусология" на тему "Распространение энтеровирусов в питьевой воде по результатам исследования контингента здоровых детей в г.Баку".

С 1971 г и до 1991 г она заведовала лабораторией респираторных вирусов. На протяжение этого периода она занялась проблемой вирусного гриппа и провела цикл исследований по экологии вируса гриппа в нашей республике. Результаты этих исследований стали основой докторской диссертации на тему "Экология вирусов гриппа на территории Азербайджана", успешно защищенную ею в 1989 г по специальности "вирусология" на диссертационном совете в Институте вирусологии им. Д.И.Ивановского АМН СССР в г.Москве.

В 1991 г она была избрана на должность руководителя кафедры микробиологии и эпидемиологии Азербайджанского института усовершенствования врачей им.А.Алиева и занимала эту должность до 2017 г, а затем стала профессором этой же кафедры.

Все эти годы она успешно занималась повышением уровня квалификации врачей, проходивших курсы усовершенствования. Наряду с этим она не прекращала и научную работу. Она автор 3 монографий и более сотни научных работ, опубликованных в Азербайджане и за его пределами, а также нескольких методических рекомендаций. Ею было подготовлено 7 кандидатов наук. Она представляла Азербайджан на нескольких авторитетных международных научных конференциях и выступала с докладами на конгрессах в ряде зарубежных стран. Много лет она была членом диссертационного совета по микробиологии и эпидемиологии и членом комиссии Минздрава по аттестации врачей.

Кроме того, она участвовала в организации в г.Баку под эгидой ВОЗ Национальной лаборатории по полиомиелиту и возглавляла эту лабораторию - в итоге она была удостоена "Золотой медали ВОЗ за ликвидацию полиомиелита в Европе". Кроме того, несколько лет она была консультантом представительства ЮНИСЕФ в Азербайджане.

Мы, ее коллеги и друзья, ценим и любим нашу Фарханду-ханум, высокообразованного ученого, доброго человека и отзывчивого друга и желаем ей крепкого здоровья и больших успехов в ее работе.

Редакционная коллегия

ISSN 1815-3917

Сдано в набор 27.09.2019. Подписано к печати 20.09.2019.
Распространяется бесплатно.
Тираж 250.