

**СОДЕРЖАНИЕ
журнала "БИОМЕДИЦИНА"
№ 4, 2003 год**

Обзоры

А.А.Кадырова

3 Иммунологически обусловленная естественная резистентность и подходы к ее оценке

Оригинальные статьи

С.Р.Гиясбейли

11 Субклинические нарушения функции печени у больных распространенными формами злокачественных опухолей: особенности этиопатогенеза и консервативного лечения

Т.Ш.Мамедова, Ш.И.Магалов

15 Клинические особенности неврологических нарушений у больных острыми вирусными гепатитами

М.М.Керимов

19 К прогностическому значению иммуногистохимической экспрессии некоторых интерлейкинов и их рецепторов у больных раком пищевода

А.А.Рагимов, Н.Т.Гайлов

22 О первом этапе развития лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции в Азербайджане

М.М.Джавад-заде

24 Применение циклоферона в комплексном лечении урогенитального хламидиоза

Г.Ш.Гараев, С.Дж.Алиев, И.А.Шамхалова, К.Г.Гараева, Ш.А.Сафарова

27 Моделирование непроходимости маточной трубы

А.З.Абышев, Э.М.Агаев

30 Конъюгированные антигены на основе синтетических иммуномодуляторов

Краткие сообщения

А.Э.Дадашева, А.Ю.Алиев, А.А.Кадырова, С.М.Мамедова, М.И.Михайлов

36 Специфические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С и некоторые показатели иммунного статуса у больных лимфомами

История биомедицины

38 К 40-летию открытия вируса гепатита В

**CONTENTS
"BIOMEDICINE" journal
No 4, 2003**

Reviews

A.Kadyrova

3 Immunologically mediated natural resistance and approaches to its estimation

Original articles

S.Giyasbeili

11 Subclinic hepatic disorders at patients with advanced forms of malignant tumors: peculiarity of etiopathogenesis and conservative treatment

T.Mamedova, Sh.Mahalov

15 Clinical peculiarities of neurological disorders at patients with acute viral hepatitis

M.Kerimov

19 Concerning significance of immunohistochemical expression of several interleukins and its receptors at esophageal cancer patients

A.Rahimov, N.Gaibov

22 About the first stage of HIV-infection laboratory diagnostics development in Azerbaijan

M.Javad-zade

24 Application of cycloferon in the complex treatment of urogenital chlamidiosis

G.Garayev, S.Aliyev, I.Shamkhalova, K.Garayeva, Sh.Safarova

27 The creation of the model of the uterus tubies obliteration

A.Abyshov, E.Agayev

30 Conjugated antigens on the base of synthetic immunomodulators

Brief communications

A.Dadasheva, A.Aliyev, A.Kadyrova, S.Mamedova, M.Mikhailov

36 Specific markers of the infecting by hepatitis B and C viruses and several parameters of immune status among lymphoma patients

History of biomedicine

38 To 40-th anniversary of hepatitis B virus discovering

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Иммунологически обусловленная естественная резистентность и подходы к ее оценке

А. А. Кадырова

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Многоклеточные организмы, обладая реактивностью (способностью адекватно реагировать на изменяющиеся условия внешней и внутренней среды), приспособливаются к воздействию патогенных факторов, перестраивая в определенных пределах режимы своей жизнедеятельности (адаптивность) (4). Более того, удерживая параметры различных функций в пределах, биологически приемлемых для их существования в качестве живого объекта, они, даже подвергаясь воздействию вредных факторов (до определенного уровня интенсивности их действия), способны эффективно противостоять этим воздействиям. Последнее свойство организмов и составляет сущность физиологической или естественной резистентности (EP), направленной, в итоге, на обеспечение постоянства внутренней среды организма и, соответственно, жизнедеятельности в условиях, когда они подвергаются неблагоприятному воздействию тех или иных факторов (31).

При этом, если адаптивность организмов обеспечивается, в основном, более динамичными механизмами регуляции метаболического гомеостаза, то основа EP формируется не только адаптационными, но и более консервативными механизмами поддержания структурного гомеостаза (СГ) (27).

Резистентность, в широком смысле, определяется как степень устойчивости организма к тому или иному, но конкретному патогенному фактору (11). Однако, наиболее важное утилитарное значение эта категория приобретает в отношении возбудителей инфекций и канцерогенных факторов, действие которых приводит к возникновению глобально распространенных заболеваний человека: инфекционных и онкологических. Именно при этих патологиях наиболее демонстративно высвечивается роль иммунологически опосредованной резистентности (ИОР), как одного из важнейших факторов, предопределяющих не только характер течения и исход заболеваний, но и вероятность их возникновения (2, 12, 23).

Данный обзор просвящен рассмотрению

современной методологии исследования тех аспектов ИОР организма человека, которые обеспечивают устойчивость организма по отношению к возбудителям инфекций и опухолевому росту.

Известно, что важнейшим и весьма типичным компонентом патологии при инфекциях и опухолевом росте являются разнообразные по характеру и выраженности нарушения гомогенности состава клеточных популяций организма, т.е. структурного гомеостаза (СГ). Более того, если при многих других заболеваниях нарушения СГ, как правило, предшествуют нарушения метаболического гомеостаза, то при указанных двух типах патологии такая последовательность событий может нарушиться (25).

Касаясь особенностей нарушений СГ при инфекционных заболеваниях, отметим, что бактериальные (БИ) и вирусные инфекции (ВИ) в данном контексте имеют существенное отличие. При БИ в организм извне проникают прокариотные клетки, таксономически очень "далекие" от эукариотных клеток организма и потому отличающиеся наиболее высокой степенью как генетической, так и фенотипической "чужеродности" для организма. При ВИ, помимо внеклеточных форм вирусов (вирионов), в процессе их внутриклеточной репродукции в организме появляются и его внутриклеточные формы в виде вирусных нуклеиновых кислот и их фрагментов. Экспрессия последних в виде синтеза вирус-специфических белков сопровождаются закономерным изменением и фенотипа (и, в том числе, по спектру мембранных структур) инфицированных ими клеток, которые, при этом обретают лишь определенную степень чужеродности. При этом и для БИ, и для ВИ общим является то, что и при тех, и при других, нарушения СГ являются лишь следствием патологического процесса (исключение составляют только оппортунистические инфекции, при которых обусловленные другими факторами нарушения СГ способствуют их развитию).

В этом контексте совершенно обоснованно находится опухолевый рост. В этом случае

нарушения регуляции СГ способствуют канцерогенезу и предшествуют возникновению злокачественной опухоли (ЗО), а появление опухолевых клеток, уже само по себе, является проявлением нарушения СГ. При этом интенсивная пролиферация опухолевых клеток в процессе прогрессии ЗО сопровождается возрастанием степени их чужеродности и, соответственно, сдвиги в СГ становятся все более и более выраженными (23).

Для детального рассмотрения механизмов, противодействующих нарушениям СГ при указанных типах патологии, кратко остановимся на двух важнейших группах механизмов, обеспечивающих СГ. Первая из них осуществляет контроль за генотипическим постоянством состава клеточных популяций и включает молекулярно-генетические механизмы, обеспечивающие стабильность клеточного генома, а вторая, поддерживающая фенотипическую гомогенность клеток, представлена механизмами, в основе которых лежит иммунная система (26, 30).

Обладая способностью распознавать и разрушать фенотипически чуждые для данного организма клетки, иммунная система осуществляет свою основную и многокомпонентную функцию по обеспечению "иммунобиологического надзора" (21, 42).

Значение этих групп механизмов в обеспечении резистентности к бактериям, вирусам и ЗО не равноценно по степени их участия в обеспечении соответствующей устойчивости. Так, при БИ механизмы первой группы не "включаются", так как бактерии, сильно отличаются от клеток млекопитающих и легко распознаются механизмами второй группы. При ВИ механизмы первой группы направлены на выявление внутриклеточных форм вирусов, а механизмы второй группы - на выявление вирионов. При опухолевом же росте их функционирование осуществляется последовательно: механизмы первой группы препятствуют появлению опухолевых клеток, а механизмы второй группы включаются лишь в том случае, если эти клетки все же возникли.

В то же время, очевидно, что общим для этих трех случаев является активное участие в процессе формирования резистентности механизмов контроля фенотипической гомогенности клеточного состава организма, в основе которых лежит функционирование иммунной системы, осуществляющей иммунобиологический надзор. Последний осуществляется посредством двух последовательно включающихся и преемственно действующих механизмов фенотипического распознавания чужеродных объектов (антиген-независимого и антиген-зависимого) и единого комплексного эффекторного механизма развития иммунологически обусловлен-

ного ответа, направленного на удаление этих объектов из организма (14).

Такой ответ включает в себя ряд типовых эффекторных реакций, развиваемых организмом против чужеродных объектов, практически вне зависимости от того, посредством которого они были распознаны. Важнейшими из них считаются фагоцитоз макрофагами (МФ) и полиморфонуклеарными клетками (ПМН), цитотоксичность естественных киллерных клеток (ЕКК) и Т-киллерных лимфоцитов (Т-кЛЦ), лизис клеток при участии системы комплемента (КТ) и ингибирование пролиферации клеток и репродукции вирусов, осуществляющее интерферонами (ИФН).

Однако, если характер эффекторных реакций мало зависит от природы чужеродного объекта, то механизмы их распознавания имеют существенные особенности.

Антиген-независимые механизмы распознавания хотя и иммунологически неспецифичны по характеру, но реализуясь клетками иммунной системы - иммуноцитами (ИЦ), являются иммунопосредованными. Эти механизмы связаны с функционированием МФ и ЕКК, которые способны распознавать разнообразные чужеродные объекты, даже при первом контакте с ними: они имеют врожденную (естественную) природу и не связаны с иммунологической "памятью". Кроме того, чужеродные объекты, распознанные посредством антиген-независимого механизма, подвергаются килингу, осуществляющему непосредственно ИЦ, что также демонстрирует их иммунопосредованность (*immune-mediated killing*). Эти рекогнитивно-эффекторные реакции объединяются под общей рубрикой ИОР, в пределах которой выделяются два типа ИОР: противоинфекционная (ПИР) и противоопухолевая (ПОР) (5).

Антиген-зависимые (иммунологически специфичные) механизмы реализуются МФ, Т- и В-лимфоцитами и специфическими антителами, носят селективный характер и позволяют распознавать только те чужеродные объекты (антигены), с которыми организм ранее сталкивался и информация о которых уже имеется в иммунологической "памяти". Поскольку они формируются в процессе онтогенеза на основе приобретаемого организмом "опыта", антиген-зависимые механизмы сегодня вынесены за пределы ИОР и рассматриваются как важная составная часть приобретенного иммунитета, как такового. Распознанные посредством этого механизма объекты подвергаются таким эффекторным реакциям, как опосредованный антителами КТ-зависимый лизис и цитотоксичность сенсибилизованных Т-кЛЦ. Эти рекогнитивно-эффекторные реакции составляют основу противоинфекционного иммунитета (ПИИ) и противоопу-

Таблица. Функциональные компоненты и клеточные и гуморальные "участники" иммунологически обусловленной противоинфекционной и противоопухолевой резистентности

Характер устойчивости	Направленность	Распознавание и его "участники"	Эффекторные реакции и их "участники"	
Естественная резистентность	Противоинфекционная	Антиген-независимое: МФ, ПМН, ЕКК ИФН	Фагоцитоз: - МФ, ПМН Цитотоксичность: - МФ, ЕКК, Т-ЛЦ	
	Противоопухолевая		Лизис: - система КТ Ингибиование: - ИФН	
Приобретенный иммунитет	Противоинфекционный	Антиген-зависимое: МФ, ЛЦ, АТ		
	Противоопухолевый			
АББРЕВИАТУРА:				
МФ - макрофаги, ПМН - полиморfonуклеары, ЛЦ – лимфоциты, ЕКК - естественные киллерные клетки, КТ - комплемент; ИФН - интерфероны; АТ - антитела				

холевого иммунитета (ПОИ) (24).

Основные функциональные компоненты и важнейшие клеточные и гуморальные "участники" рекогнитивно-эффекторных реакций иммунологически опосредованной устойчивости организма к инфекциям и ЗО представлены в таблице.

Очевидно, что единство этих иммунообусловленных механизмов распознавания чужеродных объектов и направленных против них эффекторных реакций и составляют основное содержание категории "иммунологическая реактивность" (38).

Соответственно, иммунологический надзор, важнейшей целью которого является обеспечение противоинфекционной и противоопухолевой устойчивости организма, обеспечивается двумя линиями: основу "первой линии" составляют ПИР и ПОР, а "вторая линия" формируется за счет ПИИ и ПОИ (36). Если в обеспечении устойчивости к БИ важнейшее протективное значение имеет вторая линия "обороны", то основой противоопухолевой устойчивости являются факторы, действующие на первой линии. Устойчивость к ВИ примерно, в равной степени детинирируется факторами как первой, так и второй линий (40).

"Суммарная" устойчивость как к инфекциям, так и к ЗО, обеспечивается за счет последовательного включения упоминавшихся выше механизмов распознавания, а реакции деструкции и элиминации чужеродных объектов формируются по единому сходному механизму, отличающемуся лишь незначительными деталями (14). Это означает, что любой тип ИОР есть результат иммунного ответа, формируемого при содружественном (одновременном или последовательном) всех описанных выше механизмов.

Отсюда следует, что итоговый иммунный ответ - есть результат интегрированного между собой многокомпонентного взаимодействия сразу

нескольких типов ИЦ, осуществляющих различные рекогнитивно-эффекторные функции. Такое взаимодействие ИЦ в процессе формирования иммунного ответа, при котором они обмениваются многочисленными гуморальными "сигналами", называется кооперацией ИЦ (36), а носители этих сигналов именуются цитокинами (ЦК) (29, 30, 40).

Переходя к рассмотрению методологии подходов к оценке состояния ИОР и способам идентификации ее депрессии, подчеркнем, что на современном уровне клинической медицины и в условиях развития ее профилактического направления, именно возможность объективно оценить состояние ИОР и направленно стимулировать ее, открывает новые возможности не только лекарственной терапии многих инфекционных и онкологических заболеваний, но и реальные перспективы повышения эффективности их профилактики. Во всяком случае, уже сегодня удается, оценивая состояние ПОР, определять степень риска возникновения некоторых ЗО, а перспектива ощутимого снижения этого риска путем стимуляции ПОР выглядит достаточно реалистично.

Эти обстоятельства, вместе с расширявшимися сегодня возможностями фармакологической стимуляции ИОР с помощью фармакологических средств (адаптогенов, иммуномодуляторов и биотехнологических препаратов цитокинов), результаты применения которых должны мониторироваться, предопределили возрастание значения методов, позволяющих объективно оценивать состояние ИОР.

Подходы к оценке состояния ИОР эволюционировали от первых эмпирических, предпринятых еще К.Пирке и Б.Шиком (1905) попыток применять для этой цели кожно-аллергические пробы, выявляя косвенные признаки (в виде гипо- и анергии) угнетения ИОР, и обычный анализ крови, позволяющий идентифицировать лейкоци-

топению, до современных лабораторных тестов, позволяющих количественно оценивать не только степень, но и характер изменения ИОР.

Интенсивное развитие методов иммунохимии и неинфекционной иммунологии за минувшие 50 лет привело к разработке десятков разнообразных методов и сотен их различных модификаций, позволяющих количественно оценивать многие показатели, прямо или косвенно отражающие состояние иммунологической реактивности в целом и ее звеньев, так или иначе, отвечающих за обеспечение ИОР (35).

Не касаясь здесь нашедших применение в экспериментальных исследованиях методов "интегральной" оценки состояния ИОР у животных (определение 50% летальных доз инфекционных агентов или трансплантационных "доз" опухолевых клеток), не пригодных для оценки состояния ИОР у человека (28), отметим, что используемые ныне в медицинских исследованиях методы оценки состояния ИОР являются косвенными, и основаны на определении в периферической крови либо клеточных, либо гуморальных факторов, принимающих непосредственное участие в обеспечении ИОР.

Соответственно, эти методы можно условно объединить в 2 группы: 1) методы определения в крови количества и/или функционального состояния ИЦ, участвующих в ИОР (МФ, ПМН или нейтрофилов и ЕКК) и 2) методы определения количественных показателей, характеризующих факторы гуморального звена ИОР (компоненты системы КТ, интерфероны и естественные антитела) (15).

Затрагивая методы первой группы, необходимо отметить, что в абсолютном большинстве случаев они, как другие клеточно-иммунологические тесты, воспроизводятся с суспензией клеток, обогащенной определенным видом ИЦ. Процедура получения таких суспензий включает сепарацию определяемого вида клеток с помощью различных методик. Например, некоторые виды ИЦ получают путем центрифугирования в градиентах различной плотности, другие клетки выделяют методом афинной адгезии, например, на нейлоновой вате, третьи - путем селективного разрушения других клеток и т.д.(20).

Не рассматривая методы определения в крови ИЦ, обладающих свойствами МФ, которые, в итоге, сводятся к моноцитам, отметим, что до настоящего времени описано несколько десятков способов оценки функциональной активности МФ. Однако, сегодня широко используются лишь несколько тестов, а именно, определение способность МФ к миграции, адгезии, фагоцитозу и цитотоксичности, а также их чувствительность МФ к хемотактическим факторам. Каждый из этих тестов позволяет оценить лишь

одно конкретное свойство МФ, поэтому наибольшую информацию о функциях этих клеток можно получить при постановке нескольких из них одновременно.

Определение в крови числа и популяционно-морфологического состава (по степени зрелости) ПМН, по всей вероятности, является одним из самых первых лабораторных подходов к оценке ЕР, поскольку нейтропения принималась во внимание как косвенное свидетельство угнетения реактивности еще в начале прошлого века (1).

Функциональную, по существу фагоцитарную активность ПМН можно оценить с помощью нескольких методов, из которых наибольшее распространение получил рекомендованный экспертами ВОЗ количественный тест восстановления этими клетками нитросинего тетразоля (НСТ), позволяющий оценить интенсивность фагоцитоза (поглощения ими частичек этого красителя и его превращения в диформазан) по изменению внутриклеточного кислород-зависимого метаболизма, а также теста на цитотоксическую активность этих клеток (10).

Особое значение в обеспечении ИОР и, особенно, ПОР и устойчивости к ВИ придается ЕКК. В этой связи для оценки ЕР применяются два основных метода: подсчет их количества в крови и определение функциональной активности этих клеток.

Процент ЕКК в крови подсчитывается, в основном, иммунофлуоресцентным методом с помощью моноклональных антител к мембранныму рецептору CD16, который считается основным маркером для идентификации этих клеток. Наряду с этим, в клинических исследованиях успешно применяется и метод подсчета в окрашенных по Папенгейму (или Романовскому) мазках крови "больших гранулосодержащих лимфоцитов", большинство которых представлено именно ЕКК (8).

Функциональная активность ЕКК определяется в "цитотоксических тестах"(ЦТ), позволяющих оценить интенсивность разрушения амлоренных клеток (опухолевых, инфицированных вирусами клеток или клеток других биологических видов животных), которые в этом случае становятся "мишениями", подвергающимися "атаке" ЕКК. Среди нескольких описанных вариантов их постановки, отличающихся лишь способом регистрации факта разрушения клеток-мишней под действием ЕКК, наиболее точными являются радиометрические: в них используются клетки-мишени, в которые введена радиоактивная "метка". При их разрушении она выходит в культуральную среду и регистрируется счетчиком радиоактивности. На смену первого варианта радиометрического варианта, основанного на применении излучающего гамма-лучи радионук-

лида хрома, пришли их модификации с использованием мечеными триотием нуклеозидов (тиимидин, уридин). Однако, наряду с ними, могут использоваться менее точные, но более безопасные и доступные нерадиометрические тесты, основанные на визуальной или биохимической детекции факта разрушения клеток-мишеней (17).

Существует еще один подход к оценке функционального состояния этих клеток, основанный на определении в ЕКК удельной активности аденоиндезаминазы - одного из ключевых ферментов катаболизма пуриновых нуклеотидов. Считается, что снижение активности этого фермента в лимфоцитах может служить весьма информативным иммунобиохимическим маркером иммуно-депрессии, а в ЕКК - указывает на угнетение ИОР (9).

Здесь же надо отметить, что несмотря на то, что Т-ЛЦ не принимают непосредственного участия в рецепторно-эффекторных реакциях ИОР, им, несомненно, принадлежит определенная роль в регуляции функциональной активности, по крайней мере, некоторых из ИЦ, отвечающих за обеспечение ИОР. Поэтому определение их количества в крови и, особенно, определение величины "иммунорегуляторного" индекса (соотношение процентов Т-хелперов и Т-супрессоров) имеет определенную информационную ценность при оценке и ИОР (20). Кроме того, за последние годы получены убедительные данные о важной роли в регуляции иммуноопосредованных защитных реакций и субпопуляций Th1 и Th2. Вероятно, определение соотношения этих двух типов Т-ЛЦ, также может оказаться весьма полезным и при оценке состояния ИОР (36).

Обоснованно стоит априорная оценка состояния ИОР, основанная на определении спектра экспрессии антигенов главного комплекса тканевой совместимости HLA. В основу этого подхода положен тот факт, что сила иммунного ответа жестко детерминирована экспрессией определенных антигенов этой системы. Так, к примеру, известно, что антиген HLA-B27 сцеплен с геном "слабого" иммунного ответа, а локус DR-3 сцеплен с геном слабого функционирования Т-супрессоров и, как следствие, с нарушениями взаимодействия между макрофагами, Т-хеллерами, Т-супрессорами и В-ЛЦ (6). Поэтому, идентифицировав такие гены HLA, можно ожидать наличия у индивидуума конституциональной генетически предопределенной слабости и ИОР.

Завершая рассмотрение методов оценки функционального состояния ИЦ, нельзя не отметить, что они, будучи основаны на феноменологической регистрации проявлений тех или иных свойств (например, цитотоксичности) ИЦ, позволяют получить лишь разнородные и трудно со-поставимые между собой результаты, которые,

сами по себе, не позволяют дать интегральную оценку состояния ИОР. Достаточно объективная картина складывается лишь при анализе результатов использования нескольких различных методов этой группы (19).

Важными гуморальными факторами, принимающими участие в обеспечении ИОР, считаются сывороточные белки, формирующие систему комплемента и ее бактериоцидные субстанции типа лизоцима и др., а их уровень и активность в сыворотке крови в определенной степени отражают состояние ПИР (30). Поэтому гемолитические и биохимические методы определения в крови уровня комплемента и его компонентов, отличающиеся относительной простотой и доступностью, прочно заняли определенное место в методическом арсенале клинико-лабораторной практики (20). Здесь же можно упомянуть и о методах определения "естественных антител", которые однако, сегодня используются довольно редко (12).

Однако, особое место в обеспечении ИОР отводится интерферонам (ИФН) - важнейшим гуморальным факторам противоопухолевой и противовирусной устойчивости организма (14, 22).

В настоящее время методы титрования ИФН, основанные на оценке их противовирусной активности на куриных эмбрионах и в клеточных системах, сохранили свое значение и используются лишь в экспериментальных изысканиях. В клинико-лабораторных исследованиях ныне широко применяется достаточно простые и производительные методы, в основе которых лежит определение концентрации ИФН в сыворотке крови с помощью твердофазного иммуноферментного метода, который оказался пригодным не только для высокоточного определения в сыворотке крови концентраций различных типов ИФН, но и обнаружения и титрования в крови антител к ИФН. Использование же коммерческих наборов реагентов для таких исследований и простых фотометрических приборов позволило существенно упростить методику обследования больных, которая сводится к серологическому исследованию сыворотки крови и расчету концентрации ИФН по калибровочному графику. Это существенно облегчило определение в крови различных типов ИФН и позволило оценивать интерфероновый статус пациентов, который также отражает состояние большинства звеньев ИОР (16).

Этот же принцип лег в основу количественного определения различных ЦК, уровень некоторых из которых также отражает некоторые стороны ИОР. Однако, упомянув о ЦК, необходимо дать некоторые пояснения об их роли в регуляции иммунного ответа и, в том числе, реакций, лежащих в основе ИОР.

ЦК - регуляторные белки, продуцируемые ИЦ, играют исключительно важную роль в процессе кооперации ИЦ. Взаимодействуя со специфическими рецепторами, ЦК могут стимулировать или тормозить не только пролиферацию, дифференцировку и апоптоз, но миграцию и эфекторные функции ИЦ. Они обеспечивают как позитивный, так и негативный контроль пролиферации и дифференцировки лимфоидных клеток, принимающих участие в большинстве рекогнитивно-эфекторных реакций (32). И сегодня ясно, что им принадлежит важная роль в формировании реакций не только приобретенного иммунитета, но и в обеспечении как ПИР, так и ПОР (18, 43).

ЦК изначально являлись составной частью системы регуляции ИОР (однако, без антигенной стимуляции они реализуют свои функции на минимальном уровне). Они участвуют не только в иммунологически обусловленных реакциях ПМН и МФ, но и выполняют важную роль в интеграции механизмов ИОР и приобретенного иммунитета, принимая непосредственное участие в селекции антигенспецифических ЛЦ и регуляции интенсивности и продолжительности иммунного ответа и воспаления. Они влияют на хемотаксис клеток воспаления, активируют микробицидность и цитотоксичность МФ и лейкоцитов и др. (6).

Действие ЦК, как многих других регуляторных субстанций, отличается кратковременностью: они продуцируются ИЦ, передают соответствующий "сигнал" другим клеткам и быстро разрушаются. Это свойство позволяет быстро изменять характер и направленность регуляторного воздействия ЦК на ИЦ (33). При этом эффекты влияния ЦК, взаимодействующих с клеточными рецепторами, подвержены эндогенной модуляции. На эффекты действия ЦК могут влиять другие ЦК, антитела к ЦК, растворимые рецепторы ЦК, способные связываться с ними и блокировать их биологически активные центры, рецепторы ЦК и их антагонистов, ингибиторные белки, а также адегезивные и другие биомолекулы (41).

ЦК действуют по каскадному типу, когда один ЦК индуцирует продукцию другого или нескольких ЦК, а их регулирующее действие, обычно, осуществляется по реципрокному типу: условно выделяют ЦК, повышающие (γ -ИФН, ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-18 и др.) и понижающие (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, ФНО и др.) эффективность ПИР. Эти группы ЦК именуют провоспалительными и противовоспалительными (30, 36).

В рамках этих групп отмечаются не только дублирующие и перекрывающиеся эффекты взаимодействия ЦК, но и синергическое или антагонистическое влияние на иммунные реакции. Так, помимо перекрещивающейся синергической

или антагонистической активности одного ЦК по отношению к другим ЦК, каждый из них способен оказывать усиливающее или угнетающее влияние на выработку других ЦК. Более того, один и тот же ЦК способен оказывать разнонаправленное действие в зависимости от его концентрации, свойств специфического рецептора клетки и ее функциональной активности.

Регуляция развития как клеточного, так и гуморального иммунного ответа ЦК основана на сбалансированном равновесии альтернативных по биологическому действию ЦК, а характер этого ответа зависит от особенностей динамики во времени соотношения уровней провоспалительных и противовоспалительных ЦК. Высказано мнение о том, что грубые и продолжительные нарушения такого равновесия могут стать причиной развития патологии.

Изложенное демонстрирует то, что ЦК представляют собой своеобразные "управляющие" элементы единой системы "унифицированной" регуляции как ИОР, так и приобретенного иммунитета (3). При этом, в функционировании этой саморегулирующейся системы, наряду с ЦК и ИНФ, принимают участие и другие биоактивные молекулы. И, именно, спектр и соотношение уровней различных ЦК, а также интенсивность их выработки, в итоге, определяют не только характер и направленность, но и эффективность формируемых иммуноопосредованных реакций (39).

Учитывая исключительно важную роль ЦК в регуляции как клеточного, так и гуморального иммунитета, можно ожидать, что количественная оценка интенсивности продукции и рецепции различных ЦК у лиц с различной патологией позволит не только определить характер и механизмы развития сдвигов в функционировании ИОР, и, возможно, при конкретной патологии выявить те нарушения в иммунной системе, которые приводят к развитию вторичного иммунодефицита и депрессии ИОР, но и по-новому подойти к их коррекции (34).

Это предопределило перспективы для разработки нового подхода к оценке состояния ИОР, основанного на комплексной оценке, так называемого, цитокинового статуса, определяемого как соотношение уровней в крови различных ЦК и ИФН, а также гуморальных факторов, способных влиять на реализацию регуляторной функции этих веществ. Однако, применению этого подхода, вместо ныне существующих, пока препятствует отсутствие единой системы интерпретации результатов количественного определения ЦК. При этом, сложность однозначной интерпретации связана с существованием целого ряда пока не известных или малоизученных закономерностей и особенностей цитокиновой регуляции функционирования ИЦ, принимающих

участие в ИОР.

В контексте обсуждаемого круга вопросов следует отметить, что несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении механизмов кооперации ИЦ и физиологической роли ЦК в регуляции жизнедеятельности клеток иммунной системы и формировании различных типов иммунного ответа, до сих пор окончательно не расшифрованы фундаментальные механизмы регуляции иммунного ответа, и многие детали функциональных взаимоотношений различных ЦК и ИФН в процессе обеспечении ИОР и, в том числе, ПИР и ПОР как в норме, так и при различных патологических состояниях, остаются не совсем ясными.

В частности, известно, что на разных этапах иммунного ответа и реализации реакций, обеспечивающих ИОР, при различной патологии и, в первую очередь, при таких типовых патологических состояниях, как инфекции и опухолевый рост, спектр и соотношение уровней различных ЦК изменяются, будучи связанными со сменой клеток-продуцентов, интенсивности и характера антигенного и иных воздействий на иммунную систему и со стадией патологического процесса.

Кроме того, ждет своего разрешения и ряд конкретных вопросов, имеющих важное клиническое значение. Так, малоизучен ряд вопросов, связанных с особенностями изменений ПИР у больных со ЗО и до сих пор не ясно, какие из сдвигов в ПИР у онкологических больных играют определяющую роль в развитии у них инфекционных осложнений, являющихся серьезной проблемой в онкологической клинике. С другой стороны, нуждается в дополнительном изучении вопрос об особенностях изменения ПОР у больных БИ и ВИ и, вопрос об необходимых условиях и механизмах формирования предрасположенности к возникновению ЗО у больных хроническими БИ и ВИ (45).

Между тем, даже ответы только на эти вопросы могли бы прояснить не только некоторые особенности функционирования иммунной системы, в целом, и выявить основные точки сопряжения ПИР и ПОР, в частности. Они пополнили бы наши представления о патогенезе иммунных нарушений при инфекционных и онкологических заболеваниях и внесли бы некоторую ясность в вопрос об истинных причинах повышения частоты возникновения ЗО при некоторых хронических БИ (туберкулез легких, хеликобактериоз желудка) и ВИ (гепатит С и др.) (37).

И, наконец, в настоящее время в клинической практике используется все расширяющийся ассортимент современных биотехнологических лекарственных препаратов: ИФН и их индукторы, колонистимулирующие факторы и ЦК, иммуностимуляторы и иммунодепрессанты и др.

(13, 22). Однако, далеко не полностью исследован вопрос о характере комплексного влияния таких препаратов на иммунную систему, в целом, и на ее отдельные звенья (состояние интерферонового статуса и эндогенную продукцию ЦТ и др.), в частности (7). Между тем, результаты подобных исследований позволили бы индивидуализировать назначение таких препаратов, а значит и повысить их эффективность у конкретных больных или отказаться от их применения у других.

Еще одним препятствием на пути широкого применения в диагностических исследованиях метода исследования цитокинового статуса является то, что все еще не разработаны четкие подходы к раннему выявлению угрозы развития депрессии ИОР и иммунодефицита по изменению уровней ЦК в крови.

Тем не менее, изложенное выше позволяет полагать, что описанный подход, со временем наверняка, окажется плодотворным, поскольку, понимание тонких механизмов регуляции сопряжения иммунитета и ИОР откроет новые возможности терапевтического воздействия на иммунообусловленные процессы, играющие важную роль при большинстве заболеваний человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережная Н.М. Нейтрофилы и иммунологический гомеостаз. Киев: Наукова думка, 1988; 2. Бильинский Б.Т., Володько Н.А., Шпарык Я.В. Иммунологические механизмы естественной противоопухолевой резистентности. Киев: Наукова думка, 1991; 3. Витковский Ю.А. Роль цитокинов в регуляции системы гомеостаза. Чита, 1997; 4. Внутренняя среда организма и механизмы защиты клеточного гомеостаза. - В кн.: Основы физиологии человека. Под ред. Б.И.Ткаченко. С.-Пб., 1994, т.1. с.78; 5. Волегов А.И. Устойчивость организма к злокачественным опухолям. М.: Медицина, 1987; 6. Воспаление. Под ред. В.В.Серова, В.С.Паукова. М.: Медицина, 1995; 7. Грачева Л.А. Цитокины в онкогематологии. М.: Алтус, 1996; 8. Гудратов Н.О., Мамедов М.К., Ахмедова И.Н. и др. Определение естественных киллерных лимфоцитов у онкологических больных. Методические рекомендации. Баку, 1992; 9. Гудратов Н.О., Мамедов М.К., Мамедбеков Э.Н., Адигезалова Д.А. Диагностика иммунологической недостаточности на основе определения активности в иммunoцитах ферментов обмена пуриновых нуклеотидов у больных онкологическими заболеваниями и туберкулезом. Методические рекомендации. Баку, 1995; 10. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург: УрО РАН, 2001; 11. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. С.-Пб.: Элби-СПб, 1999; 12. Иммунология инфекционного процесса. Под ред. В.И.Покровского и др. М.: Медицина, 1994; 13. Кадагидзе З.Г. Цитокины и их использование в онкологии. - Межд.Ж иммунореабилитации, 1997, N.6, с.47-57; 14. Кадырова А.А. Иммунная система: два механизма и одна цель. - Биомедицина, 2003, N.3, с.12-16; 15. Кадырова А.А. Современные методы оценки состояния естественной резистентности в медицинских наблюдениях. - Здоровье, 2003, N.10, с.23-24; 16. Кадырова А.А., Ершов Ф.И., Мамедов М.К. Методы количественного определения интерферонов и их значение в современной медицине. - В кн.: Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии. Баку, 2002, с.179-181; 17. Кадырова А.А., Гамирова Н.А., Мамедов М.К. и др. Нерадиометрическая модификация метода оценки цитотоксической активности иммunoцитов. - В кн.: Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии. Баку, 2002, с.175-178; 18. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность. - Клин. лаборатор. диагностика, 1998, N.11, с.21-32; 19. Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н.

Актуальные проблемы оценки иммунной системы человека на современном этапе. Иммунология, 1990, N.8, с.4-7; 20. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. М.: Наука, 1990; 21. Ломакин М.С. Иммунобиологический надзор. М.: Медицина, 1990; 22. Малашенкова И.К., Тазулахова Э. Б., Дидковский Н.А. Интерфероны и индукторы их синтеза. - Терапевтический архив, 1998, N.1, с.43-47; 23. Мамедов М.К. О предрасположенности к опухолям. - Азерб.Ж.онкологии, 2001, N.2, с.99-108; 24. Мамедов М.К., Адигезалова Д.А. - В кн.: Проблемы онкологии и мед. радиологии. Баку, 1992, т.2, с.167; 25. Мамедов М.К., Даашева А.Э. Структурный гомеостаз и его уровни и механизмы. - Здоровье, 2001, N.6, с.3; 26. Мамедов М.К., Даашева А.Э. Современные представления о противоопухолевой защите организма. - Азерб.Ж.онкологии, 2001, N.2, с.9-15; 27. Мамедов М.К., Кафырова А.А. Современные представления о гомеостазе. - Азерб.Ж.онкологии, 2003, N.2, с.129-138; 28. Мамедов М.К., Гудратов Н.О., Мамедов В.Т., Адигезалова Д.А. Методы оценки естественной противоопухолевой резистентности в клинических и экспериментальных исследованиях. Методические рекомендации. Баку, 1992; 29. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995; 30. Ройт А., Бростофф Д., Миел Д. Иммунология. М.: Мир, 1999; 31. Сиротинин Н.Н. Эволюция резистентности и реактивности организма. М.: Медицина, 1981; 32. Фрейдлин И.С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляторной сети. Иммунология. 1995, N.3, с.44-48; 33. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции. - Иммунология, 2001, N.5, с. 4-7; 34. Фрейдлин И.С. Иммунодефицитные состояния. С.-Пб., 2002, с.17-19; 35. Хайтов Р.М., Пинягин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии. - Иммунология, 2001, N.4, с.4-6; 36. Хайтов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000; 37. Царегородцева Т.М., Зотина М.М., Серова Т.И. и др. Прогностическое значение интерлейкинов при хронических забо-

леваниях печени. - Росс. гастроэнтерологический Ж., 2001, N.2, с.156-157; 38. Яриллин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования. - Иммунология, 1997, N.5, с.7-14; 39. Яриллин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999; 40. Яриллин А.А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы. - Иммунология, 2001, №4, с. 16-20; 41. Abbas A., Lichtman A. Pober J. Cellular and molecular immunology. N.Y.: Harcourt Brese &Co., 2002; 42. Burnet F. Immunological surveillance. London, 1960; 43. Cohen M., Cohen S. Cytokine function. - Amer.J.Clin. Pathol., 1996, v.105, p.589-598; 44. Peakman M., Vergant D. Basic and clinical immunology. N.Y.: Acad.Press, 1997; 45. Restifo N., Wunderlich J. Essential immunology. - In: Cancer: Principles and practice of oncology. Eds. V.De Vita et al. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p.43-76.

SUMMARY

Immunologically mediated natural resistance and approaches to its estimation

A.Kadyrova

The review summarized modern information about main mechanisms of natural immunemediated resistance (IMR) to infections and malignant tumors and analyzed possibility of application of methods for determination of functional condition of IMR. Author demonstrated perspective of usage for this purpose the unified method of cytokines quantitation.

Поступила 10.10.2003

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Субклинические нарушения функции печени у больных распространенными формами злокачественных опухолей: особенности этиопатогенеза и консервативного лечения

С. Р. Гиясбейли

Онкологический научный центр,
г. Баку, Азербайджанская Республика

В самом начале 90-х гг. минувшего века азербайджанские онкологи в клинико-лабораторных наблюдениях показали, что у части больных злокачественными опухолями (ЗО) регулярно выявляются биохимические признаки (БП) бессимптомно протекавшей патологии печени, условно названной "субклинической гепатопатией" (СКГ) (28). Этот факт заложил основу нового, интенсивно развивающегося в нашей стране направления научных изысканий - изучение не только широты распространения и этиологии СКГ у больных различными ЗО, но и, главное, их клинического значения.

Метаанализ результатов исследований азербайджанских онкологов, выполненных в 1991-2000 гг. показал, что частота выявления БП СКГ составляла 34,4% у больных раком легкого (РЛ), 40% у больных раком молочной железы (РМЖ) и 52,4% у больных раком желудка (РЖ). Во всех группах больных частота обнаружения и выраженность БП СКГ возрастала по мере увеличения клинической стадии ЗО (21). Это указывало на особую клиническую значимость СКГ у больных распространенными формами (РФ) ЗО (III-IV стадии), однако особенности и клиническое значение СКГ у данного контингента больных оставались не исследованными.

Настоящее сообщение обобщает результаты выполненного нами в рамках указанного выше направления, клинико-лабораторного исследования, по изучению особенностей распространения и течения СКГ у больных с диссеминированными формами ЗО.

КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ. В исследование было включено 1295 больных РМЖ (из них 745 с РФ), 1034 больных РЛ (556 с РФ) и 663 больных РЖ (208 с РФ), находившихся в клинике Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина и 645 больных РФ РМЖ, 202 больных РФ РЛ и 147 больных РФ РЖ, находившихся в клинике Онкологического научного центра Минздрава Азербайджанской Республики.

Среди них были только больные, не имевшие метастатического поражения печени и клинических признаков ее патологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ результатов биохимического исследования крови больных РМЖ, РЛ и РЖ показал, что БП СКГ были выявлены у 46%, 49% и 69,5% из них, соответственно. При этом выявились отмеченная выше закономерность повышения частоты выявления и выраженности БП СКГ по мере увеличения клинической стадии заболеваний (7). Частота выявления и выраженность БП СКГ у больных локальными (I-II стадии) формами ЗО оказались значительно ниже, чем у больных РФ этих ЗО (8).

Обобщив результаты обследования больных с РФ РМЖ, РЛ и РЖ мы установили, что гиперферментемия имелась у 60,3% всех больных и, в том числе, у 56,4% больных РМЖ, 63,9% - РЛ и у 72,1% больных РЖ (13, 19, 37, 45). Это указывало на то, что у больных РФ ЗО частота выявления БП СКГ значительно превышала ее у больных локальными формами этих же ЗО.

Мы полагали, что, по крайней мере, часть случаев СКГ могла быть результатом латентных гепатотропных инфекций, вызванных вирусами гепатита В (ВГВ) и С (ВГС), тем более, что они широко распространены среди онкологических больных (6).

Метаанализ ранее опубликованных результатов серологических исследований, проведенных азербайджанскими онкологами в 1991-2000 гг., показал, что HBsAg присутствовал в крови 13,9% больных РМЖ, 11,0% больных РЛ и 12,9% больных РЖ. Антитела к ВГС (анти-ВГС) выявились в крови 8,7% больных РМЖ, 10,8% - РЛ и 10,6% больных РЖ (35). О широком распространении этих инфекций среди больных ЗО свидетельствовали и результаты ранее проведенных нами исследований, в которых наряду с маркерами инфицирования ВГВ (и его мутантным вариантом) и

ВГС (33, 43, 45) были впервые в Азербайджане выявлены и антитела к вирусу гепатита G (23).

Ретроспективный анализ результатов серологического обследования всех ранее биохимически обследованных больных показал, что HBsAg имелся в 10,7% случаев и, в том числе, у 10,6% больных РМЖ, 9,3% - РЛ и 13,1% больных РЖ, причем во всех группах больных частота его выявления возрастала с увеличением стадии ЗО. Судя по выявлению других маркеров инфицирования ВГВ, примерно, у трети инфицированных больных субклиническая инфекция сопровождалась репликацией вируса, а "свежее" инфицирование ВГВ больных РФ этих ЗО происходило довольно редко. Доля свежего инфицирования ВГС в основной массе больных составила менее 10%, а у большинства больных инфекция имела хронический характер (17).

Для оценки роли ВГВ и ВГС в этиологии СКГ мы сравнили частоту выявления HBsAg и анти-ВГС у больных с БП СКГ и у больных без этих признаков (32). Существование связи между СКГ и выявлением маркеров инфицирования проявилось лишь в группах больных РМЖ и РЛ и не выявилось в группе больных РЖ (9, 10).

Таким образом, полученные нами результаты указывали на то, что, по крайней мере, часть отмеченных у онкологических больных случаев СКГ, наверняка, была связана с этими инфекциями. Скорее всего, эта часть составляла, примерно, 20% онкологических больных. Очевидно, что наличие СКГ у остальной части онкологических больных было обусловлено другими причинами.

Наиболее вероятным нам представлялся реактивный характер гепатоцеллюлярной дисфункции, которая могла быть следствием системного действия на печень со стороны ЗО (29). Эта гипотеза косвенно подтверждалась отмеченным нами фактом того, что чаще всего БП СКГ выявлялись у больных РЖ, у которых венозная кровь от пораженного опухолью желудка оттекает прямо в печень (45). С этих же позиций нетрудно объяснить и причины возрастания частоты выявления и выраженности БП СКГ с увеличением стадии заболеваний: по мере увеличения стадии ЗО растет и масса опухолевых клеток, что повышает интенсивность системного влияния ЗО на функциональные системы организма и, в том числе, и печень.

Не углубляясь в тонкие механизмы этиопатогенеза СКГ, отметим, что клиническое значение широкого распространения СКГ достаточно велико, поскольку уже известно, что их наличие способно оказывать неблагоприятное влияние на характер течения и отдаленный прогноз, по крайней мере, РМЖ (3) и ЗО гениталий у женщин (5).

Учитывая, что у абсолютного большинства

онкологических больных отмечаются многочисленные и, как правило, тесно сопряженные и подчиненные между собой сдвиги в метаболическом гомеостазе и присоединяющиеся к ним иммунологические нарушения, мы полагали, что в условиях наличия СКГ отмечаемые у них метаболические нарушения могут быть более глубокими и более выраженным. Однако, не найдя публикаций, раскрывающих особенности метаболических и иммунологических расстройств у больных РФ ЗО, мы биохимически и иммунологически обследовали 120 больных РФ РМЖ, 100 больных РФ РЛ и 70 больных РЖ IV стадии. Во всех случаях, вне зависимости от нозологической группы, у больных, имевших БП СКГ, чаще выявлялось: повышение активности в сыворотке крови щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы, снижение в сыворотке крови уровня альбуминов и повышение уровня глобулинов, а также снижение уровня фибриногена и величины протромбинового индекса (11). У больных, имевших БП СКГ, значительно чаще и выявлялось снижение уровня восстановленного глутатиона и ощутимо реже повышение активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, что, по-видимому, отражало более выраженное снижение интенсивности антиоксидантных процессов, протекающих на фоне гепатоцеллюлярной дисфункции (42). И, наконец, больные РМЖ, имевшие БП СКГ, отличались от больных РМЖ, не имеющих их, более высоким уровнем эстрadiола в крови. Этот факт демонстрировал связь между наличием у больных БП СКГ и повышенным уровнем одного из гормонов и косвенно указывал на вероятное наличие у них и других нарушений в гормональном гомеостазе (40).

Иммунологическое обследование у всех больных, имевших БП СКГ, выявило более частое снижение общего количества Т-лимфоцитов, величины соотношения Т-хеллерных и Т-супрессорных клеток и уровня комплемента и повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (41). Кроме того, у этих больных было отмечено снижение в крови процента естественных киллерных клеток (ЕКК), что косвенно указывало на более выраженную у этих больных депрессию противоопухолевой резистентности (12). Связь такой депрессии с СКГ подтверждалась и результатами ранее проведенного, с нашим участием, обследования больных хроническим гепатитом В (38) и циррозом печени (44), у которых число ЕКК в крови также оказалось сниженным. И, наконец, нам удалось показать, что у больных с биохимическими признаками СКГ отмечалось более частое снижение уровня в крови интерлейкина-6 (22).

Таким образом, приведенные выше результаты наших исследований с определенностью

демонстрируют, что у больных распространеными формами РМЖ, РЛ и РЖ, имевших БП СКГ, частота изменения ряда биохимических и иммунологических показателей оказалась выраженной в большей степени по сравнению с аналогичными изменениями, выявленными у больных РФ этих же онкологических заболеваний, но не имевших БП СКГ.

Изложенные выше данные побудили нас сосредоточить внимание на клинических аспектах проблемы СКГ. В основу нашего исследования легли результаты клинико-лабораторного наблюдения за больными РФ РМЖ, РЛ и РЖ, получавшими химиотерапию (ХТ) по идентичным программам, в рамках единого протокола. Больные РМЖ получали ХТ по программам САР, TxP, Сар-L, больные РЛ - по программам VpP и Tx-cP, а больные РЖ - по программам МЕР, PFL (15). Обобщив результаты проведенных нами клинических наблюдений, мы установили следующее.

У больных РМЖ, имевших БП СКГ, при лечении по программам САР и Tx-P частота регистрации объективного эффекта лечения (ОЭ) оказалась ниже, а средняя продолжительность ремиссии (СПР) короче, нежели у больных, не имевших этих признаков. В то же время, при использовании программы Сар-L связь между наличием у больных СКГ и непосредственным результатом ХТ не прослеживалась, что, скорее всего, было связано с большей селективностью действия капецитабина и его меньшим токсическим влиянием на печень (2). Это позволяло считать, что программа Сар-L может быть рекомендована для лечения больных РМЖ, имеющих БП СКГ (15). У больных РЛ с БП СКГ, лечившихся по программе Tx-cP, частота регистрации ОЭ была ощутимо ниже, а СПР короче, нежели у больных РЛ, не имевших БП СКГ. При использовании же программы VpP статистически устойчивая связь между наличием у больных СКГ и результатами лечения не выявила, что указывало на предпочтительность применения этой программы при лечении больных с нарушенной функцией печени (15). У больных РЖ, имевших БП СКГ, эффективность ХТ при применении обеих программ была ниже по сравнению с больными, не имевшими БП СКГ (14). Таким образом, анализ полученных нами результатов позволил нам прийти к заключению о том, что наличие СКГ у больных РФ РМЖ, РЛ и РЖ может выступать в качестве одного из факторов, предопределяющих меньшую эффективность лечения.

Мы полагали, что в основе обнаруженного нами негативного влияния СКГ на эффективность лечения больных РФ РМЖ, РЛ и РЖ, лежит функционально компенсированная, до определенного момента, гепатоцеллюлярная недостаточность, оказывающая на организм политропное патогенное действие (39).

Анализ особенностей побочного действия ХТ показал, что при применении всех программ ХТ абсолютное большинство проявлений ее токсического влияния, вне зависимости от нозологической группы, не только чаще регистрировалось у больных с БП СКГ, но имело более выраженный характер (4), а сама ХТ хуже переносилась больными (1, 18). Напротив, у больных с нормально функционирующей печенью развитие этих проявлений носило умеренный характер и не требовало особых мер их коррекции. ХТ у больных с РФ ЗО, имевших признаки СКГ, сопровождалась, в первую очередь, ощутимым повышением частоты развития не только печеночной, но и ряда других побочных проявлений ХТ и, особенно, связанных с дисфункцией органов желудочно-кишечного тракта и почек, и, по-видимому, мало зависящих от применяемой ее программы. К этому надо добавить, что в пределах групп больных, имевших признаки СКГ, признаки гастроинтестинальной, печеночной и почечной токсичности ХТ чаще регистрировались у тех из них, у которых были выявлены серологические маркеры инфицирования ВГВ и ВГС (16).

С учетом изложенного, можно полагать, что, значительная часть случаев регистрации упомянутых проявлений токсичности ХТ связана именно с наличием у большей части пациентов и, особенно, с РФ ЗО не выявленных до начала лечения СКГ. Поэтому обнаружение у больных в процессе их обследования даже незначительного повышения активности АлАТ или серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС должно становиться поводом для их более детального биохимического обследования. Значение такого обследования определяется тем что приняв во внимание его результаты, можно оптимизировать выбор средств и тактики проведения ХТ и избежать развития, по крайней мере, некоторых из токсических проявлений лекарственного лечения больных.

Другой важной стоявшей перед нами задачей была разработка подходов поддерживающей терапии, способных, с одной стороны, снизить частоту и выраженность токсических проявлений ХТ и улучшить качество жизни больных, а с другой стороны, повысить ее эффективность у тех больных, у которых до лечения были выявлены биохимические признаки СКГ (31).

Поскольку у наших пациентов с РФ ЗО чаще всего отмечались гематологическая, гастроинтестинальная и печеночная токсичность, именно они и были избраны основными "мишениями" коррекции. Используя с этой целью рекормон (для коррекции анемии), нейпоген и полидан (для коррекции лейкопении), комбинацию зофрана, нозепама и церукала (для профилактики эметогенности ХТ), а также мегейс (для

коррекции анорексии) мы убедились, что все эти препараты обеспечивают практически одинаковый фармакологический эффект у больных, как имевших, так и не имевших признаков СКГ (20, 24, 25, 26, 27). Очевидно, что все эти препараты вполне пригодны для включения в поддерживающую терапию (30) с целью коррекции указанных проявлений токсичности ХТ у больных РФ ЗО, вне зависимости от наличия или отсутствия у них БП СКГ.

В небольшом эксперименте на лабораторных животных нам удалось показать, что зиксорин обладает выраженной способностью снижать интенсивность токсического поражения печени (36). Это послужило основанием для использования этого препарата, обладающего способностью стимулировать монооксигеназные ферменты печени, для медикаментозной коррекции печеночной токсичности ХТ в комбинации с двумя гепатотропными препаратами (симепаром и урсофальком). В ходе клинического наблюдения мы убедились в том, что такая комбинация обеспечила значительное снижение печеночной токсичности у больных, имевших до лечения признаки СКГ. Более того, было выяснено, что комбинация этих препаратов, назначаемая больным, начиная до и на всем протяжении ХТ, оказалась способной обеспечить повышение эффективности ХТ.

И, наконец, на небольшой группе инфицированных ВГВ больных РМЖ мы показали, что включение препарата альфа-интерферона в комплекс консервативного лечения обеспечило снижение неблагоприятного влияния этой инфекции на течение РМЖ (34). Поскольку интерфероны стимулируют противоопухолевую и противометастатическую резистентность и уже применяются в онкологии, их введение может быть рекомендовано как компонент лечения больных ЗО с длительной персистенцией ВГВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Гиясбейли С.Р., Горбунова В.А., Зейналов Р.С. Переносимость химиотерапии больными раком легкого и желудка, имеющими субклинические нарушения функции печени. - В кн.: Мат-лы научно-практич. конферен., посвященной 75-летию профессора А.Т.Аббасова. Баку, 2003, с.6-7; 2. Алиев Д.А., Зейналов Р.С., Гиясбейли С.Р., Мусаев И.Н. Кседода - новые горизонты использования пероральных фторпиримидинов. - Азер.Ж.онкологии, 2001, N.2, с.3-8; 3. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Зейналов Р.С., Рагимова С.Э. Рак молочной железы и функциональное состояние печени. Баку: Билик, 1996; 4. Алиев Д.А., Гиясбейли С.Р., Горбунова В.А. и др. Токсические проявления различных программ химиотерапии у больных распространенными формами рака молочной железы, легкого и желудка, имевших субклиническую гепатопатию. - Азер.Ж.онкологии, 2003, N.2, с.17-21; 5. Ахмедова С.Н. Функциональное состояние печени и иммунологический статус у женщин с доброкачественными и злокачественными опухолями гениталий. Патоф. канд. дисс. Баку, 2000; 6. Гиясбейли С.Р. Инфекция, вызванная вирусом гепатита В: нетрадиционные аспекты. - Vita Med.J., 2000, N.1, с.15-21; 7. Гиясбейли С.Р. Изменение показателей функционального состояния печени у больных некоторыми злокачественными опухолями. - Vita Med.J., 2002, N.1-2, с.47-49; 8. Гиясбейли С.Р. Показатели функционального состояния

печени у больных распространенными формами злокачественных опухолей. - Vita Med.J., 2002, N.3-4, с.33-34; 9. Гиясбейли С.Р. Серологические маркеры инфицирования вирусом гепатита В у больных раком молочной железы, легкого и желудка. Vita Med.J., 2002, N.3-4, с.35-36; 10. Гиясбейли С.Р. Серологические маркеры инфицирования возбудителями трансфузионных вирусных гепатитов и субклинические нарушения функции печени у онкологических больных. - Биомедицина, 2003, N.1, с.21-23; 11. Гиясбейли С.Р. Показатели метаболического гомеостаза у онкологических больных с субклиническими нарушениями функции печени. - Биомедицина, 2003, N.2, с.19-22; 12. Гиясбейли С.Р. Показатели иммунологического гомеостаза у онкологических больных с субклиническими нарушениями функции печени. - Биомедицина, 2003, N.3, с.17-19; 13. Гиясбейли С.Р., Горбунова В.А. Предварительные данные о распространении субклинических гепатопатий у некоторых категорий онкологических больных. - Азер.Ж.онкологии, 1998, N.1-2, с.29-31; 14. Гиясбейли С.Р., Горбунова В.А. Непосредственные результаты химиотерапии больных распространенным раком желудка, имевших биохимические признаки субклинических дисфункций печени. - Вестн. Российской онкологической научного центра им.Н.Н.Блохина РАМН, 2003, N.2, с.67-68; 15. Гиясбейли С.Р., Горбунова В.А., Зейналов Р.С. Эффективность химиотерапии больных распространенными формами рака молочной железы, легкого и желудка, имевших субклиническую гепатопатию. - Азер.Ж. онкологии, 2003, N.2, с.29-32; 16. Гиясбейли С.Р., Зейналов Р.С., Михайлов М.И. Влияние субклинических инфекций, вызванных вирусами гепатита В и С на проявления побочных эффектов химиотерапии при лечении рака желудка - В кн.: Гепатиты В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики М., 2001, с.80; 17. Гиясбейли С.Р., Рагимов А.А., Оруджли Р.Н. Клинико-патогенетические особенности течения инфекций, вызванных вирусами гепатита В И С у онкологических больных. - В кн.: Мат-лы конференц., посвященной 100-летию со дня рождения М.М.Аликишибекова. Баку, 2001, с.8; 18. Гиясбейли С.Р., Горбунова В.А., Зейналов Р.С., Мамедов М.К. Переносимость химиотерапии больными раком молочной железы, имеющими субклинические нарушения функции печени. - Азер.Ж.онкологии, 2003, N.1, с.113; 19. Гиясбейли С.Р., Горбунова В.А., Зейналов Р.С., Оруджли Р.Н. О субклинических дисфункциях печени у онкологических больных. - В кн.: Мат-лы 2-го конгресса онкологов Закавказских государств. Баку, 2001, с.61; 20. Гиясбейли С.Р., Зейналов Р.С., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Эффективность средств коррекции гематологической токсичности химиотерапии онкологических больных с субклиническими лисфункциями печени. - Азер.Ж.онкологии, 2003, N.2, с.77-78; 21. Гиясбейли С.Р., Наджафов Т.А., Солтанов А.А., Мамедов М.К. О распространенности субклинических нарушений функции печени среди больных раком молочной железы, легкого и желудка: результаты метаанализа. - Здоровье, 2002, N.7, с.73-85; 22. Гиясбейли С.Р., Оруджли Р.Н., Дадашева А.Э., Мамедова С.М. Частота изменений уровня некоторых цитокинов у больных распространенными формами рака молочной железы, легкого и желудка, имеющих биохимические признаки нарушений функций печени. - В кн.: Мат-лы научно-практик. конфрен., посвященной 75-летию профессора А.Т.Аббасова. Баку, 2003, с.17; 23. Гиясбейли С.Р., Рагимов А.А., Мамедов М.К. и др. Антитела к вирусу гепатита G среди больных злокачественными и доброкачественными опухолями. - Азер.Ж.онкологии, 1999, N.1, с.68-69; 24. Зейналов Р.С., Гиясбейли С.Р. Зафран - новый высокоэффективный антиэметик в профилактике тошноты и рвоты, вызываемой химиотерапией. - Азерб. мед. Ж., 1996, N.3, с.82-85; 25. Зейналов Р.С., Гиясбейли С.Р., Дадашева Н.Р. Антиэмическая активность антигистоновых серотониновых рецепторов в профилактике тошноты и рвоты, вызываемой химиотерапией. - Азер.Ж.онкологии, 1995, N.1, с.31; 26. Зейналов Р.С., Дадашева Н.Р., Гиясбейли С.Р. Мегейс в лечении анорексии и кахексии больных неоперабельным раком желудка. - В кн.: 1-й конгресс онкологов Закавказских государств. Тбилиси, 1998, с.121; 27. Зейналов Р.С., Гиясбейли С.Р., Дадашева Н.Р., Мамедов М.К. Коррекция лейкопении после высокодозной химиотерапии - В кн.: 1-й конгресс онкологов Закавказских государств. Тбилиси, 1998, с.120; 28. Мамедов М.К. Злокачественные опухоли и ДНК-содержащие онкогенные вирусы. Автореф. докт.дисс. М., 1991; 29. Мамедов М.К., Оруджли Р.Н., Гиясбейли С.Р. Воздействие злокачественной опухоли на организм:

современные представления. - Азерб. Ж. онкологии, 2000, N.1-2, с.10-17; 30. Мамедов М.К., Зейналов Р.С., Гиясбейли С.Р. Поддерживающая терапия в онкологии: проблемы и решения. - Азер.Ж.онкологии, 2001, N.1, с.21; 31. Мамедов М.К., Зейналов Р.С., Гиясбейли С.Р., Дадашева Н.Р. Поддерживающая терапия в лечении больных раком молочной железы, имеющих субклинические дисфункции печени. - Азерб.Ж.онкологии, 2003, N.1, с.113-114; 32. Михайлов М.И., Гиясбейли С.Р., Ахмедова С.Н. Связь субклинических гепатопатий и вирусных гепатитов В и С у больных онкологическими заболеваниями. - В кн.: Гепатиты В, С, D и G - профилактика, диагностика и лечение. М., 1999, с.53; 33. Михайлов М.И., Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р. О распространении трансфузионных вирусных гепатитов среди больных различными онкологическими заболеваниями. - В кн.: Мат-лы 2-го конгресса онкологов закавказских государств. Баку, 2001, с.125; 34. Михайлов М.И., Мамедов М.К., Алиев Д.А., Гиясбейли, С.Р. Зейналов Р.С. Использование альфа-2а-интерферона в лечении HBsAg-позитивных больных раком молочной железы. - В кн.: Гепатит В, С и D - проблемы диагностирования и профилактики. М., 1999, с.141; 35. Рагимов А.А., Гиясбейли С.Р., А.Э.Дадашева, Мамедова С.М. Распространенность инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди онкологических больных. - Здоровье, 2003, N.1, с.37-39; 36. Семененко Т.А., Гиясбейли, Гудратов Н.О., Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Гамирова Н.А. Экспериментальная медикаментозная коррекция стимулирующего влияния токсической гепатопатии на развитие перевивной опухоли. - В кн.: Мат-лы научно-практич. конференц., посвященной 75-летию профессора А.Т.Аббасова. Баку, 2003, с.33-34; 37. Солтанов А.А., Гиясбейли С.Р., Дадашева Н.Р. и др. Лабораторные показатели, отражающие функциональное состояние печени у больных раком легкого - Азер.Ж.онкологии, 2001, N.1, с.44-45; 38. Dadasheva A., Giyasbeily S., Mamedov M., Semenenko T. Depression of the natural antitumor resistance in patients with chronic hepatitis B viral infection. - In: Int. Symp.: Immunology and liver. Basel, 1999, p.115; 39. Giyasbeili S. Concerning main mechanisms of hepatopathy negative influence to course and prognosis of breast cancer. - Azerb.J.oncology, 1997, v.3,

p.57; 40. Giyasbeili S., Orujli R., Akhmedova A. Estradiollevel in women with malignant tumor and subclinic hepatopathies. - Azerb.J. oncology, 1998, v.1, p.93; 41. Giysbeili S., Orujli R., Dadasheva A. The influence of subclinical liver dysfunction to immunity at patients with advanced forms of breast, lung and stomach cancer. - In: Abstr. VI Int. Euroasian and Azerbaijan Congress gastroenterologist and surgeons. Baku, 2003, p.164-165; 42. Giyasbeili S., Zeinalov R., Orujli R.N., Dadasheva A. About biochemical parameters reflected function of glutathionassociated system of xenobiotics detoxication at oncological patients with subclinic hepatopathy. - Azerb.J.oncology, 1999, v.1, p.95; 43. Khasiyeva J., Orujli R., Giyasbeily S. et al. Circulation of mutant variant of hepatitis B virus among patients with malignant tumors. - Azerb.J.oncology, 1999, N.1-2, p.95; 44. Mamedov M., Giyasbeili S., Orujev E., Dadasheva A. Liver cirrhosis and depression of natural antitumor resistance. - In: Int. Symp.: Liver cirrhosis and its development. Basel, 1999, p.335; 45. Mikhailov M., Akhmedova S., Mamedov M., Giyasbeili S. Subclinical hepatopathy and markers of virus infection with hepatitis B and C in the patients with some oncologic diseases. - Eastern Med.J., 1998, v.3, p.5-10.

SUMMARY

Subclinic hepatic disorders at patients with advanced forms of malignant tumors: peculiarity of etiopathogenesis and conservative treatment
S.Giyasbeili

The paper summarized results of clinical, biochemical, serological and immunological investigations performed for studing of etiopathogenesis and clinical-therapeutical peculiarities of subclinic hepatic disorders at patients with advanced forms of cancer of breast, lung and stomach.

Поступила 14.05.2003

Клинические особенности неврологических нарушений у больных острыми вирусными гепатитами

Т. Ш. Мамедова, Ш. И. Магалов
Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Первые сообщения о неврологических нарушениях при остром инфекционном гепатите были опубликованы еще в середине 40-х гг. XX в., в них указывалось на то, что у больных в желтушном и преджелтушном периодах заболевания отмечались нарушение аккомодации, бессонница и изменение рефлексов и др. (10, 12, 16, 19). В 1947 г. Х.Циммерман и К.Лоури наблюдали у больных инфекционным гепатитом развитие синдрома Гийена-Барре (энцефаломиелиодикулита, протекающего по типу хронической рецидивирующей полинейропатии) (20). Эти и ряд последующих наблюдений положили начало изучению неврологических расстройств при

вирусных гепатитах (1, 15).

К концу 70-х гг. XX в. накопился значительный материал, свидетельствующий о том, что при вирусных гепатитах нередко отмечаются сенсорные нарушения обонятельного, тройничного, вестибулокохлеарного, языкоглоточного и лицевого нервов, в основном, при гепатите А (ГА) и моторные нейропатии глазодвигательного, отводящего, лицевого и языкоглоточного нервов - при гепатите В (ГВ). Кроме того, оказалось, что при ГВ достаточно регулярно отмечается синдром Гийена-Барре, а у некоторых пациентов - асептический менингит, энцефалитоподобный и миелитоподобный синдромы. Реже наблю-

дались периферические нейропатии и полиневриты, а в отдельных случаях, синдром трепора. У части больных отмечались разнообразные вегетативные расстройства, а также транзиторные нарушения в сфере высшей нервной деятельности в виде депрессии, раздражительности, неустойчивости настроения и очень редко психотические расстройства (15). Однако, работавшие в тот период исследователи могли выставлять точный этиологический диагноз только ГВ, поскольку доступные тест-системы для серодиагностики ГА появились лишь в 1979 г., а гепатита С (ГС) - лишь в 1990 г. Очевидно, что ценность этих сведений о неврологических нарушениях при вирусных гепатитах сегодня представляется относительной.

Позднее было выяснено, что несмотря на некоторое сходство неврологических нарушений, отмечаемых у больных ГА и ГВ, семиотика при этих заболеваниях не одинакова как по спектру клинических проявлений и частоте регистрации, так и по степени их выраженности (13).

К настоящему времени уже установлен целый ряд особенностей нарушений функций нервной системы при ГА и ГВ (1, 2, 3). Однако, большинство публикаций посвящено изучению неврологических нарушений при тяжелых формах вирусных гепатитов (5, 8, 9) и, в основном, при печеночной энцефалопатии (4), а описанию семиотики неврологических расстройств при легких формах вирусных гепатитов имеется лишь в единичных работах (18). Остается не исследованным и ряд вопросов в области исследования спектра и выраженности признаков дисфункции нервной системы при этиологически различных вирусных гепатитах. Это, прежде всего, относится к ГС, распространение которого, особенно, за последние годы, приобрело глобальный характер (17), хотя этионозологическая сегрегация этой инфекции была осуществлена лишь 15 лет назад. Кроме того, до сих пор не до конца разграничены особенности неврологических расстройств, отмечаемых при ГА и ГВ, а имеющиеся данные о характере зависимости спектра, частоты регистрации и особенностей развития дисфункций нервной системы от клинических форм и тяжести течения этих заболеваний весьма ограничены. Эти обстоятельства и побудили нас исследовать некоторые из упомянутых выше вопросов.

Настоящее сообщение суммирует основные результаты наших, более, чем десятилетних наблюдений за больными острыми ГА, ГВ и ГС, отражающие некоторые особенности проявлений, проспективной динамики и исхода субъективных и объективных признаков вовлечения в патологический процесс нервной системы в различные периоды этих заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование было вовлечено 136 больных, находившихся на обследовании и лечении в стационаре инфекционного отделения Городской клинической больницы № 1 с диагнозом "острый вирусный гепатит", выставленным на основании результатов клинического и биохимического исследований. Серологическое исследование на маркеры инфицирования вирусами ГА, ГВ и ГС позволило ретроспективно установить, что среди них было: 42 больных ГА, 73 больных ГВ и 21 больных ГС.

Тяжесть заболевания оценивали с помощью билирубинового критерия, учитывая, при этом, и выраженность общей интоксикации (8).

Клинико-неврологическое обследование всех больных проводилось дважды: в период разгара болезни и в период реконвалесценции, перед выпиской пациентов из стационара.

Состояние психоэмоциональной сферы было исследовано методом опроса больных в соответствии с общепринятой схемой, а состояние соматической нервной оценивалось с помощью традиционного комплекса клинических методов обследования больных (6). Состояние вегетативной нервной системы оценивали исходя из частоты сердечных сокращений, определяемой как частота пульса и величины артериального давления, а также с помощью ряда проб (клиностатической, ортостатической, Ашнера-Данини, Геринга и Штанге), которые воспроизводили по традиционной методике (7). Соотношение тонуса симпатической и парасимпатической системы определяли путем вычисления индекса Кердо (разница между единицей и соотношением артериального диастолического давления и частоты сердечных сокращений (7).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ результатов опроса и наблюдения за больными в период разгара болезни показал, что более, чем у половины больных ГА выявлялись нарушения в психоэмоциональной сфере, которые носили слабо выраженный и преходящий характер. У больных ГВ такие нарушения носили более выраженный и продолжительный характер. В частности, у них, с той или иной, частотой отмечались нарушения сна, головная боль, быстрая утомляемость, подавленность и склонность к депрессии. В отношении частоты и выраженности психоэмоциональных сдвигов, больные ГС заняли промежуточное место.

Необходимо подчеркнуть, что эти нарушения чаще отмечались у больных всеми типами гепатитов со среднетяжелым течением и, реже, у больных с легкой формой инфекций. Так, в частности, ни у одного из больных ГА с легким течением не было отмечено нарушений сна и депрессии, в то время как у всех больных с тяжелым течением ГВ указанные признаки были выражены достаточно отчетливо. Эти факты позволили прийти к заключению о том, что частота развития и выраженность психоэмоциональных нарушений при всех типах гепатитов прямо зависела от тяжести течения заболевания.

Сравнение частоты регистрации признаков нарушений в психоэмоциональной сфере в остром и реконвалесцентном периодах заболеваний показало, что у больных ГА к периоду выздоровления полностью исчезли головная боль и склонность к депрессии, а число больных ГА, у которых при повторном обследовании отмечались нарушения сна, быстрая утомляемость и эмоциональная лабильность уменьшилось. Иная картина отмечалась у больных ГВ. В частности, несмотря на то, что частота регистрации этих признаков заметно снизилась, субъективные психоневрологические признаки в реконвалесцентном периоде сохранились у значительной части пациентов. Сходная картина была отмечена и у больных ГС. Эти данные указывали на то, что выраженность и продолжительность сохранения нарушений в психоэмоциональной сфере у больных ГВ оказалась наибольшей и превосходила таковую у больных другими типами острых гепатитов.

Результаты объективного обследования показали, что в остром периоде ГА среди клинико-неврологических признаков, выявлявшихся менее, чем у 10% больных ГА, отмечались только ограничение конвергенции, асимметрия носогубной складки, снижение брюшных рефлексов, повышение сухожильных рефлексов и слабо выраженная анизорефлексия. В то же время, эти признаки выявить удалось у значительной части больных ГВ.

Спектр объективных признаков заинтересованности нервной системы, отмечаемых в период разгара болезни у больных ГВ был существенно шире по сравнению с больными ГА, а частота их регистрации значительно выше. При ГВ наиболее часто отмечались: снижение брюшных рефлексов, нистагм, повышение сухожильных рефлексов и асимметрия носогубной складки. При ГС чаще всего были отмечены асимметрия носогубной складки и повышение сухожильных рефлексов. Отметим, что группа признаков, отмеченных у больных как ГА, так и ГВ, у последних была значительно более выраженной. У больных ГС указанные признаки регистрировались чаще, чем у больных ГА и реже, по сравнению с больными ГВ.

Сопоставив частоту регистрации объективных клинико-неврологических признаков у больных различными формами течения ГВ, мы установили, что они наиболее часто отмечались у больных с тяжелой формой ГВ и выявились лишь у 2 больных с легким течением ГВ, причем, у одного из них отмечались снижение брюшных рефлексов и анизорефлексия, а у второго - только асимметрия носогубной складки.

При средней тяжести течения ГВ наиболее часто выявлялись снижение брюшных рефлексов, повышение сухожильных рефлексов и нис-

тагм. Остальные признаки были выявлены менее, чем у 10% больных. Очевидно, что частота регистрации объективных клинико-неврологических признаков, отмечаемых у больных ГВ в период разгара болезни, прямо зависела от тяжести течения заболевания.

Повторное обследование больных показало, что у больных ГА все отмечавшиеся ранее и выявленные при первом обследовании объективные клинико-неврологические признаки полностью исчезли, что позволило полагать, что они носили транзиторный характер. У больных ГВ и ГС к моменту выписки полностью исчезли трепмор и девиация языка, ладонно-подбородочный симптом, восстановились чувствительность и пальце-носовая проба. В то же время, у них и, особенно, больных ГВ, сохранился ряд признаков, поражение неврной системы было более стойким и, по всей вероятности, более глубоким.

Признаки вегетативных нарушений и, частности, признаки изменения нормального соотношения реципрокно функционирующих отделов вегетативной нервной системы были отмечены у больных всеми тремя типами вирусных гепатитов. Более, чем у половины больных ГА в период разгара болезни были выявлены снижение артериального давления и брадикардия. Это позволяло полагать, что течение ГА сопровождалось повышением тонуса парасимпатической отдела (или снижением тонуса симпатического отдела) нервной системы в виде отрицательного индекса Кердо.

Признаки нарушения вегетативной иннервации в период разгара заболевания были выявлены почти у трех четвертей больных ГВ, у которых чаще отмечались признаки повышения тонуса симпатической отдела (или снижением тонуса парасимпатического отдела) нервной системы: у значительной части этих больных индекс Кердо превышал 0. Кроме того, у больных всеми типами вирусных гепатитов признаки нарушения вегетативной регуляции отмечались существенно чаще, чем другие неврологические симптомы, что косвенно подтверждало ранее высказанное предположение о различном характере изменения соотношения симпатической и парасимпатической системы у пациентов с ГА и ГВ (11).

Повторное обследование больных в период реконвалесценции показало, что у больных ГА практически все отмечавшиеся ранее признаки нарушения вегетативной регуляции исчезли, в то время как у больных ГВ часть этих признаков сохранилась и в период выздоровления, хотя их выраженность заметно снизилась.

Таким образом, проведенное нами наблюдение показало, что у больных острыми вирусными гепатитами регулярно выявляются субъективные и объективные признаки вовлечения в

процесс нервной системы, которые, в большинстве случаев, удается сгруппировать в четыре синдрома, приводимых ниже в порядке убывания частоты выявления: астено-вегетативного, депрессивного, энцефалопатического и нейропатического.

При этом, однако, частота регистрации и выраженность признаков неврологических нарушений при различных этиологических типах острых вирусных гепатитов оказались не одинаковыми. При ГА преобладали нарушения в психоэмоциональной сфере и умеренно выраженные сдвиги в регуляции вегетативных функций, которые, в целом, характеризовались слабой выраженностью и преходящим характером. При ГВ спектр неврологических симптомов отличался большей широтой, выраженностью и продолжительным характером. При ГС спектр и выраженность неврологических нарушений имели большое сходство с таковыми, отмечаемыми у больных легкими формами ГВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гафт П.Г. Неврологические нарушения у больных эпидемическим гепатитом (болезнь Боткина). Автореф.дисс....Канд.мед.наук. Одеса, 1961; 2. Лекарь П.Г., Мищенко В.А., Гользанд И.В. Неврологические расстройства при вирусном гепатите у детей. Л.: Медицина, 1980; 3. Майер К. Гепатит и последствия гепатита. М.: Геотар Медицина, 1999; 4. Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия. - В кн.: Болезни печени и желчевыводящих путей. Под ред. В.Т.Ивашикина. М.: М-Вести, 2002, с.177-189; 5. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 1999; 6. Скоромец А.А., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. С.-Пб.: Политехника, 2000; 7. Соловьева А.Д., Данилов А.Б. Методы исследования вегетативной нервной системы. - В кн.: Забо-

левания вегетативной нервной системы. Под ред. А.М.Вейн. М.: Медицина,1991, с.39-85; 8. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. С.-Пб.: Теза, 1999; 9. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: Геотар-Медицина, 1999; 10. Cameron J. Infective hepatitis. - Quart.J.Med., 1943, v.12, p.139-143; 11. Dollberg S. Seizures in the course of hepatitis A. - Amer. J. Dis. Child., 1990, v.144, p.140-141; 12. Findlay G., Martin N., Mitchel J. Hepatitis after yellow fever inoculation. - Lancet, 1944, N.2, p.301; 13. Gordon S. Acute hepatitis A presenting with hypotension, bradycardia and sinus arrest. - J. Med. Virol., 1989, v.28, p.219-222; 14. Hess G., Gerlich W. A clinical guide to hepatitis. Wiesbaden: Abbot Diagn.Div., 1999; 15. Koff R. Viral hepatitis. N.Y.: J. Wiley Med. Publ., 1979; 16. Lescher F. The nervous complication of infective hepatitis. - Brit.Med., 1944, v.1, p.554-559; 17. Report of WHO consultation. Global surveillance and control of hepatitis C. - J. Viral hepatitis., 1999, v.6, p.3-4; 18. Wang Q., Dai X., Li W. et al. Neurologic manifestation observed in cases of viral hepatitis without coma. - In: Advanced liver cancer and hepatitis research. Ed.Z.Tang. Shanghai: Med. Univ. Press, 1991, p.276-277; 19. Weinstein L., Davidson W. Neurologic manifestations of the preicteric phase of infectious hepatitis. - Amer.Pract., 1946, v.1, p.191-199; 20. Zimmerman H., Lowry C. Encephalomyeloradiculitic (Guillain-Barre syndrome) as a complication of infectious hepatitis. - Ann.Int.Med., 1947, v.26, p.934-947.

SUMMARY

Clinical peculiarities of neurological disorders at patients with acute viral hepatitis

T.Mamedova, Sh.Mahalov

The paper contains results obtained during clinical observation and neurological examination of patients with different forms of acute viral hepatitis A, D and C. The authors described the main peculiarities of neurological manifestation observed in patients with these infections and noted the differences between hepatitis A, B and C.

Поступила 08.10.2003

К прогностическому значению иммуногистохимической экспрессии некоторых интерлейкинов и их рецепторов у больных раком пищевода

М. М. Керимов

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Рак пищевода (РП) характеризуется высоким уровнем заболеваемости и неудовлетворительными показателями выживаемости больных (1, 6, 10, 11). Ранние метастазы и рецидивы у части больных РП после радикального хирургического лечения связаны также с патогенезом опухолевой прогрессии (6, 11). Среди факторов, имеющих ключевое значение в регуляции роста опухолей, особое место отводится "интерлейкинам" (ИЛ) - иммуномодуляторам широкого спектра действия (2, 7, 8, 9). Есть сведения о секреции и рецепции различных интерлейкинов паренхимой и стромой злокачественных опухолей (2, 3, 7). Последние способны продуцировать "фактор некроза опухоли- α " (ФНО- α), ИЛ-2, ИЛ-6 и экспрессировать их рецепторы. Установлено, что атипичные клетки в составе опухолевой ткани меланомы, сарком костей, рака почки, плоскоклеточного рака головы, шеи, глотки, рака молочной железы, опухолей кишечника могут проявить позитивную реакцию к указанным ИЛ и их рецепторам. Однако, данные об их возможном влиянии на опухолевый рост крайне противоречивы (3, 5, 7, 8). Остаются практические не изученными особенности иммуногистохимической экспрессии ФНО- α , рецептора к ИЛ-2 (CD25) и ИЛ-6 клетками РП, а также возможные корреляционные связи соответствующей экспрессии с показателями клинической прогрессии РП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Иммуногистохимическое изучение экспрессии ФНО- α , рецепторов к ИЛ-2 (CD25) и ИЛ-6 в опухолевой ткани рака пищевода с анализом связей между их содержанием и показателями метастазирования и рецидивирования РП у больных после радикального хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Общий контингент исследования составлен 132 больными РП, перенесшими радикальное хирургическое лечение и находившимися под амбулаторным наблюдением в 1991-2003 гг. Практически во всех случаях произведена эзофагоэктомия со стандартной лимфодиссекцией и пластикой. Возраст больных: 51-67 л., продолжительность болезни до

хирургического лечения - 2,0 мес. - 1,5 г., сроки послеоперационного наблюдения, как минимум, - до 5 лет.

Параллельно с рутинным гистологическим анализом удаленного материала, у части больных взяты тканевые образцы для криомикротомной нарезки после замораживания на твердой углекислоте ("сухом льду"). Соответствующие срезы (10,0-12,0 мкм) обработаны стандартным набором авидин-биотиновой реакции с применением мышиных моноклональных антител к "ФНО- α ", "CD25" и "ИЛ-6" человека. ФНО- α изучен в образцах опухолевой ткани, паразофагальной клетчатки и лимфатических узлов у 48 (36,4% от общего контингента), CD25 - 32 (24,2%), ИЛ-6 - 24 (18,2%) больных РП после радикального хирургического лечения. При иммуногистохимической идентификации ФНО- α и CD25 использованы соответствующие наборы реагентов "Novocastra", ИЛ-6 - "Biogenesis" (UK). Позитивным контролем послужили результаты окрашивания срезов небных миндалин, аппендикса и вилочковой железы человека (автопсийный материал).

Готовые микропрепараты микроскопированы и сфотографированы в одинаковых условиях на светооптических микроскопах "Amplival" и "NU-2E" ("Karl Zeiss", Германия). Определена плотность позитивно-окрашенных клеток (количество соответствующих клеток на 1мм \leq среза). Согласно полученным абсолютным цифровым данным, установлены следующие градации изученного показателя: 0,0-10 - "отсутствие"; 11-50,0 - "низкий", 51-150 - "средний", 151-300 - "высокий" и 301 и более позитивных клеток/мм \leq - "очень высокий" уровень. Выполнен корреляционно-статистический анализ связей конкретных показателей плотности с числом больных с метастазами и рецидивами РП. При этом вычислены коэффициент корреляции (r) и критерий Пирсона (χ^2) при уровне доверительной вероятности $P=0,95$ (4).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. ФНО- α идентифицирован в 43-х из 48 случаев (89,6%). Он преимущественно обнаружен в клетках опухолевой стромы, а не паренхимы РП. Лишь у 7 пациентов

(14,6%) позитивный субстрат выявлен как в лимфоцитах, плазматиках, гистиоцитах в строме опухоли, так и на поверхности отдельных атипичных эпителиальных клеток при "высоко-дифференцированной аденоарциноме" пищевода. При этом в 9 наблюдениях его содержание "очень высокое", в 18 - "высокое", в 8 - "среднее" и в 8 - "низкое".

Метастазы РП среди указанных 48 наблюдений в течение 5 лет после радикального хирургического лечения выявлены у 27 пациентов (56,3%). При этом во всех 16 случаях с "низким и средним" содержанием ФНО- α в опухолевой ткани отмечен метастатический рост опухоли спустя 6,0–11,0 месяцев после операции, тогда как "очень высокое" содержание субстрата находится в обратно-пропорциональной связи с метастазированием. Доказано, что содержание ФНО- α достоверно отрицательно сопрягается с частотой метастазирования РП после радикального хирургического лечения больных ($r=0,42$; $\chi^2=54,4$; $p<0,05$). Схожая закономерность присуща и взаимосвязям иммуногистохимической экспрессии ФНО- α и рецидивирования РП после радикального хирургического лечения.

Рецепторы к ИЛ-2 (CD25) иммуногистохимически обнаружены в 28 из 32-х выполненных проб (87,5%). CD25 экспрессируется клеточной мембраной (оболочкой), но не цитоплазмой и ядром. Экспрессия CD25 опухолевой паренхимы РП, состоящей из атипичных выстилающих и железистых эпителиев, неоднозначна и обратно коррелирует с уровнем гистодифференцировки рака. Снижение степени гистодифференцировки РП ($G1 \rightarrow G3$) сопрягается с нарастанием интенсивности реакции на CD25. Соответствующая позитивность характерна также для лимфоидных, макрофагальных и дендритических (антител-представляющих) клеток стромы опухолевой ткани, лимфатических узлов и паразофагальной клетчатки. В отличие от паренхимы рака, по мере снижения степени гистодифференцировки РП ($G1 \rightarrow G3$) уменьшается также плотность распределения CD25-позитивных стромальных элементов. Установлена обратная, умеренно выраженная корреляционная связь количества CD25-положительных клеток в строме первичной опухоли и лимфатических узлов с частотой метастазирования и рецидивирования РП в течение 5 лет после хирургического лечения.

ИЛ-6 иммуногистохимически идентифицирован в 17 из 24-х наблюдений (70,8%). ИЛ-6 верифицирован лишь на поверхности, по ходу оболочки соответствующих клеток. Цитоплазма и ядро не содержат продукта реакции. Установлено, что ИЛ-6-позитивность присуща большей частью составным частям опухолевой стромы и гораздо реже – паренхимы. Во всех 17 наблюдениях с ИЛ-6-позитивностью в строме обнаруже-

ны соответствующие клетки. Они представлены селективно-окрашенными лимфоцитами, гистиоцитами, адвенциальными клетками опухолевой стромы, лимфоидных инфильтратов паразофагальной клетчатки и лимфатических узлов. Обнаружено, что у 15 из 17 больных с ИЛ-6-позитивностью показатель плотности стромальных ИЛ-6-позитивных клеток не превышает 50 клеток/мм 2 ("низкий") и лишь у 2 пациентов зафиксирован "высокий" уровень данного параметра.

В опухолевой паренхиме ИЛ-6-позитивных клеток не много. Подобных больных всего 5 из 17 с позитивной реакцией к ИЛ-6.

Метастазы в регионарных лимфатических узлах и опухолевые диссеминаты в паразофагальной клетчатке обнаружены у 16 пациентов из 24-х с ИЛ-6-позитивностью (66,7%). При корреляционно-статистическом анализе связей плотности распределения ИЛ-6-позитивных клеток в первичной опухоли и/или лимфатических узлах с частотой метастазирования РП оказалось, что низкий уровень плотности распределения рассмотренных клеток часто сопровождается распространением атипичных скоплений в паразофагальной клетчатке и лимфатических узлах (86,7%; $\chi^2=119,0$; $p<0,01$; $r=0,76$). Наоборот, для больных с "высоким" уровнем плотности стромальных ИЛ-6-содержащих клеток метастазы РП не характерны. Противоположная картина присуща связям между плотностью паренхиматозных ИЛ-6-позитивных клеток и частотой метастазирования. Так, практически у всех 5 соответствующих больных зафиксировано опухоловое поражение паразофагальной клетчатки и части регионарных лимфатических узлов.

Схожая закономерность присуща и рецидивированию болезни после радикального хирургического лечения. Рецидивы отмечены у 8 больных из 17 с ИЛ-6-позитивностью (47,1%). Частота рецидивирования рака органа у больных прямо-пропорционально и в сильной степени сопрягается с низким уровнем плотности только стромальных (но не паренхиматозных) ИЛ-6-позитивных клеток в опухолевой ткани и регионарных лимфатических узлах (87,5%; $\chi^2=98,4$; $p<0,05$; $r=0,74$).

Полученные нами результаты в определенной степени вносят ясность в противоречивые данные о наличии или отсутствии фиксированных молекул ФНО- α , ИЛ-6 и рецепторов к ИЛ-2 при раке пищевода. Указанные интерлейкины и рецепторы, безусловно, экспрессируются опухолевой тканью у части больных РП. Их секреция осуществляется как элементами стромы, так и паренхимы опухоли. По-видимому, при опухолевом росте рассматриваемые интерлейкины, особенно – ИЛ-6, проявляют себя как аутокринные или паракринные факторы регуляции клеточного размножения. В одних случаях подобное

воздействие приводит к пролиферации и последующей функциональной специализации (активации) иммунокомпетентных клеток - элементов противоопухолевой защиты организма, а в других - стимулирует размножение самих атипичных эпителиоцитов, на что указывает также ряд авторов (2, 3, 8, 9). Иными словами, экспрессия одного и того же ИЛ, особенно - ИЛ-6, различными составными частями опухолевой ткани РП в конечном итоге может иметь как положительное, так и отрицательное прогностическое значение у больных РП, перенесших радикальное хирургическое лечение.

Таким образом:

- повышенное имmunогистохимическое содержание ФНО- α в опухолевой ткани является положительным прогностическим фактором при РП и подавляет послеоперационный метастатический потенциал процесса;
- повышенное содержание CD25-позитивных клеток в строме (но не в паренхиме) опухоли и в составе лимфатических узлов представляет собой положительный прогностический фактор РП после радикального хирургического лечения больных;
- высокий уровень экспрессии ИЛ-6 лишь стромальными клетками при РП является положительным прогностическим фактором и сочетается с низким потенциалом метастазирования и рецидивирования РП после радикального хирургического лечения. Наоборот, высокий уровень подобной позитивности атипичных эпителиоцитов (опухолевой паренхимы) представляет собой отрицательный прогностический фактор и сопрягается с ранними метастазами и рецидивами процесса у больных РП после радикальной эзофагоэктомии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году. - Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г., М., 2001, с.85-100; 2. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Система интерлейкинов и рак. Киев, ДИА, 2000, 224 с.; 3. Гасанов И.А. Иммуногистохимическое содержание рецепторов интерлейкина-2 при карциномах различных гистотипов и локализаций. - Медицинская иммунология, С.-Пб., 2003, т.5, N.3-4, с.352; 4. Кактурский Л.В. Корреляционный анализ таблиц сопряженности. - Архив патологии, 1980, т.42, N.3, с.78-80; 5. Кушлинский Н.Е., Тарасова Т.А., Соловьев Ю.Н. Интерлейкин-6 и его растворимый рецептор при опухолях костей. - Вопросы онкологии, 2002, т.48, N.4-5, с.588-592; 6. Мамонтов А.С. Комбинированное лечение рака пищевода. - Практическая онкология, 2003, т.4, N.2, с.76-82; 7. Тупицын Н., Кадагидзе З.Г., Шолохова Е.Н. и др. Активация $\alpha\beta$ -рецепторного комплекса интерлейкина-6 при В-клеточных неходжкинских лимфомах человека. - Вестник ОНЦ РАМН, 1999, N.2, с.11-18; 8. Hughes P.A. The adjuvant potential of cytokines. - Biotechnol. Ther., 1992, vol.3, N.3-4, p.101-117; 9. Kath R., Hoffken K., Bohmer F. D. Antagonisierung von Wachstumsfaktor-Rezeptoren bei malignen Erkrankungen. Ein molekulares Konzept mit klinischer Relevanz für die Tumorer therapie. - Onkologe, 1998, vol.4, N.11, p.1054-1064; 10. Meyenberger C., Fantin A.C. Esophageal carcinoma: current, staging, strategies. Resent. Results. - Cancer Res., 2000, vol.155, p.63-72; 11. Osugi H., Takemura M., Higashino M., Takada N., Lee S., Ueno M., Tanaka Y., Fukuhara K., Hashimoto Y., Fujiwara Y., Kinoshita H. Causes of death and pattern of recurrence after esophagectomy and extended lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. - Oncol Rep., 2003, vol.10, N.1, p.81-87.

SUMMARY

Concerning significance of immunohistochemical expression of several interleukins and its receptors at esophageal cancer patients

M.Kerimov

It was carried out the immunohistochemical investigation of expression of tumor necrosis factor (TNF), interleukins 2 (IL-2) and 6 (IL-6) receptors at esophageal cancer patients.

The authors demonstrated these cytokin's receptors had properties of autocrine and paracrine factors of cell division and its action lead to proliferation and differentiation not only of immunoocytes forming antitumor defence but some times to multiplication of atypic epitheliocytes.

Поступила 15.10.2003

О первом этапе развития лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции в Азербайджане

А. А. Рагимов, Н. Т. Гаибов

Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова, РФ
Центр медицинских исследований ISCONS, г.Баку

В 2003 г. исполнилось 20 лет со времени открытия вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) - возбудителя инфекционного заболевания, первоначально названного "синдромом пребретенного иммунодефицита" (СПИД). Тогда только формировалось мнение о том, что эта инфекция может таить в себе значительную угрозу для человечества, а ее реальные масштабы стали очевидными для всех лишь 2 года спустя (12).

Уже в начале 1986 г. по поручению Генеральной Ассамблеи ООН Всемирная Организация Здравоохранения разработала "Глобальную программу по борьбе со СПИД". Во многих странах были приняты специальные Законы, призванные поставить заслон распространению этой смертоносной инфекции и, на основании соответствующих рекомендаций ВОЗ, разработаны научные программы по интенсивному и всестороннему изучению этой инфекции (11). В разработке таких программ приняли участие сотни ученых и тысячи врачей и биологов во многих странах мира, в числе которых были и азербайджанские специалисты. Однако, деятельность первых азербайджанских медиков, занимавшихся этой проблемой, к сожалению, до сих пор остается малоизвестной широкому кругу врачей.

Именно это обстоятельство побудило нас систематически изложить ряд обстоятельств, отражающих процесс создания и формирования первых структур, на основе которых в дальнейшем развилась ныне функционирующая диагностическая служба, занятая выявлением и профилактикой ВИЧ-инфекции в Азербайджане.

Летом 1986 г. Министерство здравоохранения СССР и Академия медицинских наук, совместно с рядом учреждений Академии Наук СССР разработали "Комплексную научную программу по изучению СПИД". В число учреждений-разработчиков этой программы был включен и НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии (ныне Онкологический научный центр) Минздрава Азербайджанской ССР. Ответственным за выполнение научных исследователей в этой области Минздрав СССР, по рекомендации академика В.М.Жданова, назначил М.К.Мамедова, специалиста в области иммуноферментной диагностики вирусных инфекций,

прошедшего научную подготовку в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. По распоряжению Главного управления карантинных инфекций Минздрава СССР он получил в Институте вирусологии им.Д.И.Ивановского АМН СССР наборы для диагностики ВИЧ-инфекции и в ноябре 1986 г. осуществил первые в Азербайджане исследования по выявлению антител к ВИЧ у онкологических больных и доноров крови.

30 апреля 1987 г. Минздрав СССР издал приказ N.621(ДСП) "О выполнении задач по борьбе со СПИД", который определил основные задачи и объем необходимых мер по профилактике и борьбе со СПИД и предписал считать проведение этих мер обязательным, считая их выполнение важнейшим разделом деятельности органов и учреждений здравоохранения. Данный приказ обязал союзные министерства создать при республиканских станциях переливания крови профильные диагностические лаборатории для обеспечения обязательного серологического обследования всей переливаемой крови на наличие антител к ВИЧ и лиц принаследжащих к группам высокого риска инфицирования ВИЧ. Уже 25 мая 1987 г. Минздрав Азербайджанской ССР издал приказы N.133 (ДСП) "О мероприятиях по борьбе со СПИД в Азербайджанской ССР", в котором давалось указание о создании при Минздраве Координационного Совета по борьбе со СПИД и организации лаборатории по диагностике СПИД в Азербайджанской Республиканской станции переливания крови (РСПК).

За последующие полтора месяца в РСПК, при непосредственном участии ее коллектива и главного врача Н.Т.Гаибова, были проведены ремонтно-реконструктивные и организационные мероприятия, обеспечившие создание в РСПК надлежащих условий для организации упомянутой лаборатории, которая была оснащена первым в Республике полуавтоматическим иммуноферментным анализатором "Мультискан" финского производства и обеспечена необходимыми зарубежными и отечественными наборами диагностических тест-систем. В кратчайший срок 3 сотрудника РСПК прошли необходимую профессиональную подготовку в веду-

щих профильных научных учреждениях г.Москвы и г.Ленинграда. Итак, 18 июня 1987 г. на базе РСПК была открыта первая в Азербайджане "Диагностическая лаборатория по выявлению СПИД". Заведующей лабораторией была назначена врач З.Б.Гусейнова, а научным консультантом РСПК по вопросам диагностики и профилактики СПИД стал М.К. Мамедов, остававшийся им до августа 2000 г.

Только за первые две недели работы в лаборатории на наличие антител к ВИЧ было исследовано 885 образцов донорской крови. Несмотря на отсутствие в тот период положительных результатов, под руководством М.К.Мамедова была осуществлена апробация и аттестация первых, относительно несовершенных диагностических тест-систем советского производства "Пептоскрин" и "Вектор-анти-ВИЧ", что в последующем, позволило при их использовании избежать ошибок при исследований донорской крови и лиц из группы высокого риска инфицирования ВИЧ.

В июле 1987 г. комиссия Минздрава СССР, посетившая лабораторию, одобрила структуру, оснащение и деятельность лаборатории, отметив, что она функционирует с недостаточной нагрузкой (около 80 исследования в смену). Поэтому лаборатории было поручено проведение обследований всей заготовляемой донорской крови, как на станции переливания крови НИИ гематологии, так и в отделениях переливания крови лечебно-профилактических учреждений г.Баку. Обсуждая ход выполнения приказа Минздрава СССР N.1691 от 29 декабря 1986 г. "О организации сети лабораторий клинической иммунологии" член комиссии, ученый секретарь Всесоюзной проблемной комиссии "Эпидемиология иммунодефицитов и оценка иммунного статуса" И.В.Орадовская рекомендовала проводить иммунологические исследования в Онкологическом центре, располагающем необходимыми условиями и подготовленными специалистами.

2 августа 1987 г. глава программы ВОЗ по борьбе со СПИД Джонатан Манн провел в Минздраве СССР брифинг и для работы по проблеме СПИД отобрал 5 советских специалистов, среди которых был и М.К.Мамедов, ранее прошедший подготовку по линии ВОЗ и имевший опыт работы в составе противоэпидемических групп (в ноябре 1987 г. он был включен в кадровый резерв Минздрава СССР по линии ВОЗ).

В сентябре 1987 г. в лаборатории РСПК были выявлены первые ВИЧ-инфицированные лица, оказавшиеся иностранными студентами из Уганда и Кении. После подтверждения этих результатов в иммуноблотинге, проведенном в Москве, все пять ВИЧ-инфицированных лиц, в установлен-

ном порядке, были депортированы из Азербайджана.

В это же время распоряжением председателя Координационного совета по СПИД Минздрава, первого заместителя министра здравоохранения за N.02/19-3438 (14.09.1987) РСПК начала серологическое обследование всего донорского контингента Республики, лиц с рискованным поведением, иностранных граждан, беременных женщин и специальных контингентов Министерства внутренних дел. В результате объем проводимой в лаборатории работы возрос до 4 тысяч исследований в месяц и за 6 месяцев 1987 г. в РСПК было обследовано 27157 человек (из них 23406 доноров крови и плазмы).

В последующие годы, действующие в то время директивные документы расширяли контингенты, подлежащие обследованию на ВИЧ-инфекцию, что, в условиях отсутствия других диагностических лабораторий, привело к значительному увеличению количества проведенных в лаборатории серологических исследований. Так, в 1988 г. было исследовано более 388 тыс человек (из них 77290 доноров), в 1989 г. - более 373 тыс (из них 63056 доноров), а в 1990 г. было исследовано почти 135 тыс (из них 27864 доноров). За этот период было выявлено еще 7 инфицированных иностранных граждан, депортированных из нашей страны.

Лишь в 1990 г. был создан Республиканский центр по профилактике СПИД, в котором функционировала диагностическая лаборатория, а также ряд других лабораторий такого типа не только в г.Баку, но и в ряде других городов Азербайджана. Это стало началом нового этапа в развитии диагностики СПИД в Республике, но, в то же время, не снизило роль лаборатории РСПК: она еще ряд лет сохраняла за собой ведущую роль в работе по обследованию донорской крови: лишь за последующие 6 лет в ней была исследована кровь почти 50 тысяч доноров.

16 апреля 1996 г. Милли Меджлис Азербайджанской Республики принял Закон "О предотвращении заболевания вирусом СПИД", а в 14 июня того же года - Закон "О донорстве крови и ее компонентов". Принятие этих законов в суверенном Азербайджане ознаменовало начало современного этапа развития не только диагностики, но и борьбы с ВИЧ-инфекцией.

Возвращаясь к деятельности первой в нашей стране диагностической лаборатории необходимо подчеркнуть, что ее роль не ограничивалась лишь проведением диагностических исследований. В стенах этой лаборатории прошли подготовку несколько врачей и десятки лаборантов, которые и ныне успешно работают в лабораториях других учреждений г.Баку и районов страны.

Большую работу сотрудники лаборатории вели в области санитарного просвещения населения. Были опубликованы несколько статей в газетах, а в 1988 г. большим тиражом была выпущена брошюра Н.Т. Гаибова и М.К.Мамедова "СПИД: знать, чтобы противостоять".

Здесь были проведены и первые в Азербайджане научные исследования, посвященные совершенствованию процедуры исследования и постановки иммуноферментной реакции при поиски антител к ВИЧ (1, 6). Результатом этих исследований стала разработка упрощенного варианта иммуноферментного метода, описанного в одном из ведущих российских журналах (7). Сотрудники лаборатории, совместно с коллегами из Онкологического научного центра опубликовали оригинальные научные обзоры, посвященных различным аспектам ВИЧ-инфекции (2, 5, 8, 9), в числе которых были и первые в бывшем Советском Союзе обзоры, посвященные онкологическим аспектам СПИД (3, 4). Наконец, именно здесь было подготовлено и напечатано в Москве одно из самых первых в бывшем СССР руководство по диагностике и профилактике СПИД, предназначенное для широкого круга врачей (10).

Изложенные выше факты лишь отчасти передают атмосферу того периода, отличавшуюся пониманием азербайджанскими медиками важности стоявшей перед ними проблемы и напряженной работой по борьбе с новой инфекцией. Вместе с тем, мы надеемся, что эти факты отражают их стремление внести свой посильный вклад в решение этой непростой проблемы, стоящей перед мировым здравоохранением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедова И.Н., Мамедов М.К., Гаибов Н.Т. Возможность комплексного иммунологического и серологического исследования плазмы крови иммуноферментным методом. - В кн.: Акт. вопр. мед. диагностики. Баку, 1990, с.129-130; 2. Магалов Ш.И., Мамедов М.К. Неврологические аспекты инфекции, обусловленной вирусом иммунодефицита человека. - Азерб. мед. Ж., 1991, N.7, с.70-75; 3. Мамедов М.К. Синдром приобретенного иммунодефицита: некоторые онкологические аспекты. - Ж. микробиол., 1989, N.12, с.26-33; 4. Мамедов М.К. Синдром приобретенного иммунодефицита с точки зрения онколога. - Мед. реф. журнал, 1989, разд.6, N.5, с.57; 5. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. О синдроме приобретенного иммунодефицита. - В кн.: Акт. вопр. рентгенологии, радиологии и онкологии. Баку, 1987, т.17, с.241-247; 6. Мамедов М.К., Гусейнова З.Б. Количественное определение противо-вирусных антител в сыворотке иммуноферментным методом. - Азерб. мед. Ж., 1990, N.1, с.25-27; 7. Мамедов М.К., Гусейнова З.Б. Вариант энзимоиммunoсорбентного метода для обнаружения антигена вируса иммунодефицита человека человека и соответствующих антител. - Ж. микробиол., 1990, N.2, с. 114-115; 8. Мамедов М.К., Зейналов Р.С. Подходы к клиническому выявлению синдрома приобретенного иммунодефицита. - Азерб. мед. Ж., 1988, N.12, с.58-62; 9. Мамедов М.К., Гаибов Н.Т., Рустамов Р.Ш. Синдром приобретенного иммунного дефицита. Баку: Ишыг, 1991 г., 143 с.; 10. Мамедов М.К., Гудратов Н.О., Гаибов Н.Т. Основные подходы и методы лабораторного выявления инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека. - Азерб. мед. Ж., 1989, N.1, с.68-73; 11. Покровский В.И., Покровский В.В. Синдром приобретенного иммунодефицита. М.: Медицина, 2000, с.4-6; 12. Рагимов А.А., Дашибова Н.Г. Трансфузионная иммунология. М.: ВУНМЦ, 2000.

SUMMARY

*About the first stage of HIV-infection laboratory diagnostics development in Azerbaijan
A.Rahimov, N.Gaibov*

The authors presented data concerning the initial period of HIV-infection laboratory diagnostics development in the Azerbaijan Republic and activity of diagnostic laboratory of Republic blood transfusion in the field of AIDS diagnostics and prevention.

Поступила 21.10.2003

Применение циклоферона в комплексном лечении урогенитального хламидиоза

М. М. Джавад-заде

Азербайджанский Государственный Институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, г. Баку

Chlamydia trachomatis относится к патогенным для человека микроорганизмам, а урогенитальный хламидиоз (УГХ) - к наиболее распространённым инфекциям, передаваемым половым путём (ИППП), относящимся к т. н. инфекциям второго поколения (6, 8).

Из-за трудности диагностики, не имея специфической симптоматики и протекая нередко

на ранних этапах бессимптомно, в последующие периоды приводя к формированию вульво-вагинитов, цервицитов, уретритов, циститов, простатитов и эндометритов, неадекватной медикаментозной терапии, а также стремительно-го распространения, хламидийная инфекция давно уже оставила в тени "классические" венерические болезни.

Лечение УГХ должно быть строго индивидуальным, этиологически и патогенетически оправданным. Пока отсутствует антихламидийный агент, который отвечал бы сразу всем основным критериям "идеальной" терапии - однократный приём, высокая эффективность против большинства ИППП (хламидиоз, гонорея, микоплазмоз, сифилис), отсутствие побочных эффектов, высокие внутриклеточные концентрации, длительный период полуыведения (7).

В этой связи безусловный интерес в терапии УГХ вызывает антибактериальный макролидный препарат ровамицин. Он уже достаточно широко применяется в клинической практике и в отличие от эритромицина, олеандомицина и джозамицина в значительно меньшей степени метаболизируется в организме и не взаимодействует с оксида兹ной системой цитохрома Р-450, в результате чего ровамицин не влияет на метabolизм других лекарств (1, 2).

Одним из звеньев иммунитета, поврежденным при хламидийной инфекции, является неспецифическое звено, в частности фагоцитоз, где активную роль играют интерфероны, влияющие на процесс фагоцитоза. В этом плане перспективными в лечении урогенитального хламидиоза являются иммуномодуляторы индуктора интерферона.

Среди этих препаратов в последние годы хорошо себя зарекомендовал циклоферон (3, 4), который является низкомолекулярным индуктором как альфа, так и бетта интерферона, что определяет широкий спектр его биологической активности, т.е. он кроме иммуномодулирующей, обладает также противовирусной и противовоспалительной активностью. Учитывая, что при хламидийной инфекции в значительной степени страдает система неспецифического иммунитета, важным является, что одними из основных клеток-продуцентов интерферона после введения циклоферона являются макрофаги. Препарат индуцирует высокие титры интерферона в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы, активирует стволовые клетки костного мозга, стимулируя образование гранулоцитов.

Нами было подвергнуто лечению 65 больных урогенитальным хламидиозом (УГХ), среди которых 32 - были мужчины и 33 - женщины в возрасте от 19 до 43 лет. Среди больных свежая форма УГХ была у 11 человек, хроническая - у 14. У 40 больных была констатирована смешанная форма урогенитальной инфекции, из коих у 16 была свежая и у 24 - хроническая форма. Среди больных со смешанной формой урогенитальной инфекции (УГИ) было 11 больных с *Ureaplasma urealyticum*, 17 с гонореей и 19 с трихомониазом. Таким образом, среди наших больных большинство составляли хроническая (38 больных ~ 58,5%) и смешанная (40 больных ~ 61,5%) форма

инфекций.

Лечение УГХ проводилось независимо от формы заболевания ровамицином по 3 млн. 3 раза в день в течение 14 дней. У больных со смешанной инфекцией дополнительно проводилось этиологическое лечение других специфических урогенитальных заболеваний без применения иммунотерапии. При трихомониазе назначался трихопол, при гонорее - тробицин.

У подавляющего большинства больных заболевание протекало мало и даже асимптомно (~ 67 %) и без субъективных ощущений. В основном более выраженная клиническая картина и субъективные жалобы наблюдались при смешанных формах с гонорейной и трихомонадной инфекцией и несколько чаще у женщин. Наблюдение за динамикой воспалительных явлений показало, что такие симптомы, как гиперемия, отечность, выделения, боли исчезли уже ко 2-3 дню лечения при свежих формах у 9 из 11 больных (81,8 %) с монохламидийной инфекцией и у 12 из 16 больных (75%) со смешанной инфекцией. При хронических формах УГИ исчезновение выше перечисленных симптомов наблюдалось только на 6-8 сутки при монохламидийной инфекции и на 9-10 сутки при смешанной УГИ.

Наиболее эффективным ровамицином в монотерапии оказался при острой монохламидийной инфекции (81,8 %) и наименее эффективным при хроническом УГХ в сочетании с другими специфичными УГИ (62,5 %). Сравнительный анализ показал, что УГХ более эффективно лечится одним ровамицином (81,8 % и 71,4 %) при моноинфекци, чем при Mixt-ной инфекции (соответственно 75 % и 62,5 %), а также терапевтический эффект более высок при острой форме заболевания (77,8%), чем при хронической (65,8%).

Микроскопическое, иммунофлюоресцентное и ПЦР исследования после лечения и при контрольных обследованиях показали, что этиологическое излечение наступило только у 72,7 % больных при свежей монохламидийной инфекции, у 62,5% при смешанной хламидийной инфекции, у 57,1% больных с хронической монохламидийной инфекцией и у 50% с хронической смешанной инфекцией. При этом этиологическое излечение наступило у всех больных гонореей и трихомониазом, тогда как у 11 больных, у которых выявлена *Ureaplasma urealyticum* у 3 пациентов через 1 месяц и у 1 через 2 месяца после завершения курса терапии, т.е. ровамицин в отношении *Ureaplasma urealyticum* оказался эффективным в 63,6 %.

Лечение УГХ ровамицином с иммунотерапией было проведено 86 больным, среди которых 39 были мужчины и 47 женщины в возрасте от 20 до 47 лет. Свежая форма УГХ наблюдалась у 15 больных, а хроническая у 25. Больные со смешанной инфекцией составили 46 человек, из ко-

торых у 22 была свежая, а у 24 - хроническая форма. В группу больных со смешанной инфекцией вошли 14 больных с УГХ в сочетании с гонореей, 17 больных с УГХ с трихомониазом, 7 больных с уреаплазмозом и у 8 больных УГХ сочеталось с двумя или тремя инфекциями.

Ровамицин назначали по ранее описанной методике вместе с препаратом циклоферон, который назначали по 250 мг внутримышечно через день № 5 и затем по 250 мг через 2 дня № 5.

При присоединении к лечению неспецифической иммунотерапии эффект лечения возрастает по сравнению с монотерапией ровамицином, при этом опять же лечение наиболее эффективно при острой монохламидной инфекции (93,3%) и наименьшее - при хронической смешанной хламидийной инфекции (83,3%). Такое лечение также увеличивает процент этиологического излечения во всех группах больных и в том числе у больных, у которых при монотерапии ровамицином не удалось достигнуть элиминации возбудителя, что говорит о том, что присоединение к терапии неспецифической иммунотерапии повышает эффективность антибиотикотерапии.

Клинический опыт показал, что у женщин после проведенной антибиотикотерапии развиваются неспецифические воспалительные заболевания. Анализ показал, что среди 80 женщин, получивших по различным методикам антибиотикотерапию, у 27 (33,75%) в сроки от 1 до 4 месяцев после лечения развиваются неспецифические воспалительные заболевания мочеполовых органов.

Это видимо, связано с тем, что воспалительный процесс, развившийся после ранее перенесенной хламидийной инфекции, имеет тенденцию к более агрессивному и затяжному течению, что связано не столько с агрессивностью условно патогенных микроорганизмов, сколько со срывом адекватной тканевой реакции на контакт с возбудителем. Поэтому применение антибиотиков для лечения этих состояний не дает терапевтического эффекта, или он бывает кратковременным. Кроме того исследования последних лет (5) показали, что в результате антибиотикотерапии развивается дисбиоз, который способствует активизации и развитию неспецифических воспалительных заболеваний мочеполовых органов.

Таким образом, развитие неспецифических воспалительных заболеваний мочеполовых органов способствует, с одной стороны, снижению местной клеточной реактивности под действием хламидийной инфекции, с другой стороны, дисбиозу, развивающемуся в результате антибиотикотерапии.

Учитывая вышесказанное, для устранения причин развития неспецифических воспалительных заболеваний мочеполовых органов, разви-

вающихся на фоне и после хламидийной инфекции нами, был использован комплексный препарат гинофлор.

Гинофлор - это комплексный препарат, содержащий лактобациллус ацидофиллус и эстриол. Действие их обоих направлено на нормализацию состояния слизистой оболочки влагалища. Естественная бактериальная flora содержит лактобациллус ацидофиллус (бактерии Додерлейна) - бактерии, ферментирующие гликоген, находящийся на стенках вагины, в молочную кислоту. Возникающая в результате этого кислотная среда ($\text{pH} = 3.8-4.5$) является оптимальной для молочнокислых бактерий и препятствует размножению патогенных микроорганизмов. Как показали наши исследования, под воздействием хламидийной инфекции условно-патогенная flora мочевых путей ведёт себя более агрессивно. Этому естественно способствует так же антбактериальная терапия, создающая условия для возникновения дисбактериоза.

Имеющийся в составе гинофлора эстриол имеет назначением нормализацию вагинального эпителия, изменяющегося при возрастных гормональных нарушениях у женщин. Изменения вагинального эпителия при этом сопровождается недостатком в клетках эпителия содержания гликогена, который необходим молочнокислым бактериям для выработки молочной кислоты. Применение эстриола при хламидийной инфекции имеет целью также нормализацию эпителия, так как наши экспериментальные исследования выявили дегенеративные изменения эпителия мочевых путей при хламидийной инфекции.

Выше сказанное показывает, что применение комплексного препарата гинофлор нормализует микрофлору урогенитального тракта, восстанавливает оптимальную кислотную реакцию и эпителий урогенитального тракта.

Нами проведено лечение УГХ у 47 женщин с применением ровамицина по стандартной методике и гинофлора, который применялся с первого дня лечения по 2 вагинальные таблетки 1 раз в день (перед сном) в течении 14 дней. Изучение отдаленных результатов лечения (через 4-6 месяцев) показало, что неспецифические воспалительные заболевания урогенитального тракта развились только у 4 больных, что составило 8,5%.

Таким образом, включение гинофлора в комплексную терапию УГХ у женщин приводит к резкому уменьшению развития постхламидийных неспецифических воспалительных состояний (8,5% против 33,75%), что позволяет рекомендовать его широкое внедрение в практику лечения.

Таким образом, проведенные нами исследования показали высокую эффективность ровамицина при УГХ, как в монотерапии, так и при сочетании с иммунотерапией. Полученные ре-

зультаты позволяют рекомендовать ровамицин в монотерапии при свежем моноурогенитальном хламидиозе, а при всех хронических и смешанных формах УГХ - его сочетание с иммунотерапией, как общей (циклоферон), так и местной (генофлор).

ЛИТЕРАТУРА

- Алиев М.Б., Борисенко К.К., Зудин Б.И. Опыт применения ровамицина в лечении мужчин, больных хламидиозом. - Инфекции, передающиеся половым путем, 1997, N.1, p.64-65;
- Джавад-заде М.М. Лечение урогенитального хламидиоза ровамицином. Метод. рекоменд., Баку, 1999;
- Ершов Ф.И., Романцов М.Г., Коваленко А.Л., Исаков З.Н., Аспель Ю.В. Циклоферон 12.5%-ный для инъекций: итоги и перспективы клинического применения. М., 1999, 80 с.;
- Исаков З.А., Коваленко А.Л., Аспель Ю.В. Современные подходы к терапии ВИЧ-инфекции. - Лечебный врач, 1999, N.5, с.34-36;
- Кисина В.И. Инфекционные урогенитальные заболевания у женщин. Автореф. дисс....докт.мед.наук, М., 1997;
4. Кисина В.И. О тактике терапии урогенитального хламидиоза. - Вестн. дерматол. венерол., 1998, N.3, с.12-16;
5. Cates W., Wasserheit J. Genital chlamydia infections: epidemiology and reproductive sequelae. - Amer. J. Obstet. Gynecol., 1991, v.164, p.1771-1781;
- 6.

Ridgway G. Management of chlamydia genital infections: problems and controversies. Vienna, 1996, p.445-446; 7. Taylor-Robinson D., Renton A. Diagnostic tests that are worth while for patients with sexually transmitted bacterial infections in industrialized countries. - Int.J.STD & AIDS, 1999, v.10, p.1-4.

SUMMARY

Application of cycloferon in the complex treatment of urogenital chlamidiosis

M.Javad-zade

The article contains results obtained from application of cycloferon in combination with other drugs for the complex treatment of male and female patients with urogenital chlamidiosis. The authors noted that addition of cycloferon to anti-bacterial therapy provided the increasing final effect of the treatment.

Поступила 24.10.2003

Моделирование непроходимости маточной трубы

**Г. Ш. Гараев, С. Д. Алиев, И. А. Шамхалова,
К. Г. Гараева, Ш. А. Сафарова**

Азербайджанский медицинский университет,
НИИ Акушерства Гинекологии, г. Баку

Борьба с женским бесплодием является одним из актуальных вопросов современной медицины. В связи с этим многие ученые проводили научный поиск путей восстановления нарушенной репродуктивной функции женщин (1, 4, 5). Проведенные исследования выявили, что трубный фактор занимает одно из важных мест в структуре женского бесплодия (6, 2, 3).

Было установлено, что причины, приводящие к трубной недостаточности, разные, но чаще она обусловлена сегментарной облитерацией просвета маточной трубы или изгибом ее в результате развития спаечного процесса между фаллопиевой трубой и близлежащими к ней органами (8, 7). Надо отметить, что одним из факторов, приводящих к функциональной недостаточности маточной трубы, является воспалительный процесс, охватывающий маточные трубы и сальпинкс. В связи с этим многие хирурги пытаются восстановить нарушенную проходимость маточной трубы путем применения реконструктивной операций (9, 10). Однако данная проблема полностью не исследована. Причиной это-

го является отсутствие адекватной модели создания непроходимости маточной трубы. Известные модели непроходимости маточной трубы созданы с помашью перевязки одной из частей маточной трубы и не могут характеризовать динамику патологического процесса, а самое главное, изолированы от воспалительного процесса. Поэтому разработка различных восстановительных операций не оправдывает себя в клинической практике. В связи с этим нами была поставлена перед собой цель создать модель непроходимости маточной трубы, отражающая основные черты патологического процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Опыты поставлены на 42 беспородных собаках, разделенных на 2 группы. У животных 1-ой группы модель непроходимости маточной трубы создавали путем наложения лигатуры на истмический отдел трубы (12 собак). У животных 2-ой группы трубную непроходимость моделировали с помощью введения сухого талька в истмический отдел просвета маточной трубы (30 собак).

Все операции, связанные с моделированием патологического процесса, проводили под нембу-

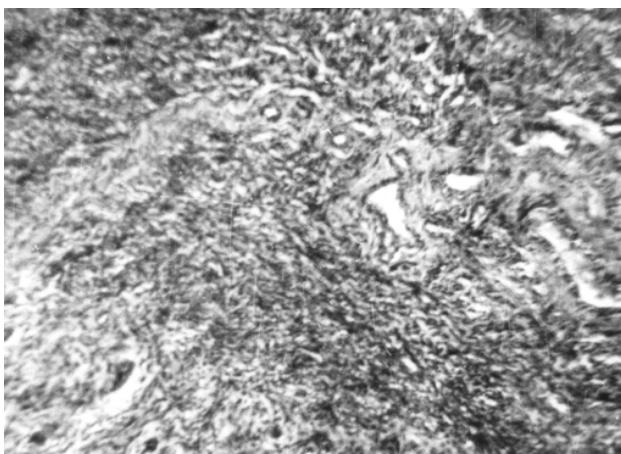


Рис. 1. Микроскопическая картина зоны введения талька в просвет маточных труб. Диффузно-интерстициальный подострый асептический сальпингит. 15-ые сутки.

Окр.: Гематоксилин-эозин. Ув.: 7x40.

толовым или калипсоловым наркозом. У животных 1-ой группы в истмическом отделе накладывали одну лигатуру, создавая модель непроходимости маточной трубы. С этой целью мобилизовались обе маточные трубы и в истмической области накладывались две лигатуры. Затем между лигатурами с помощью инъекционного шприца в просвет маточной трубы вводили 1,0 г сухого талька. Через 30 минут после того немного расслабляли наложенные лигатуры. Для оценки состояния маточной трубы и через 15, 30 сутки, 3, 6 и 12 месяцев проводили повторные лапаротомии (по каждому сроку - 6 собак). Функциональное состояние маточных труб после моделирования их непроходимости было оценено с помощью рентгенографических, гистологических, гистохимических и морфометрических методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ. У подопытных животных 1-ой группы на 15-ые сутки был обнаружен подострый сальпингит асептического характера. На его фоне развивалось кольцеобраз-

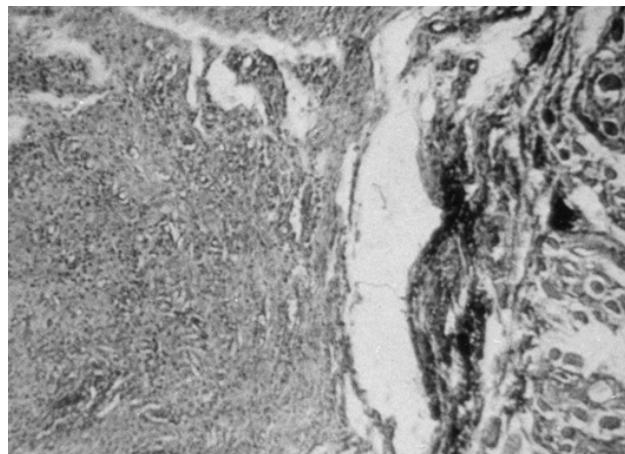


Рис. 2. Микроскопическая картина зоны введения талька в просвет маточных труб. Фиброзклероз стенки. Гипоплазия эндосальпинкса и миосальпинкса.

Окр.: Гематоксилин-эозин. Ув.: 7x40.

разное фиброзирование и склерозирование стенки органа.

Постоянное нарастание фиброзклеротических изменений сопряжено с перестройкой и значительной редукцией мышечных слоев сосудистого русла стенки, снижением уровня энергообеспеченности гликогеном эпителиальных и мышечных структур. К 30 суткам просвет маточной трубы в области наложения лигатуры полностью обтурировался.

У подопытных животных 2-ой группы через 15 суток после введения талька маточные трубы были гиперемированы. Их слизистая оболочка в области наложенных лигатур была набухшей. Так, по сравнению с интактным состоянием ее увеличение в истмическом отделе составляло - 41,57%, а в ампулярной части - 2,53%. Это свидетельствовало о развитии первого этапа патологического процесса, т.е. сегментарного стенозирования маточной трубы на фоне развития воспалительного процесса, что было доказано рентгенологическими исследованиями.

Микроскопическими исследованиями выявлены как альтеративные, так и реактивно-регенеративные явления. Эндосальпинкс и миосальпинкс выглядели отечными. По всему периметру наложенной лигатуры, а также в непосредственной близости от нее стенка маточной трубы подвергалась тотальному диффузно-интерстициальному отеку, охватившему как слизистую, так и мышечную и серозную оболочки. Вследствие воспалительного процесса образовалось отечность межтканевого пространства. Также по всей толщине стенки наблюдались мозаичные изменения контуров и просвета всех возможных микрососудов. Происходило уменьшение площади микроциркуляторной сети на всем протяжении маточной трубы. Однако оно было наиболее выражено в истмическом отделе

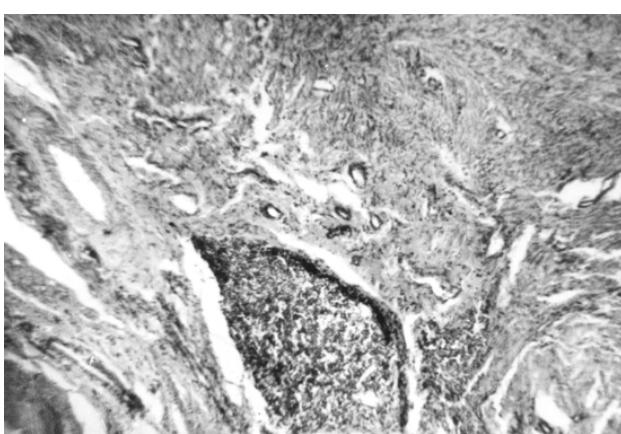


Рис. 3. Микроскопическая картина зоны введения талька в просвет маточных труб. Полная обтурация просвета. Выраженный циркулярный фиброзклероз. Перешиек правой маточной трубы. 6-ой месяц.

Окр.: Гематоксилин-эозин. Ув.: 7x40.

(1,38% по отношению к интактному состоянию). В ампулярной части редукция микроциркуляторной сети происходила относительно умеренно (0,74% по отношению к интактному состоянию). Зона наложения лигатуры и прилегающие к ней участки стенки маточных труб характеризовались лимфоидными и микрофагальными инфильтратами. В их составе преобладали лимфоциты. Миосальпинкс характеризовался признаками асептического интерстициального воспаления.

Таким образом, наложение лигатуры с последующим введением талька в просвет истмической области у собак в течение первых 15-ти суток вызывало диффузно-интерстициальный подострый асептический сальпингит со значительной деформацией общего контура органа, частичным разрушением его слизистой и мышечных оболочек (Рис.1).

Через 30 суток вышеуказанные изменения были более выраженным. Макроскопически маточные трубы напоминали форму "песочных часов". При рентгенографии обнаружено полное наполненое просвета ампулярной части до истмического отдела. В истмическом отделе траектория протекания контрастного вещества в значительной степени сузилась, а затем приняло нормальное заполнение просвета интерстициального отдела. Микроскопически в зоне сужения слизистая была атрофирована, мышечная и серозная оболочки редуцированы. В перешейке наблюдались умеренно склеротические явления. Миосальпинкс был подтвержден фиброзированию и склерозированию.

В истмическом отделе маточных труб большинство микрососудов, шунтов и полушенотов были либо облитерированными, либо же - частично закупоренными. Результаты этого были выявлены по отношению к интактному состоянию - редукция микроциркуляторной сети происходила более выраженно. В истмическом отделе она составляла 2,86%, а в ампулярной части - 2,77%.

Таким образом через 30 суток после введения талька в просвет истмического отдела маточных труб, он подвергался сегментарной облитерации, которая практически сводила на нет физиологическое перемещение не только яйцеклетки, но и сперматозоидной массы. Морфологическую основу подобного стеноза и облитерации составляло диффузно-кольцеобразное фиброзклерозирование всей толщи стенки перешейкой части маточной трубы со значительной атрофией ее эпителиального и мышечного компонентов (Рис. 2).

В дальнейшем, спустя 6 и 12 месяцев, продолжается непроходимость в истмической области маточных труб и помимо этого обнаруживаются хронические воспалительные процессы, охватывающие не только протяженность маточных труб, но и мезосальпинкс (Рис. 3). Таким образом, результаты наших исследований показали, что в отличие от лигирования, введение сухого талька в просвет маточных труб вызывает воспалительный процесс, на основе которого поэтапно происходит образование стеноза с последующей облитерацией их просвета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Беляева Т.В., Виноградова Е.Г., Шутова И.А. Репродуктивное здоровье женщины как критерий биоэкологической оценки окружающей среды. - Вестник Российской ассоциации акушер-гинекологов, 1997, N.3-4, с.72-78; 2. Алипов В.И., Баласанян И.С., Хрусталева Г.Ф. и др. О структуре бесплодного брака. - Акушерство и гинекология, 1986, N.7, с.11-14; 3. Белобородов С.М. Цилиарная дискинезия в патогенезе трубного бесплодия. - Проблема репродукции, 2001, N.2, с.39-45; 4. Бродский Г.В. Гистотопография маточных труб в связи с анатомическим обоснованием микрохирургических вмешательств. Морфология, 1995, N.2, с.73-25; 5. Бурлев В.А., Гаспаров А.С., Аванесян Н.С. и др. Факторы роста и их роль в регуляции репродуктивной функции у больных с синдромом поликистозных яичников. Пробл. Репрод., 1998, N.3, с.17-25; 6. Волобуев А.И. Транспортная функция маточных труб у женщин с бесплодием и восстановление ее нарушений под влиянием терапии. Автореф. докт.дис. М., 1983, 42с; 7. Гаджиева А.А. Профилактика трубно-перитонеального бесплодия у женщин перенесших операций по поводу трубной беременности. - Здоровье, 2000, N.2, с.22-23; 8. Гаспаров А.С., Волков Н.И., Гатулина Р.Г., Меликан А.Г. Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин. - Проблемы репродукции, 1999, N.2, с.43-44; 9. Давыдов М.С. Хирургическое лечение трубного бесплодия: Состояние проблемы и перспективы развития. - Акушерство и гинекология, 1984, N.2, с.34-38; 10. Задоновский В.М., Фандеева Л.В. Хирургическое лечение трубно-перитонеального бесплодия лапароскопическим доступом. - Проблемы репродукции, 2000, N.3, с.48-49.

SUMMARY

The creation of the model of the uterus tubes obliteration

*G.Garayev, S.Aliyev, I.Shamkhalova,
K.Garayeva, Sh.Safarova*

With this purpose the research work has been maken on 42 dogs and they were devided on 2 groups. The I-st group (12 gdogs) - they put on the ligature on the isthmic apart for the obliteration. The II-nd group - they introduced the talc in the uterus tubes.

This results was been analyzed after th introduction of the talc in the uterus tubes against a background of the inflammatory process there will be the stenosis with the following obliteration. There was been exposed the disturbance of the blood circulation and the muscular weakness.

Поступила 28.10.2003

Конъюгированные антигены на основе синтетических иммуномодуляторов

А. З. Абышев, Э. М. Агаев

Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток, РФ
Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

ВВЕДЕНИЕ. Как известно из многочисленных литературных данных (1-7, 9-12, 14, 15, 17-25, 27, 28, 30, 33, 35-39), современная биотехнология и иммунофармакология располагают высокоэффективными природными и синтетическими иммуномодуляторами (ИМ) для получения, на их основе, антител к антигенным детерминантам различных вирусов. Это обстоятельство обеспечивает бурное развитие разработок многих современных препаратов, необходимых для диагностики и лечения различных вирусных инфекций. В последние годы интерес к проблеме синтетических иммуномодуляторов резко возрос в связи с их широким использованием в фундаментальной и прикладной науке, в частности, их стали применять при создании высокоактивных диагностических препаратов и конструировании вакцин нового поколения, особенно синтетических вакцин, так как синтетические иммуномодуляторы позволяют значительно усилить иммуногенность многих слабоиммуногенных природных антигенов. Таким образом, становится все более очевидной перспективность и научно-практическая значимость применения синтетических полимерных иммуномодуляторов в разработках диагностических и вакцинальных препаратов.

В настоящее время в литературе имеются данные (13, 26, 32, 33) однозначно свидетельствующих о том, что, например, протективными антигенами вируса гриппа (ВГ) являются поверхностно расположенные гликопroteины - гемагглютинин (ГА) и нейраминидаза (НА). Именно благодаря им в ответ на введение ВГ в макроорганизме формируются вируснейтрализующие антитела. Разнообразие в структуре поверхностных антигенов ВГ определяет антигенную спе-

цифичность вируса. Благодаря своим протективным свойствам, поверхностные антигены ВГ являются основой для так называемых субъединичных гриппозных вакцин. Следует отметить, что пирогенный и токсический эффекты цельновирионных инактивированных гриппозных вакцин обусловлены, в основном, М-белком и нуклеопротеидами (32). Все остальные структурные компоненты ВГ рассматриваются как балластные вещества (13).

Известно, что индивидуальные, хорошо очищенные поверхностные антигены ВГ могут быть использованы в качестве иммуногенов при получении моноспецифических диагностических сывороток и лечебно - профилактических препаратов. Однако в изолированном виде они обладают слабой иммуногенной активностью, поэтому при получении различных вакцин и диагностических сывороток, используются различные адьюванты. За рубежом в качестве стимуляторов иммуногенеза, в основном, применяются масляные или минеральные адьюванты (13, 32), в том числе широко известный адьювант Фрейнда. В России некоторые авторы используют гель гидроокси алюминия и искусственные полизэлектролиты (10, 11, 19, 20). Однако, препараты, полученные на основе геля гидроокси алюминия, обладают повышенной реактогенностью, а синтетические полизэлектролиты, используемые в работах (10, 11, 19, 20), достаточно токсичны. Исходя из этого ведется интенсивный поиск более "мягких" и эффективных иммуномодуляторов.

Задачей настоящего исследования являлась разработка схемы получения некоторых новых иммунобиологических препаратов различного состава и строения, их использование для усиления иммуногенности гемагглютинина ВГ путем

Таблица 1. Характеристика полученных гликопротеинов

Штамм вируса	Кол-во опытов	Белок ГП по методу Лоури в мкг/мл	Выход ГА по ГП в ОРИД в мкг/мл	Выход ГП по ГА в ОРИД от исходного белка дезинтеграта в %
А/Ленинград/385/80R	10	488(290-595)	193(112-352)	58,5(33,9-106,7)
X-79	7	295(142-400)	91(54-149)	27,6(16,4-45,1)
А/Чили/83R-2	5	330(240-460)	161(130-192)	48,8(39,4-58,2)
А/Ленинград/624/86	2	190(180-200)	67,7(40,9-95,7)	20,5(12,4-29)
А/Swine/1976/31	3	473(460-500)	-	-

Таблица 2. Характеристика физико-химических параметров и иммуногенной активности коньюгатов ГП с ИМ-5

№ коньюгата	Белок: иммуно-модулятор	E_{280}	Белок (мкг/мл)	ГА (мкг/мл)	Активность мышиных сывороток (титр в РТГА)
1	1:1	0,640	125	180	1:30
2	1:5	0,625	125	180	1:45
3	1:10	0,850	185	180	1:49
4	1:20	0,852	175	180	1:14,9
Контроль ИМ	0:10	0	0	0	0
Контроль ГП	1:0	0,800	165	171	1:104

ковалентного связывания его с различными синтетическими иммуномодуляторами, а также изучение их химических, технологических и иммунобиологических свойств.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ. Методы выделения и очистки различных антигенов из вирусных суспензий, их детерминантных групп, а также иммунофармакологическое изучение синтезированных коньюгированных антигенов подробно описаны в работах (1, 30, 6, 5, 2, 3, 7). Поэтому в данной работе, в основном, представлены некоторые фрагменты исследования физико-химических и иммунобиологических показателей рассматриваемых коньюгированных антигенов.

Для коньюгирования с синтетическими полимерными иммуномодуляторами нами был использован гемагглютинин ВГ, полученный с помощью ферментативного гидролиза бромелином (34, 8) или методом изоэлектрофокусирования (35, 16), а также гликопротеины (ГП), очищенные дифференциальным центрифугированием (2, 30).

В таблице 1 представлены обобщенные результаты по характеристике ГП, получаемых из дезинтегратов ВГ различных штаммов. Как видно из представленных данных, выход ГП колебался в зависимости от штамма вируса: минимальный выход ГП наблюдался для штамма А/Ленинград/624/86, максимальный для штамма А/Ленинград/385,80R.

Электрофоретическое изучение полученных ГП в SDS-электрофорезе по Лемли (36, 32) выявило наличие только ГА1 - тяжелой цепи и ГА2 - лег-

кой цепи ГА (Рис. 1).

ГА, выделенный изоэлектрофокусированием, по электрофоретической подвижности был таким же, как и ГП; ГА, выделенный ферментативным гидролизом, несколько отличался от них: его легкая цепь ГА2 имела меньшую молекулярную массу. Это наблюдение не противоречит широко известному факту (37, 40) отсутствия в гемагглютинине, выделенном обработкой бромелином, гидрофобного конца с молекулярной массой около 5000.

Коньюгирование ГА с различными иммуномодуляторами осуществляли в основном тремя способами: 1. Активацией карбоксильных групп карбодиимиидом; 2. Воздействием на SH-группы с помощью малеимидных звеньев; 3. Непосредственным замещением водорода в -NH₂ и -OH групп в гемагглютинине.

Количество связанного ГА оценивали по данным ОРИД (38) и по методу Лоури (39, 34).

Образование коньюгатов подтверждалось данными ИК - и УФ-спектроскопии.

Синтез коньюгатов ГП с ИМ-5 и ИМ-22

Пример 1. Коньюгирование ГП с ИМ-5 и ИМ-22 проводили следующим образом: реакционную смесь, состоящую из ГП с детергентом и соответствующими иммуномодуляторами, перемешивали в течение 12 час при 4°C и дialisировали против 0,01 М ФБР на физиологическом растворе (рН 7,2-7,4). Коньюгаты отделяли от несвязавшихся иммуномодуляторов и ГП центрифугированием при 10500g в течение 1 часа. Осадок коньюгата растворяли в физиологическом растворе и определяли его состав.

В таблице 2 представлены данные по опреде-

Таблица 3. Характеристика физико-химических параметров и иммуногенной активности коньюгатов ГП с ИМ-22

№ коньюгата	Белок:иммуномодулятор	E_{280}	Белок (мкг/мл)	ГА (мкг/мл)	Выход, %	Активность мышиных сывороток (титр в РТГА)
5	1:1	0,641	180-140	102,3	59,5	1:138
6	1:5	0,920	180-148	140,4	66,9	1:138
7	1:10	0,610	180-144	81,5	52,7	1:194
8	1:20	0,599	140-60	78,8	44,5	1:49
Контроль ГП с ПАФ						1:275

Таблица 4. Характеристики коньюгатов ИМ-22 с ГП из вируса гриппа разных штаммов

Штамм вируса	Белок по Лоури в мг/мл	ГА по ОРИД в мг/мл	Выход по количеству включенного в коньюгаты ГА* в %
А/Ленинград/385/80R	1,56	0,85	26,4
X-79	1,07	0,67	44,2
А/Чили/83R-2		0,27	9,9
А/Ленинград/624/86	0,84	0,53	26,5 ^x
А/Swine/1976/31	0,72		9,1 ^x

* Выход определен по количеству включенного в коньюгаты белка

лению содержания общего белка, ГА по ОРИД и иммуногенной активности коньюгатов в опытах на мышах на основе ИМ-5 и ГП из вируса гриппа штамма А/Ленинград/385/80R. Судя по содержанию включенного в коньюгаты белка оптимальным соотношением между белком и ИМ-5 является соотношение 1:10-1:20.

Следует отметить, что гемагглютинирующая активность ГП в коньюгатах сохранялась, а иммуногенная активность этих коньюгатов была ниже активности контрольных диализованных ГП.

В таблице 3 представлены данные по определению общего белка и ГА в коньюгатах ГП из ВГ штамма А/Ленинград/385/80R с ИМ-22, а также иммуногенной активности этих коньюгатов в опытах на мышах. Видно, что минимальный выход коньюгата (44,5% по количеству включенного в коньюгаты ГА) и самая низкая активность мышиных сывороток (титр в РТГА - 1:49) наблюдались при соотношении белка: ИМ 1:20. При отношении 1:10 в исходной смеси выход коньюгата был несколько выше и составлял 52,7%, что ниже, чем при соотношении 1:5 (66,9%). Активность сывороток, полученных против коньюгата с исходным соотношением 1:10, была максимальной (титр в РТГА - 1:194) и почти такой же, как на ГП с адьювантом Фрейнда (титр в РТГА - 1:275). Ввиду этого, соотношение 1:10 было признано оптимальным.

Пример 2. Для получения различных серий крольчих сывороток были получены коньюгаты ГП из различных штаммов ВГ с ИМ-22 в следующих условиях: 190 мл реакционной смеси, содержащей 62,27 мг белка ГП и 622,7 мг ИМ-22 перемешивали в течение 18 часов при 4°C. Очистку коньюгата проводили диализом против 5 смен 450 кратного объема ФБР pH 7,2-7,4 в течение 5 суток и центрифугированием, ротор SW-27, в течение 1 часа при 22000 об/мин и 4°C. Осадок растворяли в 6,4 мл физиологического раствора. Характеристики коньюгатов ИМ-22 с ГП из ВГ разных штаммов представлены в таблице 4.

Синтез коньюгатов ГА вируса гриппа с ИМ-6 и ИМ-49.

Иммуномодуляторы ИМ-6 и ИМ-49 содержат в своих макромолекулах карбоксильные группы. Поэтому коньюгирование их с ГА вируса гриппа было осуществлено путем активирования ацилированным водорастворимым 1-3-(3-диметиламинопропил) карбодимиидом (КДИ).

Пример 3. К раствору 30 мг ИМ-6, был добавлен раствор 3 мг ГА (633 мкг/мл) в том же буфере. Весовое соотношение белок/ИМ составило 1:16.

Затем при перемешивании и охлаждении (2-4°C) добавляли раствор 20 мг КДИ в 0,5 мл ФБР. После завершения реакции (24 часа) коньюгат отделяли гельфильтрацией на колонке (сепадекс G-150, элюэнт - ФБР на физиологическом растворе (Табл. 5).

Раствор коньюгата диализовали против дистиллированной воды в течение 48 часов и лиофильно сушили (выход 24 мг). Количество связанныго ГА определяли по ОРИД, выход 40 мкг/мл. Выход по ГА 50%. Профили элюции приведены на рисунке 2.

В ИК-спектрах синтезированных коньюгатов наблюдалось исчезновение полосы поглощения при 1710 см⁻¹, соответствующей валентным колебаниям C=O карбоксильной группы, и появление полосы поглощения при 1750-1760 см⁻¹, которую, по-видимому, следует отнести к C=O группе образовавшегося сложного эфира.

Соотношение интегральных интенсивностей полос поглощения при 1750-1760 см⁻¹ и 1690 см⁻¹ сравнимо с отношением интегральных интенсивностей полос 1710 см⁻¹ и 1690 см⁻¹ в исходном иммуномодуляторе и составляет 4,0-4,5, что соответствует содержанию белка в коньюгате ~ 20-25% Мол.

В УФ-спектрах ГИМ-6 и его коньюгата ГИМ-6-ГА наблюдается сдвиг максимума поглощения на 20 нм, и существование его при 270 нм свидетельствует об образовании сложно-эфирной связи между ГИМ-6 и белком.

Пример 4. К раствору 48 мг ИМ-49 в 0,05М натрийкалиевого фосфатного буфера на физиологическом растворе (pH7,2) прибавляли раствор 10 мг БГА (Х-79, 633 мкг/мл) в том же буфере. Затем при охлаждении (4°C) и перемешивании прибавляли

Таблица 5. Построение калибровочной кривой и составление ее уравнения по МНК для определения Mw гель-фильтрацией на колонке (V, 151,8), заполненной сепадексом G-150

№	Препараты	Ve	Выход, мг/мл	pH	ММ (КДп)
1	Голубой декстроз	49,9			
2	Ferritine	51,1	0,012	5,66	450
3	Katalase (bov)	62,7	0,125	5,38	240
4	Ig G	66,0	0,16	5,21	160
5	BCA	83,8	0,33	4,82	67
6	OA	94,1	0,43	4,65	44
7	B ₁₂	147,0	0,89	3,13	1,35
8	ИМ-6	58,1	0,08	5,36	220
9	ГИМ- 6	55,6	0,056	5,41	260
10	ГИМ- 6-БГА	51,8	0,019	5,53	340
11	БГА	64,0	0,138	5,26	180-190
12	ИМ- 49	66,4	0,162	5,20	160
13	ИМ- 50				
14	ИМ-50-ГП (Х-79)	52,8	0,03	5,45	280
15	ИМ-50-БГА (HswNI)	57,0	0,07	5,38	240
16	ИМ-50-БГА (H3N2)	56,4	0,07	5,38	240
17	ИМ-49-БГА (Х-79)	59,2	0,091	5,34	200
18	ИМ-49-ИГА (Х-79)	54,8	0,048	5,42	250
19	ИМ-50-ГП (HswNI)	52,9	0,03	5,45	280

раствор 20 мг КДИ в ФБР. Через 24 часа реакционную смесь подвергали гель-фильтрации на колонке, заполненной сефадексом G-150 (Табл. 5 и 6). Элюат диализовали против воды в течение 48 часов и лиофилизировали. Выход коньюгата 35 мг. Количество белка, определенное по методу Лоури (39), 70 мкг/мг (38% по ГА).

В ИК-спектре коньюгата ИМ-49-БГА, также как и в спектре ГИМ-6-БГА, наблюдается полоса поглощения 1760 cm^{-1} ($C=0$ 3,4 - дигидропиранового цикла) и 1670-1690 cm^{-1} ($C=0$ в винилпирролидоновом звене), причем происходит уменьшение с та-ковым в ИМ-49 от 9,2 до 5,6.

Пример 5. 40 мг ИМ-49 в ФБР (рН 7,2) смешивали с 2,31 мг ИГА (весовое соотношение ИМ/белок - 17:1) и добавляли при охлаждении и перемешивании 20 мг КДИ в том же буфере. Реакционную смесь инкубировали при +4°C в течение 24 часов и далее поступали так же, как при выделении других коньюгатов. На рисунке 2 приведены профили элюции коньюгата ИМ-49-ИГА. Выход 35 мг, содержащий 2,1 мг ИГА.

Пример 6. Следует отметить, что ИМ-50 содержит в своем составе малеимидные фрагменты для специфического одноточечного коньюгирования с белком. Это позволяет уменьшить гетерогенность полимерной составляющей по химической природе и дает возможность избавиться от использования токсичных КДИ в синтезе искусственных антигенов. Поэтому для синтеза коньюгата ИМ-50-БГА к раствору 50 мг ИМ-50, содержащего 25% малеимидных фрагментов, в 1 мл ДМФА был добавлен при перемешивании и охлаждении (2-4°C) раствор 2,2 мг ГА, выделенного из штамма X-79, в 2,5 мл 0,01 МФБР (рН 7,2). Исходное соотношение ИМ/белок ~ 2:3. Анализ реакционной смеси методом тонкослойной хроматографии показал, что по мере протекания реакции образуется продукт, обладающий голубой флуоресценцией и находящийся на старте пластиинки Silufol. Это свидетельствует об образовании связи между малеимидным фрагментом и SH-группами (40).

Затем реакционную смесь подвергали гель-фильтрации через колонку, заполненную сефадексом G-150, V_e 56,4 мл (Табл. 5). Раствор коньюгата после колонки диализовали и сушили лиофильно. Выход коньюгата 43 мг.

Пример 7. К раствору 30 мг ИМ-50, содержащего 25% мол. малеимидных фрагментов, в 2 мл

Таблица 6. Обработка данных по гельхроматографии методом наименьших квадратов (МНК)

$$Kav = X$$

$$\lg M_w = Y$$

№ п/п	X	Y	$X_{\text{кУк}}$	X^2_{k}
1	5,66	0,012	0,068	32,03
2	5,38	0,125	0,67	28,94
3	5,21	0,16	0,78	27,14
4	4,82	0,33	1,50	23,33
5	4,65	0,43	1,86	21,62

$$XY = 0,98$$

$$X = 5,15$$

$$X^2 = 26,61$$

$$Y = 0,2$$

$$(XY)^2 = 26,52$$

$$XY = 1,03$$

$$a = -0,55$$

$$0,55x = 3,03 - y$$

ДМФА был добавлен раствор лиофилизованных ГП, выделенных из штамма A/Swine/1976/ 31 и содержащих 4 мг белка, в 3 мл ФБР (рН 7,2).

После завершения реакции в обычных условиях и гель-фильтрации на колонке с сефадексом G-150, раствор лиофилизировали. При этом было получено 166 мг коньюгата, содержащего по данным метода Лоури 14 мкг белка на 1 мг коньюгата. Выход по белку 58%.

Пример 8. К раствору 100 мг ИМ-50, содержащего 18% мол. малеимидных фрагментов, прибавлен раствор 20 мг ГП, выделенных из штамма X-79, при комнатной температуре. Через 1 час реакционная смесь была разделена с помощью гель-фильтрации на колонке с сефадексом G-150. V_e 52,8. Выход коньюгата 30 мг.

Пример 9. Раствор 50 мг ИМ-50, содержащего 18% мол. звеньев 7-(2-малеимидэтокси)-2-Н-1-бензопиран-2-она, и 6 мг ГА, выделенным из штамма A/Swein/1976/31, в смеси ДМФА-ФБР (1:3) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. После гель-фильтрации и лиофилизирования получено 220 мг коньюгата, содержащего 20 мкг белка в 1 мл.

Следует заметить, что все коньюгаты на основе ИМ-50 растворимы в водных растворах в отличие от самого ИМ-50. Данные по содержанию белка в коньюгатах приведены в таблице 7.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В результате проведенных исследований разработана технология получения некоторых иммунобиологических

Таблица 7. Характеристика коньюгатов гемагглютинина вируса гриппа с синтетическими иммуномодуляторами

Коньюгаты	Данные ИК-спектров, cm^{-1}	Содержание белка в коньюгатах			
		По методу Лоури, % вес	По данным ОРИД, % вес	По составу исходных иммуномодуля- торов, % мол.	По данным ИК-спектров коньюгатов, % мол
ГИМ-6-БГА	1750-1760, 1690	11	4	20-25	18-20
ГИМ-6-ИГА	1750-1760, 1690	-	4	-	15-18
ИМ-49-БГА	1760, 1670-1690	7-8	-	8-15	8-11
ИМ-49-ИГА	1760, 1670-1690	6-7	-	8-15	-
ИМ-50-БГА	-	-	4-5	18	-
ИМ-50-ГП	1720-1780, 1660-1670, 1170, 1080	7-8	-	25	-

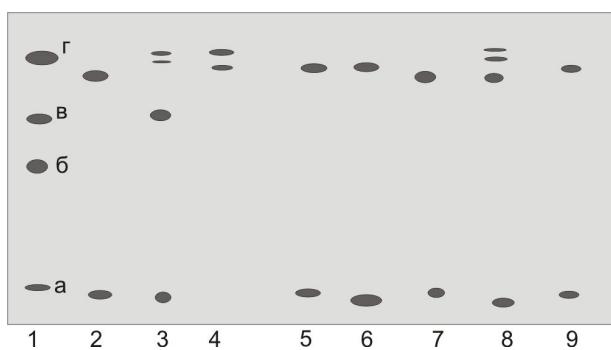


Рис. 1. Электрофорез в ПААГ в восстанавливающих условиях

1 - маркеры: а - каталаза, б - БСА, в - овальбумин, г - РНК-аза; 2 - ГП, дезинтегрированные ЦТАБ-ом; 3 - ИГА после диализа и ультрацентрифугирования; 4 - БГА после диализа и ультрацентрифугирования; 5 - ИГА; 6 - БГА; 7 - коньюгат ГП с ИМ-22; 8 - коньюгат ИГА с ИМ-22; 9 - коньюгат БГА с ИМ-5

ких диагностических препаратов, в частности, моноспецифических диагностических сухих кроличьих сывороток к гемагглютинину ВГ. При этом обоснованы оригинальные приемы, использованные при выполнении указанных разработок, которые защищены многими авторскими свидетельствами, патентами и освещены в печати в многочисленных публикациях. Эти приемы обеспечивают высокую эффективность полученных образцов гемагглютинина.

В итоге проведенных исследований были разработаны биотехнологические схемы получения целого ряда коньюгированных антигенов на основе синтетических иммуномодуляторов полимерного характера, определены условия коньюгирования гемагглютинина ВГ, различного происхождения с полимерными иммуномодуляторами. Отработаны условия очистки полученных коньюгатов, определены физико-химические параметры, позволяющие охарактеризовать их структуры, химические и медико-биологические свойства. В итоге полученные иммуногены ха-

рактеризуются высокой степенью гомогенности, стабильности и стандартностью химического состава. Иммунизация животных разработанными иммуногенами позволяет получить высокоактивные моноспецифические диагностические нативные сыворотки, титры которых в РТГА с гомологичными штаммами вируса гриппа 1:1000 - 1:262000, а гетерологичными штаммами не более 1:320. После очистки с помощью ионообменной хроматографии получены антитела (иммуноглобулины), имеющие титры в РТГА с гомологичными штаммами вируса не менее 1:640 для Н3 N2 и не менее 1:320 для HSwN1, с гетерологичными штаммами не более 1:10. Эти данные свидетельствуют о высокой степени очистки полученных антител. Последние служили сырьем для получения меченых флуоресцентными реагентами антител, необходимых для разработки иммунофлюоресцентного метода обнаружения вируса гриппа и количественного определения гемагглютинина в вакцинных препаратах. Полученные меченные антитела имеют титр в РТГА с гомологичными штаммами не менее 1:64, а с гетерологичными штаммами не более 1:10, интенсивно флюоресцируют при длинах волн $\lambda = 340$, $\lambda_{\text{эм}} = 400$ нм, что позволяет определить гемагглютинин в вирусодержащих жидкостях до 10 нг/мл.

К настоящему времени на основе указанных разработок оформлены проекты следующих научно-технических нормативных документов: инструкции по изготовлению и контролю, экспериментально-производственный регламент, Фармокопейные статьи предприятия и инструкции по применению моноспецифических диагностических сухих кроличьих сывороток к гемагглютинину вируса гриппа и очищенных антител к гемагглютинину вируса гриппа, меченых новым флуоресцентным реагентом, синтезированным в НПК ХТАП/СПб/НИИВС.

Таким образом, из всего изложенного выте-

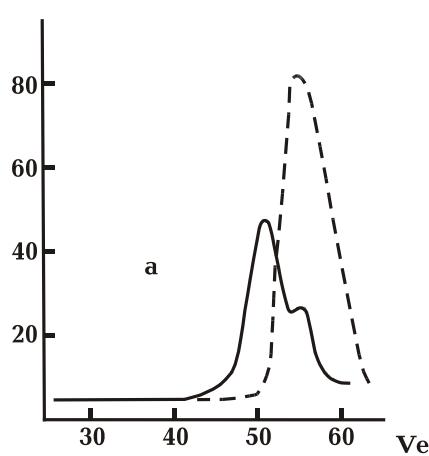
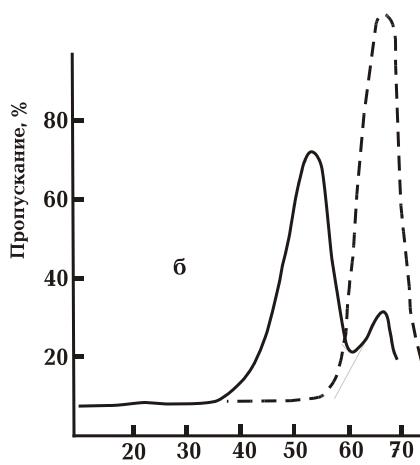


Рис. 2. Профили элюции при гельфильтрации

а - коньюгат ИМ-6-БГА (H3N2) — и ИМ-6---; б - коньюгат ИМ-49-ИГА — и ИМ-49---



кает, что весьма важен и перспективен синтез и исследование коньюгированных антигенов, полученных на основе синтетических полимерных иммуномодуляторов, к которым ковалентно присоединены различные протективные антигены вируса гриппа, а также их уникальные молекулярные структуры (дeterminантные группы), каждая из которых характерна для того или иного возбудителя инфекционной болезни. По-видимому, из нескольких таких фрагментов можно будет сконструировать определенные макромолекулы, которые являются синтетическим аналогом поливалентной вакцины, действующей сразу против нескольких инфекций.

Следовательно, открывается перспектива получения синтетических вакцин, содержащих искусственные антигенные determinанты различных инфекционных болезней. Кроме того, преимущество синтетического подхода создания вакцин заключается еще в том, что получаемые препараты не содержат балластные белки, загрязняющие все без исключения, нынешние вакцины. Действительно, убитые микробы (или выделенные из них белки, полисахариды и др.) включают в себя очень много балластных белков и, очевидно, что последние обуславливают различные осложнения (например, аллергию) при вакцинации (12).

ЛИТЕРАТУРА

1. Абышев А.З. - В кн.: Акт. вопросы получения и использования биополимеров в биотехнологии. Деп. в ВИНИТИ., 1987, N.7033-8-87, с. 2-22; 2. Абышев А.З. - В кн.: Пробл. мед. иммунобиотехнологии. Л., 1990, с. 99-102; 3. Абышев А.З., Нежинская Г.И., Егоров К.Н. - В кн.: Труды ЛСГМИ, Л., 1989, с. 12-16; 4. Абышев А.З., Агаев Э.М., Марищенко О.В., Абдулла-заде А.А. - Азерб. мед.Ж., 2002, N.1, с. 119-124; 5. Абышев А.З., Нежинская Г.И., Егоров К.Н., Денисенко П.П. - В кн.: Факторы клеточного и гуморального иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях. Челябинск, 1988, с.69-70; 6. Абышев А.З., Энтина Н.Н., Колонтинская Т.М. и др. А.с. СССР N.1470061 (1987). 7. Абышев А.З., Энтина Н.Н., Сухинин В.П. и др. - В кн.: Труды ВНИИ гриппа. Л., 1989, с. 127-135; 8. Арбатский Н.М., Лихошестров Л.М., Медведев С.А. и др. - Докл.АН СССР, 1983, N.5, с.1257-1260; 9. Иванов В.Т., Хайтов Р.М., Андронова Т.М. и др. - Иммунология, 1996, N.2, с.4-6; 10. Кабанов В.А., Евдаков В.П., Мустафаев М.И. и др. - Мол. биология, 1977, т.11, с. 582-597; 11. Кабанов В.А., Мустафаев М.И., Норимов А.Ш. и др. - Докл. АН СССР, 1978, N.5, с.1330-1333; 12. Кабанов В.А., Петров Р.В., Хайтов Р.М. - Новое в жизни, науке, технике (серия химия), 1986, N.4, с.3-47; 13. Карпухин Г.И., Галитаров С.С. Профилактика гриппа. 2-е изд. перераб. и доп. Л.: Медицина, 1981; 14. Кагаев В.А., Садыков Р.Ф., Халиуллин Ф.А. и др. - Хим.-фарм. Ж., 1996, N.7, с. 22-24; 15. Кондратенко И.В., Ярилин А.А., Хахалин Л.Н. - Иммунология, 1991, N.5, с.68-70; 16. Криворучченко Ю.Л., Кривошенин Ю.С., Ажицкий Г.Ю. и др. - Микробиол. Ж., 1987, N.3, с. 72-75; 17. Наджитдинов А.М., Хайтов Р.М., Норимов А.Ш. и др. - Ж. микробиол., 1979, N.9, с.14-18; 18. Нежинская Г.И., Егоров К.Н. Абышев А.З. - В кн.: Труды ВНИИ гриппа. Л., 1989, с. 136-140; 19. Петров В.В., Жданов В.М., Хайтов Р.М. и др. - В кн.: Актуальн. проблемы мед. М., 1985, с.183-185; 20. Петров Р.В., Жданов В.М. Кабанов В.А. и др. - Иммунология, 1984, N.4, с.50-52; 21. Петров Р.В., Хайтов Р.М., Атаулханов Р.И. Иммуногенетика и искусственные антигены. М.: Медицина, 1983; 22. Петров Р.В., Хайтов Р.М., Норимов А.Ш. и др. - Докл. АН СССР, 1979, N.1, с.249-252; 23. Петров Р.В., Жданов В.М., Хайтов Р.М. и др. - Там же, 1984, N.3, с.720-722; 24. Петров Р.В., Жданов В.М., Кабанов В.А. и др. - Бюлл. эксперим. биол. и медицины, 1985, N.2, с.184-186; 25. Сливкин А.И., Лапенко В.Л., Сунцова Н.С и др. - Хим.-фарм. Ж., 1997, N.2, с. 28-30; 26. Смородинцев А.А. - В кн.: Мат-лы 3-го сов.-франц. симпозиума. Л., 1980, с.66; 27. Чекановская Л.А., Сивук Н.Е., Козлов Р.И. и др. - Иммунология, 1991, N.5, с.44-46; 28. Черняк А.Я. - В кн.: Прогресс хими углеводов. М.:Наука, 1985, с.21-30; 29. Шильд Д., Вуд Д., Р. Ньюлеэн Р. - Бюлл. ВОЗ. 1976, N.2, p.220-228; 30. Энтина Н.Н., Абышев А.З., Сухинин В.П. и др. - В кн.: Акт. вопр. биотехнологии. М., 1987, с. 74-75; 31. Канаока М., Machida K., Ando T. - Secino Biochim. Biophys. Acta, 1970, v.207, p.269-277; 32. Lamly V. - Nature, 1970, v.227, p.680-685; 33. Lederer N. - In: Progr. Immunol. Eds. M. Fougerau, J. Deusset. NY-London: Acad. press., 1988, p. 1194-1211; 34. Lowry O., Rosebreugh H., Farr A., Raudall R. - J.Biol. Chem., 1951, v.193, p.265; 35. Moses E., Sela M., Chedid L. - Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1980, v.77, p.4933-4937; 36. Sela M. - Science, 1969, v. 166, p.1365-1374; 37. Sela M., Fuchs S. - In: Handbook of experimental immunology. Eds. D.Weir. Oxford-London, 1973, v.1, p.1-10; 38. Sela M. - In: Antiviral mechanisms. Ed. M.Follard. NY: Acad. press, 1975, v.9. p.91-103; 39. Sela M. - Bipolymers, 1985, v.22, N.1, p.415-424; 40. Shekel J., Bayley P., Broun E. et al - Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1982, v.79, p.968-972.

SUMMARY

Conjugated antigens on the base of synthetic immunomodulators
A.Abyshev, E.Agayev

In the article principles and methods of preparations of some novel immunobiological substances with different content and structure are inspected. The authors analyzed the possibility of these application for enhancing immunogenicity of influenza virus.

Поступила 30.10.2003

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Специфические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С и некоторые показатели иммунного статуса у больных лимфомами

**А. Э. Дадашева, А. Ю. Алиев, А. А. Кадырова,
С. М. Мамедова, М. И. Михайлов**

Онкологический научный центр онкологии,
Азербайджанский медицинский университет,
Медицинский центр "Euromed", г.Баку;
НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалея РАМН, г.Москва

В литературе имеется ряд указаний на то, что инфекции, вызванные вирусами гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС) широко распространены среди больных лимфомами (ЛФ) (6, 9, 12), причем, по частоте выявления маркеров инфицирования этими вирусами больные ЛФ занимают промежуточное место между больными лейкозами и больными солидными злокачественными опухолями (1).

С другой стороны, известно, что клинически манифестные и, даже субклинические, инфекции, вызванные ВГВ и ВГС сопровождаются иммунодепрессией (5) и, в том числе, снижением противоопухолевой резистентности (11), что может приобретать существенное клиническое значение в онкологической клинике, поскольку иммунологические сдвиги играют важную роль в патогенезе большинства онкологических заболеваний.

И, наконец, установлено, что инфекции, вызванные ВГВ и ВГС зачастую становятся причиной развития у онкологических больных субклинических гепатопатий, которые, также способны оказывать неблагоприятное влияние на течение основного заболевания (5).

Однако, несмотря на изложенные соображения и судя по литературе, ряд вопросов, касающихся затронутой проблемы до сих пор специально не исследовался.

Настоящее сообщение кратко суммирует часть результатов проведенного нами клинико-лабораторного обследования группы больных ЛФ, посвященного изучению клинического значения для этих больных субклинических инфекций, вызванных ВГВ и ВГС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Под нашим клинико-лабораторным наблюдением находились 212 больных лимфомами (ЛФ), из которых у 103 (86 мужчин и 17 женщин) был выставлен клинико-гистологический диагноз "ходжкинская лимфома" (ХЛ), а у 109 (69

мужчин и 40 женщин) - диагноз "неходжкинская лимфома" (НХЛ). Распределение этих больных по клиническим стадиям показано на таблице.

Все больные, во время поступления в стационар, были серологически исследованы на наличие у них маркеров инфицирования ВГВ (HBsAg) и ВГС (anti-HCV) с помощью иммуноферментного метода (ИФМ) на основе коммерческих диагностиком-фирмы "Диагностические системы" (г.Нижний Новгород).

Оказавшиеся anti-HCV-позитивными сыворотки повторно обследовались на наличие их РНК ВГС с помощью полимеразной цепной реакции на термоамплификаторе "Sprint-Hybaid" (Германия) с праймерами фирмы "Metisbio" для выявления РНК ВГС (2, 8).

Больные, у которых были выявлены маркеры инфицирования ВГВ и ВГС и часть больных, не имевших этих маркеров были обследованы с помощью иммунологических методов. Иммунологическое обследование включало: определение в крови процента Т-лимфоцитов и соотношени Т-хелперовых и Т-супрессорных лимфоцитов, осуществленное методом розеткообразования с эритроцитами барана и теста с теофилином, определение количества в крови естественных киллерных клеток (ЕКК), идентифицируемых как большие гранулосодержащие лимфоциты, определение цитотоксичности ЕКК в отношение эритроцитов курицы (4), а также определение уровней в сыворотке

Таблица. Специфические маркеры инфицирования ВГВ и ВГС у больных ходжкинскими и неходжкинскими лимфомами

Диагноз и стадия	Число больных	Выявлен HBsAg	Выявлены anti-HCV	Выявлена РНК ВГС
ХЛ I	8	-	1 (12,5%)	-
ХЛ II	38	5 (13,2%)	8 (21,1%)	5 (13,2%)
ХЛ III	41	14 (34,1%)	13 (31,7%)	12 (31,6%)
ХЛ IV	16	6 (37,5%)	7 (43,8%)	7 (43,8%)
Всего	103	25 (24,3%)	29 (28,2%)	24 (23,3%)
НХЛ I	5	-	-	-
НХЛ II	33	4 (12,1%)	5 (15,2%)	4 (12,1%)
НХЛ III	49	12 (24,5%)	11 (22,4%)	9 (18,4%)
НХЛ IV	22	7 (31,8%)	11 (50,0%)	11 (50,0%)
Всего	109	23 (21,1%)	27 (24,8%)	24 (22,0%)
ИТОГО	212	48 (22,6%)	56 (26,4%)	48 (22,6%)

крови альфа- и гамма-интерферонов (α -ИФН и γ -ИФН) с помощью ИФМ на основе коммерческих диагностикумов фирмы "ProCon" (г. Санкт-Петербург) (3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Полученные при серологическом обследовании больных ЛФ результаты представлены на таблице.

Цифровые показатели, представленные на таблице демонстрируют что средняя частота выявления HBsAg и anti-HCV достаточно высока и, примерно, в 2 раза превосходит таковую у больных солидными злокачественными опухолями в соответствующем регионе (10). При этом, как и в случаях с больными другими онкологическими заболеваниями, отмечается заметное увеличение частоты выявления как HBsAg, так и anti-HCV по мере увеличения клинической стадии ЛФ. К этому надо добавить, что из у 6 (16,6%) HBsAg-позитивных больных были выявлены anti-HCV(из них у 4 в крови присутствовала РНК ВГС. Это означало, что среди 212 обследованных больных обоими вирусами были инфицированы 98 (46,2%) человек.

Далее, кровь HBsAg-позитивных больных ЛФ и 48 ПЦР-позитивных больных ЛФ была подвергнута иммунологическому обследованию. Контролем служила кровь соответствующего числа больных ХЛ и НХЛ (относящихся с тем же клиническим стадиям), у которых маркеры инфицирования ВГВ и ВГС выявить не удалось.

Проведенное сравнение показало, что у HBsAg- и HCV-серопозитивных больных как ХЛ, так и НХЛ (в общей группе, а также в подгруппах больных с соответствующими клиническими стадиями ЛФ) отношение процентов Т-хелперов и Т-супрессоров было, в среднем, ниже по величине, нежели у больных, не имевших маркеров инфицирования ВГВ ($p < 0,06$) и ВГС ($p < 0,1$), хотя, как видно, эти различия не отличались высокой степенью статистической устойчивости.

В то же время, такое сравнение выявило существенные различия в отношение остальных иммунологических показателей. В частности, по сравнению с контрольной группой, у больных, имевших в крови маркеры инфицирования было выявлено ощутимое снижение не только количества ЕКК в крови ($p < 0,05$), но индекса их цитотоксической активности ($p < 0,01$). Аналогичная картина выявились и в отношение концентраций в сыворотке крови а-ИФН и γ -ИФН ($p < 0,05$).

Это означается, что течение инфекций, вызванных ВГВ и ВГС у больных ЛФ действительно сопровождается иммунодепрессией и, в том числе, ощутимым изменением клеточных и гуморальных факторов, ответственных за противоопухолевую резистентность и, в первую очередь,

интерферонов. Учитывая же важную роль интерферонов в патогенезе ЛФ и, в первую очередь, ХЛ (7), можно полагать, что выявление у этих больных даже субклинических инфекций, вызванных ВГВ и ВГС должно становиться поводом для обсуждения вопроса о целесообразности включения в программу их лечения и препаратов интерферонов.

ЛИТЕРАТУРА

- Голосова Т.В., Сомова Л.В., Багрянцева С.Ю. и др. Вирусные гепатиты В и С: проблемы гематологического стационара. - В кн.: Гепатит В, С и D - пролемы диагностики, лечения и профилактики. Тез-сы 5-й Российской конференции. М., 2003, с.63-64;
- Дадашева А.Э., Мамедова С.М. Методы лабораторной диагностики инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С и тактика их применения. - Здоровье (Баку), 2003, N.7, с.60-63;
- Кадырова А.А., Ершов Ф.И., Мамедов М.К. Методы количественного определения интерферонов и их значение в современной медицине. - В кн.: Актуальн. проблемы гематологии и трансфузиологии. Баку, 2002, с.179-181;
- Кадырова А.А., Гамидова Н.А., Мамедов М.К. и др. Нерадиометрическая модификация метода оценки цитотоксической активности иммunoцитов. - Там же, с.175-178;
- Мамедов М.К. Инфекция, вызванная вирусом гепатита В как прогностический фактор при злокачественных опухолях. - Мир вирусных гепатитов, 2000, N.5, с.3-5;
- Мамедов М.К., Саилов М.Д. Маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С у больных злокачественными лимфомами. - В кн.: Актуальн. вопросы гематологии и трансфузиологии. Баку, 1994, с.79;
- Мамедов М.К., Оруджли Р.Н., Кадырова А.А.и др. Изменение уровня альфа- и гамма-интерферонов и фактора некроза опухоли-альфа в крови у больных лимфомой. - Там же, 2002, с.103-106;
- Мамедова С.И., Магеррамова Н.Н. Полимеразная цепная реакция в диагностике инфекций, вызванной вирусом гепатита С. - В кн: Мат-лы научно-практ. конфер., посвященной 75-ти летию со дня рождения А.Т.Аббасова. Баку, 2003, с.8;
- Оруджли Р.Н., Рагимов А.А., Дадашева А.Э., Хасиева Д.Т. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатита В и С у больных лимфомами. - В кн.: Мат-лы 2-го конгресса онкологов закавказских государств. Баку, 2001, с.139;
- Рагимов А.А., Гиясбейли С.Р., А.Э.Дадашева, Мамедова С.М. Распространенность инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди онкологических больных. - Здоровье, 2003, N.1, с.37-39;
- Dadasheva A., Giyasbeily S., Mamedov M., Semenenko T. Depression of the natural antitumor resistance in patients with chronic hepatitis B viral infection. - In: Int. Symp.: Immunology and liver. Basel, 1999, p.115;
- Mamedova S.M., Rahimov A.A., Mikhailov M. et al. Serologic and molecular markers of infections caused by hepatitis B, C, G viruses and TTV among lymphoma patients. - Azerb.J.oncology, 2003, N.2, p.116.

SUMMARY

Specific markers of the infecting by hepatitis B and C viruses and several parameters of immune status among lymphoma patients
**A.Dadasheva, A.Aliyev, A.Kadyrova,
S.Mamedova, M.Mikhailov**

Results obtained during serological testing of the blood serum of 212 lymphoma patients demonstrated that 98 (46,2%) of them were infected with hepatitis B and C viruses. It was detected the decreasing of some cellular (NK cells) and humoral (interferons) factor of immunity.

Поступила 21.10.2003

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

К 40-летию открытия вируса гепатита В

Эволюция взглядов на этиологию гепатита: от дискразической теории к вирусной

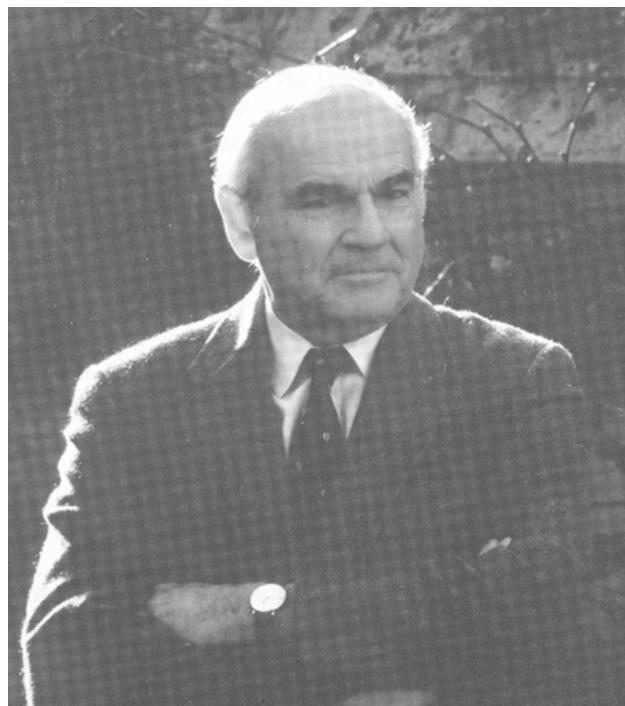
В 2003 г. исполнилось 40 лет со времени первой серологической идентификации "австралийского" антигена, положившей начало этиологической "расшифровке" вирусного гепатита В - пока единственного открытия в области изучения вирусных гепатитов, автор которого был удостоен высшей научной награды - Нобелевской премии.

История изучения вирусных гепатитов началась с желтухи, которая как проявление тех или иных заболеваний, была известна с глубокой древности. Во всяком случае, первое упоминание о групповой заболеваемости желтухой среди жителей городов можно найти еще в Вавилонском талмуде (V в. до н. э.), а ее первое клиническое описание - в известном манускрипте греческих и римских авторов "De internis affectionibus", также относящемся к V в. до н.э.

Столетие спустя Гиппократ в своем трактате "Эпидемии" рассматривал желтуху уже как самостоятельное заболевание, протекающее с увеличением печени, и считал, что желтуха является следствием "дискразии", т. е. нарушения нормального соотношения четырех соков организма с преобладанием в нем "желтой желчи". В то же время, отмечая, что желтуха часто сопровождается лихорадкой, Гиппократ допускал возможность ее передачи, как и других заразных болезней, от больного здоровым.

Гален, описывая в своей книге "De locis affectis" (II в.) желтуху, обратил внимание на "воспаление печени" и выделил две его разновидности: "холодное" и "горячее". Однако, термин "гепатит", как таковой, впервые в литературе, по-видимому, появился на страницах книги "Historia hepatica sen theoria ex praxis omnium morborum hepatis et bilis", изданной в 1725 г. в Женеве Жаном Бианшем, который для обозначения галеновского "воспаления печени" использовал термин "гепатит" ("hepatitis est inflammatio non exquisite legitima"), упоминая о 3 его разновидностях: "теплом", "холодном" и смешанном ("hepatitis calida, frigida et mixta").

Авиценна, наблюдая за множеством больных, составил первую классификацию желтух (Х в.) и высказал мнение о том, что желтуха не является самостоятельной болезнью, а представляет собой лишь симптом многих болезней, при которых поражается печень.



Барух С.Бламберг (1992 г.)

В то же время, на протяжении многих веков прямые доказательства связи желтухи с гепатитом получить не удавалось, а доминирующей на протяжение почти 2500 лет оставалась дискразическая теория Гиппократа, на основе которой в 1842 г. крупнейший австрийский патолог К.Рокитанский, впервые описавший острую желтуху атрофию печени, связав желтуху с усиленным распадом крови, заложил основу "гематогенной теории" желтухи. При этом вовлечение в патологический процесс печени он считал вторичным, полагая, что она является тем органом, где происходит разрушение "старой" крови.

Между тем, на несколько лет раньше были высказаны и другие точки зрения на патогенез желтухи. Так, еще в 1829 г. французский врач Ж.Бруссо сформулировал одну из первых теорий происхождения желтухи как самостоятельного заболевания, согласно которой желтуха возникает вследствие воспалительного отека желчных путей, затрудняющего отток желчи из печени ("обтурационно-холестатическая теория"). В 1834 г. английский врач Уильям Стокс связал желтуху с воспалением паренхимы печени, вовлеченной в

процесс, первоначально поражающий верхние отделы тонкого кишечника ("энтерогенная теория"), а спустя 2 года другой англичанин Ричард Брайт указал на воспаление печени, как на одну из вероятных причин желтухи ("гепатогенная теория"). Однако, эти мнения не были поддержаны, как противоречившие воззрениям Гиппократа, а позднее и Рокитанского.

В 1847 г. Р.Вирхов при аутопсии больного, погибшего от эпидемической желтухи, обнаружил закупорку общего желчного протока слизистой пробкой. В статье, вышедшей в 1865 г., он изложил катарально-обструкционную (механическую) теорию эпидемической желтухи и назвал это заболевание "катаральной желтухой" (*icterus catarrhalis*). В силу непререкаемости авторитета Вирхова это представление надолго воцарились в медицине, а предложенное им название заболевания оставалась доминирующим в медицинской терминологии на протяжение более полувека.

В 1888 г. С.П.Боткин высказал мнение о том, что "катаральная желтуха", на самом деле, является общим заболеванием организма, в основе которого лежит воспаление печени, а желтуха носит не механический, а паренхиматозный характер. Он считал, что это заболевание не только тесно связано с циррозом печени, но и является одной из ведущих причин его развития.

Однако, первым весомым аргументом, противоречащим концепции "катаральной желтухи" и возродившим гепатогенную теорию желтухи, стало опубликованное в 1920 г. сообщение немецкого патолога Ганса Эппингера, который у абсолютного большинства вскрытых им нескольких тысяч трупов лиц, погибших от "катаральной желтухи", обнаружил паренхиматозный гепатит. К этому времени гепатогенная теория получила и косвенные подтверждения в области изучения биохимии эпидемической желтухи в виде разработки диагностических проб Таката-Ара (1925) и Вельтмана (1930).

Окончательная формулировка гепатогенной теории происхождения эпидемической желтухи была осуществлена в 1936 г. Гансом Эппингером и его сотрудником Гансом Поппером. Вместе с тем, неопровергимые и окончательные доказательства того, что основным патологическим субстратом эпидемической желтухи является паренхиматозный гепатит, были получены датскими исследователями К.Рохольмом и П.Иверсеном, которые в 1939 г. с помощью метода приживленной пункционной биопсии печени доказали наличие паренхиматозного гепатита у десятков больных желтухой.

Не менее интересна и история эволюции взглядов на этиологию вирусных гепатитов. Как отмечалось выше, косвенные данные о способности желтухи к эпидемическому распространению содержались в упомянутых выше источниках, однако, по мнению большинства исследователей

первое документированное и непосредственное указание на контагиозность желтухи содержится в письме римского папы Захария архиепископу г.Майнца (позже, канонизированному в святые) Бонифацию, написанном в 751 г., в котором рекомендуется карантинировать пожелевших людей и лошадей.

Считается, что первое научное описание эпидемии желтухи было дано М.Херлицом из Геттингена лишь в 1791 г., хотя случаи вспышек желтушных заболеваний были известны гораздо раньше. Так, Ф.фон Борман (1943) привел сведения об эпидемиях желтухи, отмеченных в Германии еще в 1629 г. и в английской армии во Фландрии в 1743 г. Позднее и ряд других исследователей описали десятки эпидемических вспышек желтухи, зарегистрированных в XIX и первой половине XX вв. Однако, среди множества описанных вспышек желтухи, наиболее известными, по своим масштабам, являлись вспышки, связанные с войнами, и кажется, что никакие из войн не были "обойдены" этой инфекцией. Так, в частности, такие вспышки были отмечены при вторжении Наполеона в Египет (1798), в период гражданской войны в США (1861-1865), когда из 2 млн солдат желтуха поразила более 40 тысяч. Во время 1-й Мировой войны только на стороне Германии заболело более 5 миллионов солдат и гражданских жителей. Это снискало эпидемической желтухе репутацию "желтуха военных кампаний" или "солдатской желтухи". С высоты современных знаний совершенно очевидно, что эти вспышки наверняка были связаны с энтерально передающимися гепатитными вирусами.

С этих же позиций совершенно ясно, что развитие крупных вспышек гепатита с парентеральным путем передачи в период до широкого внедрения в медицину инъекционного метода введения лекарственных препаратов было маловероятным, поскольку сохранение популяции его возбудителя обеспечивалось, в основном, половым и "вертикальным" путями и эпизодическими при ритуальных скарификациях и повреждениях кожных покровов (при инициации и др.) с использованием контаминированных колющими и режущими инструментов. Во всяком случае, большинство исследователей признает, что первые описания групповой заболеваемости, вызванной парентерально распространяющимся вирусом, относятся к 1885 г., когда И.Люрман и Ф.Йен независимо друг от друга описали две вспышки "катаральной желтухи" в Германии среди лиц, которые были привиты против оспы вакциной, как выяснилось позже, содержащей глициеринизированную лимфу одной и той же группы доноров. Люрман описал вспышку у почти двухсот рабочих судоверфи в Бремене, а Йен - вспышку среди пациентов психиатрической больницы в Мерциг (область Саар). Анализируя эти вспышки, Люрман пришел к выводу о том, что причина заболеваний крылась в вакцине, однако воз-

держался от утверждения о их связи с каким-либо инфекционным агентом.

В 1886 г. М.Хейтлер, а в 1890 г. Н.Флинт привели ряд фактов, косвенно свидетельствующих о том, что в основе эпидемической желтухи лежит инфекция, возбудитель которой попадает в печень, скорее всего, гематогенным путем. Эта точка зрения косвенно подтверждалась всякий раз, когда появлялись отдельные сообщения о заболеваниях желтухой после вакцинации ("постлептивичная" желтуха), парентерального введения лекарственных препаратов (шприцевая желтуха) или переливания крови (посттрансфузионная желтуха) и др.

Весьма поучительна и история поиска возбудителей желтухи. Случаи эпидемического распространения катаральной желтухи побуждали многих исследователей к поискам его возбудителя. Так, еще в 1886 г. французский исследователь А.Матье предположил, что в ее этиологии определенную роль могут играть незадолго до этого открытые тифозные сальмонеллы и родственные им микроорганизмы. Однако, все выделенные у больных бактериальные агенты не отвечали требованиям классической триады Генле-Коха.

Однако, все попытки найти возбудитель этой инфекции или воспроизвести ее экспериментальную модель на животных в тот период так и не увенчались успехом. Даже открытие в 1915 г. возбудителя лептоспироза, с которым нередко ошибочно отождествлялась эпидемическая желтуха", не решило проблемы этиологии "катаральной желтухи".

В 1901 г. была доказана вирусная природа возбудителя желтой лихорадки - заболевания, при котором отмечалось регулярное поражение печени. Возможно, что именно это открытие навело на мысль о принадлежности возбудителя катаральной желтухи к вирусам.

Во всяком случае, мнение о вирусной этиологии "катаральной желтухи", впервые было высказано только в 1908 г. шотландским врачом С.МакДональдом, который не только утверждал, что в основе этого заболевания лежит вызванный вирусом гепатит, который при неблагоприятном течении переходит в желтую атрофию печени, но и указывал на существование его двух, вызываемых одним возбудителем, разновидностей: эпидемического и спорадического. Однако, существовавшие тогда весьма примитивные методы вирусологии не позволили подтвердить или опровергнуть эту гипотезу, хотя эта точка зрения была поддержана некоторыми исследователями.

Так, англичанин Э.Кокейн (1912), считавший, что в основе этого заболевания лежит первичное поражение печени, протекающее в виде гепатита, развитие которого может приводить к острой атрофии печени, как и МакДональд полагал, что и эпидемическая и, спорадическая форма "катаральной желтухи" обусловлены одним тем же

возбудителем, имеющим очень малые размеры, и предложил именовать заболевание "инфекционным гепатитом". К.Мартин (1917), называвший заболевание "инфекционной желтухой", настаивал на том, что его возбудитель "невидим, как таковой при желтой лихорадке".

Ф.Линдештедт (1919), впервые предложил термин "эпидемический гепатит". Дж.Стокс (1920) и Дж.Финди (1931), описавшие случаи внутрилабораторного заражения желтухой сотрудников, повредивших кожу контаминированными кровью иглами, также рассматривали возможность принадлежности возбудителя к вирусам.

Заметим, что в начале второго десятилетия XX в. было отмечено учащение числа желтух, развившихся после введения больным сифилисом сальварсан. Однако, такие случаи в тот период ошибочно связывали с токсическим действием этого препарата на печень и называли их "сальварсановой желтухой". Спустя десятилетие, после начала широкого применения инсулино-терапии (1922) аналогичные случаи заболеваний желтухой выявились среди больных диабетом: наиболее крупную вспышку среди этого контингента больных в диабетической клинике в 1926 г. описал А.Флаум, который высказал убеждение в том, что эта эпидемия желтухи была вызвана вирусной инфекцией, переданной загрязненным шприцем ("шприцевая желтуха").

Однако, безуспешность поисков бактериального возбудителя или вириса гепатита привела к тому, что к концу 20-х годов прошлого века стали высказываться гипотезы, признававшие основой заболевания гепатит, но ставившие под сомнение не только его инфекционную природу, но и, по сути, нозологическую самостоятельность. Так, определенную популярность приобрели аллергическая теория Э.Бергмана (1930) и энтерогенно-токсическая теория Г.Эппингера (1937).

Тем временем к концу 30-х гг. вирусная природа гепатита получила серьезные, хотя и косвенные подтверждения в наблюдениях за лицами, подвергшимися вакцинации против желтой лихорадки (Дж.Финди, Ф.МакКэмлум, 1937) и кори (А.МакНалти, Н.Проперт, 1938) в США и лихорадки папаттачи (П.Г.Сергиев, Е.М.Тареев, 1939) в СССР вакцинами, при изготовлении которых была использована сыворотка человека.

Более того, в 1940 г. П.Г.Сергиеву удалось подтвердить факт контаминации вакцины вирусом путем успешного экспериментального заражения человека, заболевшего желтухой через 3 месяца после введения ему безмикробного фильтрата вакцины. Сегодня ясно, что эти наблюдения относились к сывороточному гепатиту.

Эти и подобные им сообщения появились в период, предшествующий 2-й мировой войне, указывали на существование потенциальной опасности инфицирования парентерально передающимся возбудителем желтухи при любой

вакцинации. Наиболее впечатляющей оказалась большая вспышка, поразившая более 28 тысяч служащих армии США, вакцинированных против желтой лихорадки. Кстати, она послужила поводом в тому, что британский кабинет министров запретил вакцинировать против желтой лихорадки Премьер-министра У.Черчилля перед его исторической встречей со Сталином в 1942 г.

Первое успешное экспериментальное заражение человека материалом от больного было осуществлено в 1942 г. Г.Фогтом, сотрудником клиники Эппингера в Вене, которому удалось заразить фильтратом дуоденального содержимого больных желтухой одного из четырех студентов-добровольцев: типичный гепатит развился через 28 дней. Однако, результаты этого опыта (как и нереализованные планы нацистских врачей исследовать эпидемиологию гепатита на военнослужащих), в силу очевидных причин, исследователям других стран стали известны лишь после окончания войны. Очевидно, по той же причине осталось малоизвестным, по-видимому, хронологически самое первое сообщение об успешном экспериментальном заражении людей, осуществленном Х.Йошибуши в Японии еще в 1940 г.

Уже в начале 2-й мировой войны резко возросшее количество заболевших желтухой военнослужащих, которым в связи с ранениями переливалась кровь и ее компоненты, побудило развернуть научно-исследовательские работы по изучению эпидемиологии, проведенные силами военных и гражданских медиков Англии и США во второй половине 2-й мировой войны. В основу этих исследований легли наблюдения за экспериментально заражаемыми группами добровольцев в строго контролируемых условиях.

В 1943 г. Дж.Финдли и Н.Мартин в Англии наблюдали развитие гепатита через 28-39 дней у добровольцев, которым интраназально вводили смывы носоглотки больных, находящихся в преджелтушном периоде. В том же году Дж.Кэмерон в английской колонии в Палестине вызвал гепатит у добровольцев внутривенным введением им сыворотки больных, находившихся в преджелтушном периоде.

В 1944 г. в Англии Ф.МакКеллум и У.Брэдли наблюдали развитие гепатита у волонтеров через 27-31 день после перорального введения фекалий и через 2-3 месяца после парентерального введения сыворотки больных желтухой.

В том же году двумя независимыми группами исследователей в США были успешно проведены опыты на волонтерах. Дж.Олифант воспроизвел гепатит, развившийся через 85-100 дней у добровольцев, которым вводил сыворотку больных желтухой, а У.Хэвенс заразил добровольцев эпидемическим гепатитом путем контаминации пищи фекалиями больных. Наблюдая за развитием гепатита, он охарактеризовал это заболевание как "вирусную инфекцию с инкубационным периодом 3-4 недели, способную распространяться не только фекально-оральным путем, но нередко и парентеральным путями".

В 1945 году в Англии Дж.Финдли и К.Уилкокс описали развитие эпидемического гепатита у добровольцев, перорально зараженных калом и мочой больных. В том же году в США Дж.Ниф и Дж.Стокс успешно заразили несколько добровольцев как калом, так и сывороткой больных желтухой.

Полученные в ходе этих и ряда других наблюдений результаты, появившиеся к концу войны в нескольких, ставших классическими, публикациях, впервые не только внесли ясность в эпидемиологические особенности распространения инфекции, но и убедительно доказали 2 важнейшие особенности ее этиологии.

Во-первых, было неопровергнуто установлено, что возбудителем инфекционного гепатита является вирус, непатогенный для обычных лабораторных животных. При этом, несмотря на относительно невысокий методический уровень этих наблюдений, их результаты с определенностью указывали, что в одних случаях вирус присутствует в фекалиях, а в других случаях - в крови и моче инфицированных лиц уже в конце инкубационного периода и в первые дни болезни. Кроме того, они позволили получить некоторые, хотя и крайне ограниченные, сведения о возбудителе заболевания (приблизительные размеры, сохраняемость во внешней среде в выделениях больных, устойчивость к высокой температуре и дезинфектантам и др.).

Во-вторых, были получены веские основания, позволившие усомниться в этионозологической однородности заболеваний гепатитом и предположить о существовании двух его разновидностей, отличающихся по некоторым клинико-эпидемиологическим особенностям.

Первая разновидность гепатита, возбудитель которой передавался преимущественно фекально-оральным путем, имела более короткий инкубационный период (около месяца), а вторая разновидность заболевания, передающегося в основном парентеральным путем, отличалась более продолжительным инкубационным периодом (2-3 месяца). На основе этих данных сложилось представление о двух типах вирусного гепатита.

Первый тип гепатита с коротким инкубационным периодом, более благоприятным клиническим течением и исходом и фекально-оральным путем передачи возбудителя получил название "инфекционного" (или эпидемического) гепатита - *infectious or epidemic hepatitis*. Второй тип гепатита с длительным инкубационным периодом, менее благоприятным клиническим течением и частым развитием хронических форм течения и преимущественно парентеральным путем передачи вируса получил название сывороточного (или гомологичного) гепатита - *serum or homologous hepatitis*.

Весьма существенным было то, что между

этими разновидностями гепатита отсутствовал перекрестный иммунитет: лица, зараженные сывороткой больных и переболевшие гепатитом с длинным инкубационным периодом, после выздоровления становились иммунными к повторному введению той же сыворотки, но при этом, оставалась чувствительными к инфекции, перорально передаваемой экстрактом фекалий больных. С другой стороны, перенесшие гепатит с коротким инкубационным периодом, передаваемым фекально-оральным путем, приобретали иммунитет к этой разновидности гепатита, но заболевали при инфицировании их сывороткой больных. Последнее обстоятельство с определенностью указывало на этиологическую неоднородность этих заболеваний и на существование двух различных типов вируса.

В связи с этим уже в 1947 г. Фрэнк МакКэллум предложил инфекционный гепатит впредь именовать "вирусным гепатитом А" (ГА), а "сывороточный гепатит" - "вирусным гепатитом В" (ГВ), а их возбудителей назвать вирусами гепатита А (ВГА) и гепатита В (ВГВ).

Однако поначалу существование двух этиологически обособленных типов вирусного гепатита некоторым авторам казалось маловероятным, поскольку существование самостоятельного инфекционного заболевания, единственным путем распространения которого являлась бы артификальная передача возбудителя инъекционным путем вызывало сомнения, тем более, что широкое использование в медицинской практике инъекционного шприца, изобретенного Давидом Рикором в 1838 г., началось только в конце XIX в. Сkeptически настроенные ученые придерживались иной трактовки приведенных выше результатов. Так, различие в длительности инкубационных периодов они считали результатом попадания в организм различных доз вируса, полагая, что в случаях сывороточного гепатита вирус попадает в организм в меньшей дозе и в ослабленном виде, в то время как при естественном энтеральном распространении вирус может поступить в организм более активным и в большем количестве. Отсутствие же перекрестного иммунитета между двумя типами гепатита объясняли существованием лишь разных серотипов одного и того же вируса - возбудителя гепатита. Иначе говоря, эти исследователи фактически отрицали нозологическую самостоятельность сывороточного гепатита, смотря на него как на частный случай инфекционного гепатита.

Эта точка зрения нашла отражение в Международной классификации болезней 7-го пересмотра (1957), где инфекционный гепатит фигурирует как самостоятельная инфекционная болезнь, а сывороточный гепатит, включенный в раздел осложнений медицинских процедур, рассматривается как результат необычного пути попадания вируса в организм.

Несмотря на это, большая часть исследова-

телей признала этиологическую самостоятельность этих типов вирусного гепатита. Это выражалось в том, что в 1953 г. Комитет экспертов ВОЗ счел возможным оставить по два названия каждого из этих типов вирусного гепатита: инфекционный гепатит или вирусный гепатит А и сывороточный гепатит или вирусный гепатит В. Это решение впоследствии легло в основу международной терминологии, принятой ВОЗ в 1977 г.

Окончательное доказательство того, что вирусный гепатит представлен, по крайней мере, двумя этиологически различными заболеваниями было получено в ходе исследования, проведенного группой Сола Кругмана, которая с 1956 г и на протяжении почти 12 лет осуществляла тщательное эпидемиологическое наблюдение в Нью-Йоркской школе Уиллоубрук для умственно отсталых детей, где имели место неоднократные вспышки вирусного гепатита, как с коротким, так и с длинным инкубационными периодами. Используя экспериментальное заражение переболевших добровольцев сывороткой крови больных, Кругман продемонстрировал иммунологическое различие между двумя типами вирусного гепатита и показал, что повторное заражение возможно лишь в случае попадания в организм того вируса, по отношению к которому организм являлся инактивным. Более того, в этом наблюдении были уточнены данные о путях передачи вирусов, длительности инкубации и виреемии при обоих типах гепатитов. На основе анализа повторных случаев заболеваний Кругман разработал концепцию вакцинации против гепатита и показал возможность пассивной иммунизации здоровых детей. И, наконец, авторами этого исследования были получены образцы плазмы, содержащие вирусы гепатита А и В, обозначенные ими как MS-1 и MS-2, соответственно. Более 5 лет эти образцы оставались единственно охарактеризованными вирусодержащими материалами, которые использовались в экспериментах как на людях, так и на обезьянах.

Между тем, возбудители вирусных гепатитов оставались неидентифицированными, а их целенаправленные поиски непрерывно продолжались с использованием различных методических приемов. И, начиная со второй половины 50-х годов, в литературе стали появляться сообщения об идентификации различных вирусов, якобы причастных к вирусным гепатитам. Однако, описанные в разное время в качестве "кандидатов" в возбудители гепатитов агенты при дальнейшей проверке оказывались либо известными вирусами, либо оставались неидентифицированными, а их этиологическая связь с вирусными гепатитами человека не подтверждалась ни в одном случае.

Первый и, во многом случайный, прорыв в области изучения этиологии вирусных гепатитов произошел в ноябре 1963 г. (за несколько дней до убийства президента Д.Ф.Кеннеди) в Национальном институте здоровья в Бетезде (США) в хо-

де исследований, не имевших какого-либо отношения к этой проблеме.

Работавшие в одном институте и никогда ранее не занимавшиеся вирусными гепатитами генетик Барух С.Бламберг, интересовавшийся этническим полиморфизмом плазменных белков, и гематолог Харви Дж. Альтер, исследовавший гемотрансфузионные реакции, начали сотрудничество по изучению иммунологических свойств плазменных белков.

Намереваясь обнаружить один из плазменных белков в сыворотке аборигена Австралии с помощью разработанной в 1948 г. Оуктерлони реакции двойной иммуноопреципитации в агаровом геле, они использовали в качестве антител сыворотку крови больного гемофилией, подвергавшегося множественным гемотрансфузиям. Оценивая результат, они, наряду с окрашенными суждом в темно-синий цвет преципитационными зонами продуктов взаимодействия антител с полиморфными липопротеинами, расположенные вокруг лунок, обнаружили окрашенную азокармином в красный цвет тонкую дугообразную линию. Ранее неизвестный белок, который обусловил появление в геле этой красной линии, авторы назвали "австралийским антигеном" (АА).

Весь 1964 г. исследователи посвятили изучению этого белка (покинув в этом году Бетезду, часть этих работ Бламберг продолжил уже в Филадельфии в раковом центре Фокс Чейз) и установили, что АА присутствовал в сыворотках крови жителей целого ряда стран Юго-восточной Азии, Африки и Восточной и Южной Европы и очень редко выявлялся у жителей США. Он часто выявлялся у пациентов с синдромом Дауна и, особенно, у больных лейкозом. Поэтому исследователи первоначально предположили, что это заболевание имеет тесную связь с данным антигеном, что отразилось в названии первой публикации о АА, изданной в 1965 г. Однако, наблюдения за часто заболевавшими гепатитом пациентами с синдромом Дауна, находившимися в клинике, наставили Бламберга на мысль о вероятной связи АА с сывороточным гепатитом.

Однако, эта гипотеза получила подтверждение лишь в 1968 г., когда Альфред Принц установил, что АА с высокой частотой выявляется у больных сывороточным гепатитом и, тем самым, подтвердил гипотезу Бламберга о специфической связи этого антигена с гепатитом В. И, наконец, в 1970 г. англичанин Дэниэль Дейн электронно-микроскопически в сыворотке больного гепатитом В визуализировал вирусную частицу, являющуюся носителем этого антигена, что позволило признать ее частицами вируса гепатита В, которые несколько лет эптонимически именовались частицами Дейна. Вскоре было показано, что АА представлен поверхностными структурами частицы Дейна, в связи с чем он получил название "поверхностного антигена вируса гепатита В - hepatitis B surface antigen (HBsAg).

Несмотря на то, что все попытки культивировать этот вирус в клеточных системах или заразить лабораторных животных оказались тщетными, в последующие несколько лет была детально изучена его структура и ДНК, а также антигенная структура его белков. В 1970 г. Джордж Лебавир в Йельском Университете описал одну из иммуногенных субдетерминант HBsAg (w). Вторую субдетерминанту (r) идентифицировал У.Банкрофт в Институте Уолтера Рида в Вашингтоне, где в свое время У.Рид изучал вирус желтой лихорадки. Стало ясно, что эти взаимоисключающие субдетерминанты, являются фенотипическими вариантами разных генотипов вируса.

В 1971 г. американская исследовательница Джун Альмейда идентифицировала в составе частиц Дейна новый, локализованный в их сердцевине, антиген и назвала его "сердцевинным" - "core" antigen (HBcAg). В 1972 г. Ларс Магниус в Стокгольме выявил еще один антиген ВГВ и назвал его "антигеном e" (по буквенной маркировке лунки в агаровом геле, в которой он был впервые обнаружен) - HBeAg. И, наконец, в 1985 г. М.Файтelson выявил еще один антиген и обозначил его буквой X (HBxAg). И, наконец, в 1987 г. работавший в Сенегале французский исследователь Поль Курсаже обнаружил серологический вариант ВГВ, лишенный HBcAg, показав существование мутантных генотипов ВГВ.

Таким образом, открытие австралийского антигена, в итоге, привело не только к скорой идентификации возбудителя гепатита В, но и оказалось мощным стимулом для дальнейших плодотворных изысканий в области изучения этиологии вирусных гепатитов.

Учитывая исключительно важную роль этого открытия для дальнейшего развития науки, Нобелевский комитет счел целесообразным присудить Нобелевскую премию по физиологии и медицине за 1976 г. ее автору - Бари Бламбергу. Заметим, что спустя почти 25 лет, в 2000 г. он, вместе с Майклом Хаутоном, группа которого впервые идентифицировала вирус гепатита С (1989), был удостоен и весьма престижной премии Альберта Ласкера.

Итак, с того памятного дня, когда Бламберг обнаружил в геле тонкую красную полоску преципитации HBsAg, прошло 40 лет. Сегодня мы знаем, что это событие положило начало нового этапа в изучении этиологии вирусных гепатитов. А тогда еще никто не знал, что до открытия вируса гепатита А оставалась всего 10 лет, вируса гепатита Е - 20 лет, а вируса гепатита С - 25 лет. Но это уже другие, хотя и не менее интересные, истории.

М.К.Мамедов, М.И.Михайлов
Онкологический научный центр, г.Баку;
Институт эпидемиологии и микробиологии
им.Н.Ф.Гамалея РАМН, г.Москва