

СОДЕРЖАНИЕ
журнала "БИОМЕДИЦИНА"
№ 4, 2006 год

Обзоры

М.К.Мамедов, С.А.Курбанова

3 Механизмы развития иммунологических нарушений при вирусных инфекциях

Оригинальные статьи

А.Б.Меджидов, С.Д.Алекперов, Х.Х.Халилова, Д.Д.Халилов

11 Влияние атмосферного электричества на состояние здоровья человека

Г.Г.Кабулов, А.А.Эюбова, Г.М.Насруллаева, Ю.Л.Мизерницкий

15 Особенности иммунных нарушений у детей с бронхиальной астмой

Х.М.Алиева, А.С.Самедов, Э.М.Агаева

19 О некоторых факторах патогенности *Helicobacter pylori*

А.Д.Алиев

22 Рецепторы эстрогенов у женщин больных, раком слизистой оболочки полости рта

М.З.Дадашов, Т.М.Гусейнов

25 Влияние Аномальных вариантов альфа-1 антитрипсина на репродуктивность индивидов

О.С.Сеидбеков, З.У.Алиев

27 Клеточные факторы иммунитета у больных с рецидивирующим афтозным стоматитом на фоне дисбиотических нарушений III-IV степени в динамике комплексного лечения

Краткие сообщения

Н.М.Миришли, С.Э.Паша-бейли

30 Применение тимозина-альфа1 при лечении больных острым вирусным гепатитом В

Н.А.Алиева

32 О риске развития послеоперационных осложнений у больных с субклиническими инфекциями, вызванными вирусами гепатитов В и С

А.А.Гулиева, А.А.Магеррамова, А.А.Кадырова

34 Показатели неспецифической иммунологической резистентности у больных урогенитальным микоплазмозом и их изменение после этиопатогенетической терапии

История биомедицины

36 К пятидесятилетию открытия кейлонов

40 К тридцатилетию открытия естественных киллерных клеток

CONTENTS

"BIOMEDICINE" journal
No 4, 2006

Reviews

M.Mamedov, S.Kurbanova

3 Mechanisms of immunologic disorders development at viral infections

Original articles

A.Medjidov, S.Alekperov, H.Khalilova, D.Khalilov

11 Impact of atmospheric electrical field on people's health

G.Kabulov, A.Eyubova, G.Nasrullayeva, Y.Mizernickiy

15 Particularities of immune disorders at children with bronchial asthma

Kh.Aliyeva, A.Samedov, E.Agayeva

19 About some factors of pathogenesity of *Helicobacter pylori*

A.Aliyev

22 Estrogen receptors at women with oral cavity mucous membrane cancer

M.Dadashov, T.Huseynov

25 Effects of the alpha-1-antitrypsin variants on fertility of individuals

O.Seidbekov, Z.Aliyev

27 Cell factors of immunity at relapsing aphthous stomatitis patients with III-IV degree disbiotic disorders in dynamics of complex treatment

Brief communications

N.Mirisgli, S.Pasha-beili

30 Application of thymosin-alpha1 in the treatment of patient with acute viral hepatitis B

N.Aliyeva

32 Concerning the risk of postoperative complications development in patients with subclinic infections caused by hepatitis B and C

A.Guliyeva, A.Maherramova, A.Kadyrova

34 Parameters of the non-specific immunology resistance at urogenitals mycoplasmosis patients and its changing after etiopathogenetic therapy

History of biomedicine

36 To 50-th anniversary of chalons identification

40 To 30-th anniversary of natural killer cells identification

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Механизмы развития иммунологических нарушений при вирусных инфекциях

М.К.Мамедов, С.А.Курбанова

Национальный центр онкологии,
Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Вирусные инфекции сегодня составляют не менее 95% всей инфекционной патологии человека, причем среди глобально распространенных заболеваний, вызываемых вирусами, имеются не только острые (вирусный грипп, аденовирусные инфекции и др.), но и хронически текущие инфекции (герпетические инфекции, инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С, ВИЧ-инфекция), а также особая группа так называемых "медленных" инфекций (1, 2, 3).

Касаясь вопроса о месте вирусов в патологии человека вообще, нельзя не отметить, что сейчас становится все более очевидным значение и тех вирусных инфекций, которые на протяжении длительного времени (иногда десятилетий) могут, оставаясь латентными, лишь в определенных ситуациях становиться причиной развития не только инфекционных, но и ряда соматических заболеваний, на первый взгляд не имеющих какого-либо отношения к вирусам (20, 28).

Для демонстрации обоснованности подобной роли латентных инфекций достаточно, даже не упоминая о роли онкогенных вирусов в этиологии и вкладе ряда неонкогенных вирусов в патогенез злокачественных опухолей, назвать такие широко распространенные во всем мире заболевания как сахарный диабет, атеросклероз, болезнь Альцгеймера и некоторые заболевания соединительной ткани, в этиопатогенезе которых вирусам ныне отводится далеко не последняя роль (3, 6, 8).

Это означает, что в реальности патогенный потенциал вирусов значительно шире того, нежели он представлялся всего четверть века назад. Действительно, установлено, что во многих случаях даже полное отсутствие каких-либо внешних проявлений латентно текущего инфекционного процесса не означает, что продолжительное пребывание вирусов в организме остается для него полностью безразличным, поскольку имеются неопровержимые доказательства того, что персистентные и даже латентные инфекции способны вызывать различные и выраженные в той или иной степени нарушения струк-

турно-метаболического гомеостаза, приводящие к развитию клинически значимой патологии или, по крайней мере, поддающиеся выявлению с помощью современных лабораторных методов (9, 30).

Важнейшие механизмы патогенного действия вирусов уже хорошо изучены: известно, что наряду с их способностью вызывать острые и хронические цитодеструктивные процессы, они могут выступать в качестве мутагенов (точнее, модификаторов клеточного генома), стимуляторов пролиферации, действующих на эпигенетическом уровне, а также в качестве факторов, оказывающих воздействие на функциональную активность иммунной системы (13, 23, 38).

Следует заметить, что в очень многих современных литературных источниках, в которых рассматриваются те или иные вопросы медицинской вирусологии, можно встретить упоминания о способности тех или иных вирусов оказывать негативное влияние на иммунологическую реактивность. Вместе с тем, в абсолютном большинстве случаев механизмы такого влияния и его характер не раскрываются. Это побудило нас попытаться кратко систематизировать существующие сегодня представления о характере и механизмах возможного негативного по характеру иммуотропного воздействия вирусов, способного приводить к развитию, тех или иных, иммунологических нарушений (21, 30).

Предваряя обсуждение этой проблемы, в первую очередь нельзя не отметить, что с позиций антропоцентризма, на котором зиждется все воззрения медиков на биологические процессы вообще, воздействие вирусов (и, в том числе, возбудителей инфекционных заболеваний) на иммунную систему может быть не только негативным (т.е., вредным для инфицированного ими человека), но и позитивным (10, 14).

Реальность последнего подтверждается тем, что многие вирусы, неся в своем составе "сильные" антигены, выступают в качестве модуляторов иммунной системы и активаторов функций иммунцитов и индуцируют мощный протек-

тивный иммунный ответ, который, в итоге, приводит к элиминации вируса из организма.

Возвращаясь к общей характеристике негативного воздействия вирусов на иммунную систему, способного приводить к развитию процессов, неблагоприятных для организма человека в целом, прежде всего нельзя не отметить сложность его классификации с единых позиций. Вместе с тем, если опираться на феноменологию результатов взаимодействия вирусов и иммунной системы, можно уверенно говорить о двух основных типах такого воздействия.

Первый из них обозначается как иммуносупрессивное, поскольку он приводит к развитию депрессии иммунологической реактивности.

Второй тип можно назвать "проиммунопатологическим", семантически вкладывая в этот термин указание на способность вирусов индуцировать развитие в организме иммунопатологических процессов.

Кроме того, можно условно выделить третий тип взаимодействия вирусов и иммунной системы, при котором в силу наличия у некоторых вирусов ряда биологических свойств, им удается успешно "обойти" формируемые иммунной системой защитные "барьеры" и "ускользнуть" от противовирусного действия факторов иммунной системы. Феноменологически такой тип взаимодействия "вирус - иммунная система" находит выражение в том, что иммунная система оказывается неспособной к инактивации или элиминации из организма конкретно этих вирусов, что, разумеется, может быть формально расценено как нарушение ее основной функции. Эта позволяет обозначить его как "анти-иммунопротективное" (12, 26).

Здесь же надо подчеркнуть, что способность так или иначе влиять на иммунную систему присуща абсолютному большинству вирусов. Вместе с тем, наибольшую клинко-патогенетическую значимость она приобретает в отношении только для тех вирусов, которые обладают двумя важными, в этом контексте, биологическими свойствами.

Во-первых, это наличие у вирусов более или менее выраженного тропизма к клеткам иммунной системы. Хорошо известно, что такой тропизм свойственен целому ряду как ДНК-содержащих, так и РНК-содержащих вирусов.

Во-вторых, эти вирусы должны обладать способностью длительно персистировать в организме, формируя субклинические инфекции. Интересно, что многие из вирусов, обладающих этой способностью, относятся именно к названным выше таксономическим семействам.

И, наконец, рассматривая неблагоприятное воздействие вирусов на иммунную систему, мы в качестве моделей ниже остановимся только на вирусах - возбудителях широко распространен-

ных инфекций.

СВЯЗАННАЯ С ВИРУСАМИ ИММУНОДЕПРЕССИЯ. Под иммунодепрессией, в широком смысле, понимают практически любое изменение в одном или нескольких различных звеньях системы иммунитета, способное, в итоге, привести к снижению естественных функций иммунной системы, т.е. к иммунологической недостаточности. При этом иммунодепрессия - это не только процесс формирования, но и более или менее продолжительное существование иммунологической недостаточности (37).

В основе связанной с вирусами иммунодепрессии лежит способность вирусов, как таковых, инициировать развитие иммунологической недостаточности, приводящей к ограничению возможностей выполнения иммунной системой своих защитных функций.

Иммуносупрессивная активность вирусов *in vivo* может реализовываться посредством двух механизмов, первый из которых связан с прямым патогенным воздействием вируса на непосредственно инфицированные им иммунocyты (прямое иммуносупрессивное действие), а второй - с патогенным действием на иммунocyты основных или побочных продуктов экспрессии вирусного генома (т.е. вирусспецифических белков), происходящей не в самих вирусинфицированных иммунocyтах, а в других иммунocyтах или даже в клетках иного гистогенеза (опосредованное иммуносупрессивное действие). Иммунодепрессия, формирующаяся посредством этих двух механизмов, расценивается как "вирусиндуцированная" (16, 18).

В основе такой иммунодепрессии могут лежать два процесса: а) гибель инфицированных иммунocyтов, приводящая в итоге к снижению численности их популяции и 2) дисфункция иммунocyтов, ведущая к абсолютному дефициту функционально активных клеток, отвечающих за развитие конкретных иммунологических эффектов. При этом гибель иммунocyтов может вызвать репродукция вируса и реализация его цитопатогенного действия в этих клетках - в этом случае клетки подвергаются некротической деструкции. Ее причиной могут стать также как репродукция вируса в этих клетках, так и воздействие на них вирусспецифических белков, приводящие к их сублетальным повреждениям, "включающим" в них апоптоз (22).

Известен еще один механизм гибели инфицированных иммунocyтов, наиболее характерный для ВИЧ - в этом случае причиной гибели Т-лимфоцитов становится "слияние" двух или большего числа этих клеток с образованием быстро разрушающегося и функционально дефектного синцития. Посредством именно этого механизма гибнут клетки, инфицированные респираторно-синтициальным вирусом и вирусом

простого герпеса (ВПГ) (2, 11, 17).

Дисфункции иммунцитов без их гибели могут развиваться под действием уже упомянутых выше факторов, если оно менее интенсивно. Кроме того, она может стать следствием вирусиндуцированных метаболических нарушений, препятствующих выполнению иммунцитами функций, имеющих прямое отношение к обеспечению их иммунологической активности (36).

В основе вирусиндуцированной иммунодепрессии могут лежать не только индукция вирусами синтеза в инфицированных клетках иммуносупрессивных субстанций, подавление синтеза цитокинов и белков (в том числе принимающих то или иное участие в формировании иммунологических реакций), но и блокирование синтеза и биологической активности интерферонов и других цитокинов (7).

Установлено, что в ряде ситуаций после инфицирования лимфоидных клеток они начинают продуцировать супрессивные вещества, угнетающие функциональную активность иммунцитов. Так, к примеру, макрофаги, инфицированные некоторыми вирусами, начинают экскретировать факторы, не только снижающие продукцию некоторых интерлейкинов и других иммуномедиаторов, но и ингибирующие их соответствующую биологическую активность. Более того, при инфицировании клеток некоторыми вирусами в них синтезируются какие-то вирусспецифические белки, снижающие активность ключевых ферментов, отвечающих за реализацию противовирусной активности интерферонов (22).

Отчетливыми иммуносупрессивными свойствами обладают ВИЧ, ВПГ, вирус цитомегалии (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), а также вирусы гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС). Эти вирусы способны, инфицируя ряд иммунцитов (ВИЧ - Т-лимфоциты и макрофаги; ВПГ - Т-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы; ЦМВ и ВЭБ - Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги и естественные киллерные клетки), подавлять в них синтез белка и угнетать их функции. Более того, показано, что макрофаги, инфицированные ВПГ и ЦМВ, секретируют гуморальные факторы, не только снижающие продукцию некоторых интерлейкинов и других иммуномедиаторов, но и ингибирующие их биологическую активность (5).

При ВГВ- и ВГС-инфекциях вирусиндуцированная иммуносупрессия также связана со способностью их возбудителей инфицировать лимфоциты и моноциты, вызывая угнетение их функциональной активности. В частности, HBsAg обладает прямыми иммуносупрессивными свойствами, в некоторые ВГС-специфические белки способны индуцировать апоптоз иммунцитов.

Необходимо особо отметить, что иммунодепрессия может быть не только вирусиндуцированной, но и вирусассоциированной - в

этом случае гибель и/или дисфункция иммунцитов не являются результатом прямого воздействия на них вирусспецифических белков, а опосредуются несколькими другими механизмами.

Одним из таковых является развитие на фоне вирусной инфекции и с непосредственным участием вирусных антигенов (т.е. вирусспецифических белков) иммунопатологических реакций, продукты которых, альтерируя иммунциты, приводят к их дисфункции. Поскольку воздействие аутоантител и формируемых при их участии циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) носит отчетливый негативный характер, данный механизм также должен приниматься во внимание при рассмотрении возможных механизмов формирования при вирусных инфекциях иммунодепрессии (6).

Основой другого возможного механизма является формирование, в процессе развития вирусной инфекции, таких метаболических сдвигов в организме, на фоне которых, рано или поздно, происходит нарушение нормального функционирования иммунцитов.

Классическими примерами таких иммунодепрессий являются "метаболическая иммунодепрессия", развивающаяся как последствие прогрессирующей или даже персистирующей дисфункции печени при инфекциях, вызванных ВГВ и ВГС, и "токсико-уремическая иммунодепрессия", возникающая на фоне почечной недостаточности при вирусных геморрагических лихорадках или при тяжелом гепатите Е (15, 19).

СВЯЗАННАЯ С ВИРУСАМИ ИММУНОПАТОЛОГИЯ. Иммунопатология, в основе которой лежит токсико-патогенное действие на ткани и органы ЦИК и другими "участниками" аутоиммунных реакций, представленных как клеточными, так и гуморальными факторами, очень часто отмечается при многих вирусных инфекциях. При этом она может формироваться посредством двух механизмов.

В первом случае она является "вирусиндуцированной", при этом токсическое действие на ткани и органы оказывают продукты иммунологических реакций, происходящих между вирусными антигенами и антителами к ним. Этот механизм развития иммунопатологических феноменов является основным при острых вирусных инфекциях, сопровождающихся интенсивной репродукцией вируса и активной продукцией антител к их антигенам (4, 24, 25).

Во втором случае иммунопатология рассматривается как "вирусассоциированная", поскольку упомянутое выше токсическое действие обусловлено ЦИК, образовавшимися в ходе взаимодействия не между вирусспецифическими белками и антителами к ним, а между серологически активными компонентами тка-

ней, так или иначе поврежденных в ходе развития вирусной инфекции (т.е. аутоантигенами) и антителами к ним (аутоантителами). Данный механизм выходит на первый план при хронических вирусных инфекциях.

Встраивая свой геном в ДНК клеток хозяина или существуя в них в виде отдельных эписом, персистирующие в организме вирусы, экспрессируя свой геном, влияют на биосинтез продуктов клеточной секреции и могут индуцировать в пораженных клетках синтез белков, модифицирующих структуру клеточных мембран. Это приводит к изменению антигенных свойств экстрацеллюлярных компонентов клетки, которые начинают восприниматься иммунной системой не как генетически "чужое" (non-self), а как "свое, но измененное" (altered-self), т.е. как аутоантигены. Появление же их в организме становится стимулом, достаточным для развертывания ответных иммунологических реакций против этих антигенов и синтеза аутоантител.

В силу функционирования обоих названных механизмов большинство вирусов могут рассматриваться как индукторы иммунопатологических процессов. Однако, наиболее важными из них следует считать те вирусы, которые способны вызывать персистирующие инфекции. При таких инфекциях, несмотря на многообразие возможных вариантов формирования иммунопатологических повреждений иммуноцитов, они могут быть сведены к 4 основным механизмам: 1) повреждения циркулирующими комплексами "вирус-антитело-комплемент"; 2) повреждения циркулирующими комплексами "аутоантиген-аутоантитело-комплемент"; 3) повреждения, обусловленные антителами, взаимодействующими, при участии комплемента, с вирусными антигенами, находящимися на клеточных мембранах и 4) повреждения, обусловленные иммуноцитами, которые взаимодействуют со свободными или связанными с клетками вирусными антигенами.

Интенсивное образование аутоантител к антигенам организма (нативным или модифицированным вирусспецифическими белками) отмечено особенно при ВИЧ-, ВПГ-, ЦМВ-инфекциях и хронических ВГВ- и ВГС-инфекциях. Все эти вирусы способны индуцировать иммунопатологические процессы. К примеру, с ВЭБ-инфекцией связывают развитие ревматоидного артрита, а с ВГВ- и ВГС-инфекциями - развитие целого ряда "внепеченочных проявлений", в числе которых в литературе упоминаются такие аутоиммунные синдромы, как узелковый полиартериит, ревматоидный артрит, криоглобулинемия, тиреоидит, нефрит, аутоиммунный гепатит и др.

Необходимо отметить, что среди последствий иммунопатологических процессов, помимо развития иммуновоспалительного повреждения тканей-"мишеней" и уже упомянутой иммуно-

супрессии, следует отметить и то, что интенсивное течение аутоиммунных реакций приводит к неоправданным затратам клеточных и гуморальных факторов, "расходуемых" в процессе течения этих реакций и, соответственно, к перенапряжению резервов иммунной системы.

"АНТИ-ИММУНОПРОТЕКТИВНАЯ" АКТИВНОСТЬ ВИРУСОВ. "Ускользая" из под противовирусного действия факторов иммунологического надзора или, по крайней мере, ослабить его и, в итоге, продолжить свое существование в организме вирусы могут посредством целого ряда разнородных механизмов - от быстрой изменчивости и "замораживания" собственных генов в геноме клеток хозяина (интегративная вирогенез) до агрессивного вмешательства в функционирование системы индукторов и эффекторов иммунитета.

Именно эти механизмы лежат в основе способности вирусов неопределенно долго персистировать в организме, прочно "закрепляясь" в сменяющих друг друга поколениях клеточных популяций. Поэтому углубленное изучение способности вирусов эффективно противостоять иммунологически обусловленным факторам противовирусной резистентности и противовирусного иммунитета считается одной из приоритетных задач медицинской вирусологии, поскольку ее решение позволило бы не только выяснить важнейшие механизмы формирования персистенции и латенции вирусов, но и существенно облегчило бы поиск более действенных средств противовирусной терапии (5, 24).

Учитывая обширность данной проблемы, здесь мы ограничимся лишь общей характеристикой известных данных, отражающих многообразие биологических "приемов", используемых вирусами для "защиты" от факторов противовирусной защиты организма.

Среди механизмов, обеспечивающих вирусам "антииммунную" защиту, можно выделить генетические, эпигенетические и смешанные.

К генетическим механизмам, в первую очередь, следует отнести быструю изменчивость антигенов вирусов, позволяющую вирусам "опережать" формируемый в организме специфический иммунный ответ. Классическим примером значения такой изменчивости может стать процесс образования новых генетических и, соответственно, антигенных вариантов ВГС. Постоянная смена его квазивидов и появление антигенных модификаций становится основой одного из важных механизмов "ускользания" ВГС из под иммунного надзора организма: появление все новых антигенных вариантов ВГС постоянно опережает по времени выработку вируснейтрализующих антител.

К этой же группе механизмов относятся и ге-

нетическая "маскировка" вирусов, находящихся в клетке в форме интегратов генома ДНК-содержащих вирусов или ДНК-транскриптов генома РНК-содержащих вирусов в клеточной ДНК. Такой механизм персистенции свойственен ВГВ, ВПГ, ЦМВ и ВЭБ, а также всем представителям семейства *Retroviridae* (30, 33).

Эпигенетические механизмы связаны со способностью вирусов, накапливаться и персистировать в клетках иммунологически "привилегированных" (иммунонеприкосновенных) тканей, т.е. участков организма, труднодоступных для Т-лимфоцитов и антител за счет функционирования гистогематических (микроваскулярных) барьеров. К примеру, известно, что ЦМВ и, вероятно, ВЭБ способны персистировать в клетках слюнных желез, укрываясь за гематосаливарным барьером. Такую же роль могут играть эпителиальные клетки секреторных и экскреторных желез, защищенные от контакта с Т-клетками базальными мембранами, а также мононуклеарные клетки крови (39).

Надежной преградой для лимфоцитов и, частично, антител является и гематоэнцефалический барьер, а нейроны, лишенные пролиферативных потенциалов, малопермиссивны для репродукции вирусов. Поэтому нервная ткань и, в первую очередь, центральная нервная система могут считаться одной из наиболее важных иммунопривилегированных частей организма, "привлекательных" для вирусов. Возможно, что именно этому факту своим возникновением обязана известная вирусологам идиома - "мозг - мусоросборник вирусов" (39).

В качестве примера такой роли нервной системы можно привести тот факт, что ВПГ внедряют большую часть своих геномов в ДНК нейронов региональных ганглиев чувствительных нервов, а также данные о том, что персистирующие гепатотропные вирусы (ВГВ, ВГС и вирус гепатита G) могут "прятаться" не только в гепатоцитах (которые, минуя микроваскулярные барьеры, напрямую контактируют с кровью и легко доступны для Т-лимфоцитов), но и в других клетках, включая моноциты (которые считаются резервуарами ВГС и источниками реинфицирования гепатоцитов) и такую иммунологически привилегированную зону, как нервная ткань (29, 40).

Существует и другой эпигенетический механизм "антииммунопротективной" стратегии вирусов - нейтрализация действия "противовирусных" цитокинов и конкурентное связывание их рецепторов, а также синтез "имитационных" цитокинов.

Как известно, цитокины, большинство из которых продуцируется активированными макрофагами и Т-лимфоцитами, являются важнейшими регуляторами кооперации иммунных клеток в процессе формирования иммунного ответа.

Однако, некоторые вирусы (и, в первую очередь, ДНК-содержащие вирусы с крупным геномом) обладают способностью "вмешиваться" в процесс передачи цитокинами регуляторных импульсов. Такое "вмешательство" сводится к конкурентному связыванию цитокинов структурными аналогами их рецепторов (виорецепторы) или к экранированию цитокиновых рецепторов пептидами (вирокинами), сходными по структуре с соответствующими естественными цитокинами.

Так, поксвирусы кодируют пептиды, гомологичные рецепторам для TNF, IL-1, альфа-, бета- и гамма-интерферонов. Они выделяются из инфицированных клеток и, связывая цитокины, опережают их эффекты в системе противовирусной защиты.

Герпесвирусы кодируют структурные аналоги рецепторов хемокинов - мощных хемотактантов для клеток-эффекторов воспаления и иммунного ответа. Хемокиновые виорецепторы экспрессируются на поверхности зараженных клеток и, "отвлекая" на себя часть хемокинов, снижают интенсивность противовирусной реакции.

У ВЭБ выявлена способность инициировать синтез в клетках фактора, сходного с IL-1, одна из функций которого связана с ослаблением реакций в системе Т-клеточного иммунитета. Аденовирусы синтезируют белки, интерферирующие с цитотоксической активностью TNF Т-киллеров, естественных киллерных клеток и макрофагов.

При ВГВ-инфекции НВсАg способен снижать синтез альфа-интерферона, а вирусная ДНК-полимераза - подавлять адекватную реакцию клеток на альфа- и гамма-интерфероны. При ВГС-инфекции вирусные белки, влияя на активность цитокинов, могут тормозить процесс активации Т-хелперов, нарушая взаимодействие антигенпрезентирующих клеток и Т-лимфоцитов и ухудшая распознавание "сердцевин" (core) вируса иммунными клетками.

Известен феномен "толерантности иммунной системы к вирусным антигенам", когда иммунные клетки перестают должным образом воспринимать антигенные стимулы. Развитие этого феномена может быть следствием нескольких причин: а) вирусы способны сокращать интенсивность экспрессии своего генома и, соответственно, синтеза вирусспецифических белков до уровня ниже порога восприимчивости Т-эффекторных клеток; б) вирусы могут, продуцируя большие (избыточные) количества вирусных антигенов, быстро истощать антивирусных клонов Т-клеток, прекомитированных к этим антигенам; в) инициировать развитие разрушительных аутоиммунноагрессивных реакций против Т-цитотоксических клеток с фиксированными на их поверхности вирусными пептидами.

Продемонстрировать значение этого феномена может тот факт, что при хронической ВГВ-инфекции количество прекомитированных к вирусу Т-киллеров меньше, чем при острой инфекции, при этом, однако, противоантигенный (точнее, противоэпитопный) спектр клонов этих клеток заметно сокращен.

В этой связи уместно отметить, что как при ВГВ-инфекции, так и при ВГС-инфекции организму удается прервать распространение вирусов в организме и элиминировать инфицированные клетки только в случае развития адекватного иммунного ответа, контролируемого Т-хелперами 1-го типа, при условии одновременной активации клеточных эффекторных механизмов и выработкой высокоаффинных вируснейтрализующих антител (40).

Поэтому, при этих инфекциях даже напряженный, но недостаточно скоординированный, а значит, менее эффективный иммунный ответ, медируемый Th1-лимфоцитами, приводит к постепенному истощению этого клона клеток, вследствие чего контроль иммунного ответа переходит к Т-хелперам 2-го типа. При этом значительно возрастает продукция характерного для Th2-типа клеток набора цитокинов при одновременной консервации на высоком уровне продукции цитокинов, свойственных для Th1-лимфоцитам. Последнее приводит к резкому снижению "ответственности" лимфоцитов на специфические антигенные стимулы и увеличению в крови титра антител, рестрицированных по G1-изотипу, не обладающих вируснейтрализующей активностью. И несмотря на некоторые различия, в этом механизме "ускользания" от иммунного ответа при обеих инфекциях результат оказывается одинаковым - развивается длительное персистирование вирусов (4, 22, 31).

Кроме того, вирусы могут активно ослаблять и даже блокировать представление собственных антигенов (тем самым ухудшая их иммунологическое распознавание), используя два основных "приема".

Первый из них опосредуется воздействием на интенсивность экспрессии антигенов в системе главного комплекса гистосовместимости HLA и, в частности, снижением экспрессии генов HLA и других иммуновспомогательных молекул на поверхности инфицированных клеток. Обладая высоким полиморфизмом, детерминирующие свойства HLA молекулы отличаются по сродству к различным пептидам и способности представлять их Т-лимфоцитам. Это означает, что реакция на один и тот же вирус у индивидов с разным HLA-фенотипом может быть не одинаковой.

В реальности, когда в иммунологические взаимодействия "втягиваются" множество антигенных эпитопов и Т-клонов, влияние подобного

фактора на иммунный ответ маловероятно. Однако, если речь идет о реактивности к наиболее важным (протективным) антигенам, то данный фактор может приобретать определенное значение. Значимость этого механизма высока и при слабом иммунном ответе, для которого характерна олигоклональность, т.е. вовлечение в реакцию огромного числа лимфоцитарных клонов на ограниченный спектр эпитопов.

Способность к сокращению числа молекул HLA обнаружена у аденовирусов, ЦМВ, ВЭБ и ВГС. В последнем случае очень низкая (ниже порога индукции Т-клеточного ответа) экспрессия HLA и других иммуновспомогательных молекул на поверхности инфицированных клеток обусловлена очень низким уровнем репликации ВГС почти во всех гепатоцитах (32, 35).

Второй "прием" реализуется опосредованно, через подавление секреции или блокаду цитокинов, стимулирующих экспрессию антигенпрезентирующих молекул, а также через ослабление чувствительности вирусинфицированных клеток к действию такого рода медиаторов. Примером может послужить уже упоминавшийся факт ингибирующего действия НВсAg на синтез альфа-интерферона и ДНК-полимеразы на чувствительность клеток к действию интерферонов (34).

В данном контексте заслуживает упоминания и возможная роль в "ускользании" вирусов из-под контроля иммунной системы феномена "мимикрии" вирусов, когда поверхностные антигены последних, в силу тех или иных причин, обретают значительное сходство с антигенами тканей организма. Это не только снижает эффективность распознавания вирусных антигенов, но и может провоцировать развитие иммунопатологических процессов.

Существует теоретическая возможность "самозкранирования" вирусов путем их связывания с биосубстратами организма. Так, высказана гипотеза о том, что связывание ВГС с липопroteинами низкой плотности крови способно, "маскируя" его антигены, предотвращать нейтрализацию его антителами.

И, наконец, надо отметить, что "уходу" вирусов из под надзора иммунной системы и длительно латентно (т.е., без ощутимых повреждений инфицированных ими клеток) персистировать в организме могут способствовать и некоторые другие их свойства и, в первую очередь, их способность самостоятельно "снижать" свою вирулентность. Среди таковых можно назвать способность: а) образовывать температурочувствительные мутанты, плохо размножающиеся при нормальной температуре тела и б) формировать дефектные вирусные частицы, которые, не будучи способны к репродукции, препятствуют репродукции основной популяции

вируса.

Рассмотрев важнейшие способы реализации "анти-иммуннопротективной" стратегии вирусов, позволяющие им в "неактивной" форме персистировать в организме, необходимо хотя бы коснуться вопроса о механизмах, лежащих в основе обретения латентно-персистирующими вирусами прежней исходной патогенности, перехода латентной инфекции в продуктивную и развития рецидивов инфекции.

В первую очередь необходимо подчеркнуть, что вирусы и, в том числе пребывающие в "маскированном" состоянии, изменяются в результате мутаций, генетических рекомбинаций, генотипического или фенотипического смешивания с другими гомологичными вирусами (вирусы-"помощники"). Очевидно, что любые факторы, способные оказывать воздействие на геном вирусов, могут послужить "толчком" к их реактивации. Аналогичную роль может сыграть и суперинфицирование организма, "предоставляющее" вирусу новый материал для генетических процессов.

Не меньшее значение в этом контексте могут иметь практически любые изменения состояния организма. Однако, главную роль в реактивации латентно-персистирующих инфекций все же играет ослабление иммунологического контроля над вирусом и, в первую очередь, ослабление резистентности организма.

Итак, приведенные выше данные не оставляют сомнений в важности вирусов и вызываемых ими инфекций в качестве факторов, способных оказывать негативное влияние на иммунную систему. Весьма существенным в практическом отношении при этом является и тот факт, что последствиями такого влияния являются не только клинический патоморфоз вызываемой ими инфекционной патологии, но и разнообразные по проявлениям и тяжести иммунодефицитные состояния и аутоиммунные заболевания (27, 33).

Реализация иммунодепрессивной активности вирусов, включающая воздействие и на неспецифическую иммунологически обусловленную резистентность (и, в том числе, естественную противоопухолевую резистентность), может способствовать повышению восприимчивости организма к вторичным инфекциям и его перmissивности в отношении опухолевого роста.

И, наконец, такие нарушения могут выступать в качестве реально значимых факторов, влияющих на течение инфекционных и онкологических заболеваний и, как показывают имеющиеся в литературе данные, даже на их прогноз. Последняя группа обстоятельств демонстрирует, что такие иммунологические нарушения могут представлять немалый интерес не только для вирусологов, но и для специалистов, работаю-

щих в ряде других областей клинической медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Букринская А.Г., Жданов В.М. Молекулярные основы патогенности вирусов. М.: Медицина, 1991; 2. Вирусология. Под ред. Б.Филдса и Д.Найпа. М.: Мир, 1989; 3. Горячев Д.В., Егорова О.Н., Балабанова Р.М.. Роль вирусов в развитии ревматоидного артрита - Терапевт. архив, 2001, N.2, с.72-75; 4. Дьяченко П.А., Дьяченко А.А. Сходство иммунопатогенетических мотивов персистенции гепатотропных вирусов. - В кн.: VI Всероссийская научно-практи. конференция "Вирусные гепатиты - проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики. М., 2005, с.88-89; 5. Исаков В.А., Сельков С.А., Моштова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций. СПб.-М., 2004, 168 с.; 6. Йегер Л. Иммунопатология инфекционных болезней. - В кн.: Клиническая иммунология и аллергология. М.: Медицина, 1990, т.2; 7. Кадырова А.А., Мамедов М.К. Показатели неспецифической резистентности при субклинических инфекциях, вызванных вирусами гепатитов В и С. - Мир вирусных гепатитов, 2005, N.7-8, с.14; 8. Лепков С.В., Сторожаков Г.И., Косюра С.Д. и др. Хронический вирусный гепатит С и лимфопрлиферативные заболевания. - Клиническая онкология, 2006, N.2, с.57-62; 9. Мамедов М.К. Субклинический инфекционный процесс как потенциальная причина депрессии неспецифической иммунологической резистентности. - Экоэнергетика, 2005, N.2, с.59-63; 10. Мамедов М.К. Вирусные инфекции как фактор, влияющий на клиническое течение онкологических заболеваний. - Азерб. Ж. онкологии, 2005, N.2, с.11-16; 11. Мамедов М.К. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека: успехи, перспективы и проблемы. - Биомедицина, 2006, N.1, с.41-47; 12. Мамедов М.К. Типы воздействия вирусов на иммунную систему: подходы к классификации иммунологических эффектов. - Биомедицина, 2006, N.3, с.30-32; 13. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Вирусы, вирусные инфекции и злокачественные опухоли. Баку: Билик, 1992, 187 с.; 14. Мамедов М.К. Инфекция, вызванная вирусом гепатита В как прогностический фактор при злокачественных опухолях. - Мир вирусных гепатитов, 2000, N.5, с.3-5; 15. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Влияние субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита С на результаты лечения ходжкинской лимфомы. - Мир вирусных гепатитов, 2005, N.11, с.11-13; 16. Мамедов М.К., Оруджев Ш.Г. Иммунодепрессия при клинически манифестной и субклинической гепатитной В инфекции. - В кн.: Мат-лы 1-го Национ. конгресса Азербайджана по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации. Баку, 1999, с.47-53; 17. Мамедов М.К., Фараджев О.Ф. Влияние субклинических инфекций, вызванных вирусами простого герпеса на результаты лечения ходжкинской лимфомы. - Здоровье, 2005, N.9, с.38-39; 18. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Гулиева А.А. Субклинические вирусные инфекции как потенциальная причина депрессии неспецифической иммунологической резистентности. - Экоэнергетика, 2004, N.2, с.24-26; 19. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Дадашева А.Э. Влияние субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита С на непосредственные и отдаленные результаты лечения больных ходжкинскими лимфомами. - Мир вирусных гепатитов, 2005, N.11, с.7; 20. Маянский А.Н., Бурков А.Н., Астафьев Д.Г., Рассанов С.П. Персистенция вирусов - иммунологические и патогенетические аспекты. - Клиническая медицина, 1998, N.12, р.19-25; 21. Семенов Т.А. Гепатит С - иммунологические аспекты. - Биомедицина, 2005, N.2, с.11-16; 22. Семенов Т.А., Мамедов М.К., Кадырова А.А. Хронические инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С как фактор депрессии неспецифической резистентности. - Мир вирусных гепатитов, 2005, N.5, с.5-6; 23. Семенов Б.Ф., Варгин В.В. Иммуномодуляция при вирусных инфекциях и вакцинации. - В кн.: Итоги науки и техники. Серия: Вирусология. М.: ВИНТИ, 1989, т.17; 24. Склад Л.Ф., Маркелова Е.В., Полушин О.Г. и др. Хроническая HCV-инфекция: современные иммуноморфологические аспекты. М.: Изд-во Российского УДН, 2006, 214 с.; 25. Хронический вирусный гепатит. Под ред. В.В.Серова и З.Г. Апросиной. - М.: Медицина, 2002; 26. Barnard A., Kristensen O. Anti-immunoprotective action of human orthomyxoviruses. - In: Abstr. Int. Symos.: Prevention of human and avian influenza. Orlando, 2004, p.27-29; 27. Borrow P. Mechanisms of viral clearance and persistence. - J.Viral Hepatitis, 1997, v.4, N.2S, p.16-24; 28. Cantor H. "Viral mimicry" in autoim-

mune disease. - Science, 1998, v.279, p.1344-1347; 29. Chisari F., Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. - Ann. Rev. Immunol., 1995, v.13, p.29-60; 30. Collier L., Oxford J. Human virology. NY: Oxford University Press, 2006; 31. Cosserat J., Cacoub P., Blotry O. Immunological disorders in C virus chronic hepatitis. - Nephrol. Dial. Transplant., 1996, v.11, N.4S, p.31-35; 32. Dadasheva A., Giyasbeily S., Mamedov M., Semenenko T. Depression of the natural antitumor resistance in patients with chronic hepatitis B viral infection. - In: Immunology and liver. Int.Symp. Basel, 1999, p.115; 33. Fields' Virology. Eds. D.Knipe, P.Howly. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 34. Lovy M., Starkebaum G., Ueroi S. Hepatitis C virus infection with rheumatic manifestations: a mimic of rheumatoid arthritis. - J. Rheumatol., 1996, v.23, p.979-983; 35. Mamedov M., Zeinalov R., Hasanov N. et al. Herpetic infections and its action to non-specific resistance at oncologic patients.- Azerb. J. oncology, 2004, N.2, p.175-177; 36. Mamedov M., Zeinalov R., Mikhailov M. et al. Hepatitis C infection, natural killer cytotoxicity and lymphocyt adenosinedeaminase activity. - In: Abst. Conference: Advanced technology for the clinical laboratory and biotechnology. Milan, 1995, p.123; 37. Mikhailov M., Semenenko T., Mustafayeva R. Immunological damages at symptomless infection caused by hepatitis B virus at children with accompanying pathology.

- Int. Islamic Med. J., 1996, N.2, p.48-51; 38. Mims C. Interaction of viruses with immune system. - Clin. Exp. Immunol., 1986, v.66, p.1-16; 39. Oldstone M. Viral persistence. - Cell, 1989, v.56, p.517-520; 40. Viral hepatitis. Eds. H.Thomas, S.Lemon, A.Zuckerman. 3-th ed. Malden-Oxford-Victoria: Blackwell Publ., 2005.

SUMMARY

Mechanisms of immunologic disorders development at viral infections

M.Mamedov, S.Kurbanova

The author demonstrated the principal possibility separating of three main types of viruses negative influence to immune system: immunosuppressive, immunopathological and "anti-immunologic". It is presented data reflected the main mechanisms of these influences realization at different types of viral infections.

Поступила 25.09.2006

Влияние атмосферного электричества на состояние здоровья человека

А.Б.Меджидов, С.Д.Алекперов, Х.Х.Халилова, Д.Д.Халилов

Институт физики НАН Азербайджана, г.Баку

Главной особенностью современного этапа развития науки об атмосферном электричестве является исследование механизма биологического воздействия различных электрофизических процессов, происходящих в атмосфере.

Как известно, Земля имеет свойства отрицательно заряженного проводника, а атмосфера представляет собой положительный полюс. В связи с этим, в атмосфере возникает электростатическое поле, которое связано с постоянно изменяющимися по величине и положению электрическими зарядами. Данный вид поля достаточно хорошо изучен. В частности, электростатическое поле не проникает внутрь помещения, а локализуется лишь вблизи различных возвышенностей. Однако, в оценке механизма воздействия электростатического поля на биологические объекты, мнение многих авторов сильно

расходятся (4, 9, 12, 14, 17, 19).

Электродинамическое поле, в отличие от электростатического, является составной частью более сложного электромагнитного поля. Оно возникает в результате электромагнитной индукции, т.е. в результате электрических разрядов облаков, коронных разрядов, имеющих место в зеленой массе растений, а также других явлений, вызывающих ионизацию и, как следствие, резкое увеличение электропроводности воздуха.

Параметры атмосферного электричества вблизи земной поверхности зависят от многих условий - метеорологических условий, времени суток, сезонов года и т.д. Многолетняя статистика позволила установить некоторые общие закономерности (суточные и сезонные) ряда параметров (7, 8, 11, 20). Например, установлено,

что локальные вариации градиента потенциала в условиях равнинной местности равны (130-150) В/см, а в горных районах - (20-50) В/см. По существующим представлениям, носителями атмосферного электричества являются молекулы воздуха, которые, приобретая или теряя элементарные электрические заряды, превращаются из нейтральных частиц в ионы положительной или отрицательной полярности или аэроионы (22). Крюгер и Смит (25) считают, что главным фактором отрицательной ионизации воздуха является отрицательный ион кислорода, а эффект положительной аэроионизации связан с положительно ионизированной двуокисью углерода. Под влиянием электрического поля отрицательные ионы перемещаются вверх, а положительные - вниз, к Земле. В результате, в атмосфере возникает электрический ток, направленный по вертикали. При этом его плотность при хорошей погоде составляет $2,5 \times 10^{-16}$ А/см². При нормальных условиях погоды, степень ионизации воздуха определяется многими факторами, например такими, как давление, температура, скорость ветра, влажность, загрязненность воздуха, степень освещенности солнечными лучами и т.д. Для оценки чистоты ионизированного воздуха (или степени ионизации) берется сумма средних месячных значений концентраций атмосферных ионов:

$$M = n \times N - ((n^+ + n^-)/2) \times ((N^+ + N^-)/2) \quad (1)$$

где N^+ , N^- - среднеарифметическая концентрация тяжелых ионов,

n^+ , n^- - среднеарифметическая концентрация легких ионов.

На практике, при постоянстве параметра M чаще пользуются другой формулой, определяющей коэффициент загрязнения:

$$C = N/M = N^2/M = M/n^2 \quad (2)$$

Как показывают многочисленные измерения, в горном воздухе число легких ионов обоих зарядов доходит до 800-1000 в 1 см³ воздуха, а тяжелых ионов практически нет. В больших городах число легких ионов падает до 50-100, а тяжелых - возрастает до 5000-10000 в 1 см³ воздуха.

Научные исследования в области ионизации атмосферы в ее приложениях к биологии и медицине начались в 20-30-х годах XIX века. Но первые результаты были весьма противоречивы вследствие несовершенной методики измерений. Второй этап начался в 50-х годах XIX века, когда Л.А. Васильевым, А.А. Минхом, П.К. Булатовым и др. был заложен своеобразный фундамент в вопросах теории и практики медико-биологических аспектов аэроионизации (1, 18).

Изучение вопроса ионизации атмосферы и ее применения в биологии началось с наблюдений на курортах с тем, чтобы определить воз-

можную связь между степенью и характером ионизации атмосферы и состоянием здоровья курортных больных. Поводом для этого послужили факты, свидетельствующие о том, что зачастую физиологические сдвиги, возникающие под влиянием данных атмосферных условий, не могут быть полностью объяснены действием какого-либо из ранее известных метеорологических факторов. Измерение ионизации показало, что в ряде мест, не отличающихся друг от друга по географическим, климатическим и ландшафтным условиям, отмечается разница в ионизационном состоянии атмосферы. В тех случаях, когда степень ионизации оказывалась умеренно повышенной, особенно за счет отрицательных легких ионов, налицо был эффект климатотерапевтического действия аэроионов. Другими словами, умеренное повышение концентраций отрицательных легких ионов воздуха благоприятно влияет на состояние здоровья некоторых категорий курортных больных. Например, было установлено, что аэроионизационные условия благоприятно влияют на больных гипертонией, бронхиальной астмой, туберкулезом легких, суставными заболеваниями, катаром верхних дыхательных путей, ринитами, болезнями периферической нервной системы (26). Наблюдения на Рижском взморье (13) показали, что при указанном ионизационном состоянии, воздушные ванны благоприятно действуют на сердечно-сосудистую систему и, как следствие, понижают высокое артериальное давление. Кроме того, имеются результаты успешных сеансов лечения, проводимых у водопадов и мощных фонтанов. Дело в том, что около водопадов, мощных фонтанов уровень ионизации воздуха бывает значительно выше среднего. Объясняется это тем, что вода, разбиваясь на мельчайшие капельки, образует водяные брызги. При этом образуются как положительно, так и отрицательно заряженные ионы (эффект Ленарда). Т.к. положительно заряженные ионы (особенно тяжелые) постепенно оседают вниз, то в воздухе в этом случае остается достаточно большое количество отрицательно заряженных аэроионов. Поэтому вблизи водопадов и фонтанов в 1 см³ воздуха содержится, в среднем, 1000-3500 легких положительных ионов и 5000-25000 легких отрицательных ионов (24).

Благоприятный эффект действия атмосферной ионизации в большей степени зависит от индивидуальных особенностей людей. Отмечена повышенная чувствительность к аэроионам больных, страдающих нарушениями аллергического и функционального характера, а также расстройствами вегетативной нервной системы. С другой стороны, здоровые люди реагируют на небольшие изменения в ионизационном состоянии атмосферы очень слабо. Однако, при значительно более высокой степени ионизации

ции воздуха, особенно при резком увеличении концентрации положительных ионов, могут возникать и патологические сдвиги. Дело в том, что при определенных погодных условиях, состояние ионизации атмосферы зависит от места формирования воздушных масс и над такими областями (ущелья, горы, лесные массивы и др.) в атмосфере резко возрастает количество положительных ионов. В этих случаях у многих больных и часто у практически здоровых людей отмечают головная боль, общее недомогание, затрудненность дыхания, повышение кровяного давления и т.д. (5). Не вызывает сомнения лишь тот факт, что энергия, выделяемая в достаточном количестве для ионизации, способствует возникновению определенных химических изменений во всей биологической системе в целом. С другой стороны, нельзя однозначно утверждать, что действие степени ионизации атмосферы в таких случаях является основным, т.к. существует целый ряд метеорологических факторов, влияющих на погоду и климат в целом. Также пока не представляется возможным выяснить точный механизм физиологического действия аэроионов с учетом знака заряда и степени подвижности ионов. Достоверно известно лишь, что основной зоной их воздействия на организм человека являются дыхательные пути. По концепции Л.А.Васильева (2), ионы действуют рефлекторно, раздражая легочные рецепторы, и гуморально, проникая сквозь стенки альвеол в кровь. Кроме того, не исключена возможность воздействия аэроионов и через кожный покров (Ф.Г.Портнов, Кимура и др.). В последнее время выдвинута так называемая "серотонинная" теория биохимического действия аэроионов (Крюгер и др.), согласно которой положительные ионы повышают, а отрицательные ионы понижают концентрацию гормона серотонина в слизистой оболочке дыхательных путей, в крови и в тканях. Но здесь необходимо отметить, что серотонин - это не единственное биологически активное вещество, реагирующее на действие аэроионов.

Действие ионизированного воздуха можно рассматривать как фактор неспецифического воздействия, оказывающего свое влияние путем повышения реактивности общих и локальных барьерных механизмов организма. Так, например, установлено, что регулярные ингаляции искусственно ионизированного воздуха преимущественно отрицательного знака повышают устойчивость организма к различным неблагоприятным факторам внешней среды (недостаток кислорода, вредные газы, бактериальная интоксикация, переохлаждение и т.д.). Измерение степени ионизации атмосферы в городах показало, что в промышленных центрах в результате загрязнения воздуха дымом, пылью, выбросами заводов, электростанций и автомобильного

транспорта, число легких ионов снижается до 100-200 на 1 см³. За счет того, что легкие ионы оседают на взвешенных в воздухе микрочастицах, число тяжелых ионов резко возрастает и превосходит число легких ионов в 100-200 раз (в чистой атмосфере - в пределах 10-20). Это также наблюдается в жилых кварталах с недостаточным озеленением, пыльными мостовыми и т.д. (А.А. Минх, В.Ю. Думанский, Е.Э. Лесгафт и др.) (6, 10). В крупных городах воздух становится ионно-истощенным (вплоть до 20-50 в 1 см³ воздуха). Наружный воздух, проникая в помещение через вентиляционные установки и кондиционеры, и проходя через различные фильтры, практически лишается всех аэроионов. Кроме того, и сам человек является источником огромного количества тяжелых ионов (до 200-300 тыс. в 1 см³ выдохнутого воздуха). В результате, в подобных помещениях получаем аэроионное голодание. Поскольку большую часть времени городской житель проводит в помещении, то постепенно все это приводит к отравлению продуктами неполного окисления, к дистрофии и атрофии органов и тканей организма, что вызывает различные заболевания и способствует преждевременному одряхлению.

Физиологический эффект, вызываемый аэроионами в естественных условиях, не всегда бывает ярко выраженным. Как правило, он проявляется на фоне определенных соотношений с температурой воздуха и другими метеорологическими факторами. Сопутствующее влияние может оказать ультрафиолетовая радиация Солнца, особенно высоко в горах, где она достигает большой величины; причем физиологическое действие ее весьма схоже с влиянием отрицательных ионов. Отмечено, что терапевтический эффект от аэроионизации отрицательными ионами снижается при повышении температуры воздуха (Г.В.Шелтховский, В.М. Файбушевич, Л.М. Рождественский) (15). Несомненно, аэроионы способны влиять на физико-химические свойства воздуха, активизируя таким образом физиологическое действие последнего. Выдающиеся результаты в этом направлении были получены проф. А.А. Чижевским. Он занимался исследованием воздействия на организм человека атмосферного электричества и, как следствие, аэроионов. Результатом этого стали многочисленные труды о биологическом действии и медицинском применении аэроионизации (21).

Ряд исследователей, относя ионизацию атмосферы к числу важных биоклиматических факторов, рекомендуют оценивать ее физиологическое действие в комплексе с другими составляющими, в первую очередь, с электрическим полем атмосферы (23). В таком плане, в частности, ведутся исследования институтом биоклиматологии в Вестерланде (Германия) под руковод-

ством проф. Есселя. По данным Л.А. Вериховой и Л.М. Нохриной (3), сопоставление результатов ежедневных измерений ионизации атмосферы и других метеорологических факторов с заболеваемостью и смертностью населения в ряде конкретных городов показало, что периоды года с наиболее благоприятными метеорологическими условиями, включая повышенный уровень легких ионов, совпадают с минимумами заболеваемости и смертности.

Для повышения уровня естественной ионизации атмосферы и создания преобладающей отрицательной полярности аэроионов воздуха в городах, в том числе и на курортах, рекомендуется устраивать мощные фонтаны, а где возможно и искусственные водопады (21). Также следует использовать определенный дендрологический состав древесных насаждений и цветущих травянистых растений. Широкий диапазон неспецифического действия аэроионов определяет большие возможности для использования их с различными профилактическими и лечебными целями. На многих курортах концентрация легких ионов составляет 2000-4000 в 1 см³ воздуха против обычной величины -1000 на 1 см³. На Кавказских Минеральных Водах и побережье Черного моря в районе Сочи число легких ионов колеблется в пределах 1500-3400 в 1 см³, а на курортах Азербайджана число легких ионов в летний сезон превышает 2000 в 1 см³ (16). В большинстве случаев коэффициент униполярности колеблется в пределах 1,0-2,0. На некоторых курортах Азербайджана (Закаталы, Балакен, Кабале) обнаружено преобладание отрицательных ионов при коэффициенте униполярности 0,83-0,86; причем в местах расположенных у берегов горных рек и вблизи водопадов, он снижался до 0,1-0,4. Уменьшение коэффициента униполярности отмечалось также на курортах, на территории которых имелись фонтанирующие минеральные источники. Более высокие концентрации обнаружены на многих курортах среднеазиатских республик - 2500-2700 в 1 см³ воздуха (16).

В заключении еще раз обобщим весь спектр положительного влияния отрицательно ионизированного воздуха на организм человека. Итак, отрицательные аэроионы нормализуют функциональное состояние центральной и периферической нервной системы, а также состав и физико-химические свойства крови. Улучшается легочная вентиляция, усиливаются окислительно-восстановительные процессы в тканях. Намного улучшаются белковый, углеводный и водный обмены, синтез витаминов, стабилизируется на оптимальном уровне уровень кальция и фосфора в организме, а также уровень сахара в крови. Стимулируются защитные силы организма, снижается физическая и умственная усталость и т.д.

Таким образом, есть все основания считать ионизацию атмосферы важным биометеорологическим и климатотерапевтическим фактором и включить ее в число обязательных элементов, учитываемых при гигиенической оценке микроклимата данной местности. Основываясь на современных знаниях в этой области, можно говорить о целесообразности осуществления ряда практических мероприятий, направленных на более широкое использование фактора ионизации в городах, в том числе на курортах, при выборе места для строительства санаторий и домов отдыха.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные медицинские проблемы неблагоприятного воздействия окружающей среды на человека. - М.: Медицина, 1982; 2. Васильев Л.Л. Влияние атмосферных ионов на организм. - Л., 1960; 3. Верихова Л.А., Нохрина Л.М. Актуальные вопросы курортологии, реабилитации, физиотерапии и традиционных методов лечения. - В кн.: Тезисы докладов научно-практич. конф., Нижнее-Ивкино, 1997; 4. Герасименко В.И. К вопросу о причинах унитарной вариации электрического поля атмосферы. - Учен. Зап. ЛВИМУ, 1958, вып. 10; 5. Данко С., Цеке И., Данко П. Динамика функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой под влиянием спелеологии и искусственной аэрозольтерапии. - В кн.: Междунар. симп. по спелеотерапии, тез. докл., Солотвино, 1993; 6. Думанский В.Ю., Томашевская Л.А., Бездольная И.С. Биологические эффекты и гигиеническая оценка суммарного действия электромагнитного поля 50 Гц и ионизирующей радиации. - В кн.: II международная конференция "Проблемы Электромагнитной безопасности человека. Фундаментальные и прикладные исследования", 20-24 сентября, Москва, 1999; 7. Зачек С.И. Прибор для измерения электропроводности воздуха в свободной атмосфере, Минералогия и гидрология, 1965, N.9; 8. Имянитов И.М. Приборы и методы для изучения электричества атмосферы, М.-Л., ГГТИ, 1957; 9. Имянитов И.М., Чубарина Е.В. Электричество свободной атмосферы, Л.: Гидрометеиздат, 1965; 10. Минх А.А. Ионизация воздуха и ее гигиеническое значение, Л.: Гидрометеиздат, 1958; 11. Овгарова В.Ф., Бутыева И.В. и др. Атмосферное электричество и человек. - В кн.: Атмосферное электричество. Л.: Гидрометеиздат, 1976; 12. Парамонов Н.А. Результаты выделения глобального суточного хода градиента потенциала электрического поля в атмосфере и вертикального тока проводимости. - Метеорология и гидрология, 1974, N.12; 13. Портнов Ф.Г. Электроаэрозольтерапия. - Рига: Зинатне, 1976; 14. Проблемы атмосферного электричества. - Л.: Гидрометеиздат, 1969; 15. Рождественский Л.М. Краткий обзор основных аспектов применения аэроионизации и аэроионотерапии. - МИС-РТ, 1998, N.2, с.2; 16. Справочник "Санаторно-курортное лечение" - М.: КМ, 2002; 17. Тверский П.Н. Атмосферное электричество. - Л.: Гидрометеиздат, 1949; 18. Труды Центрального Ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательского института курортологии и физиотерапии, МЗ СССР, 1973; 19. Френкель Я.И. Теория атмосферного электричества. - Л.: Гидрометеиздат, 1949; 20. Холодов Ю.А. Реакции нервной системы на электромагнитное поле (в книге "Биологические действия электромагнитных полей"), ОИТИ НЦТИ АН СССР, 1982; 21. Чижевский А.Л. Руководство по применению ионизированного воздуха в промышленности, сельском хозяйстве и в медицине. - М., 1969; 22. Eichmeier J. Beitrag zum problem der struktur der atmosphärischen kleinionen. - Zeitschrift für Geophysik, 1968, v.34, p.297-322; 23. Eichmeier J., Braun W. Beweglichkeitsspektrometrie atmosphärischer Ionen. - Meteorologische Rundschau, 1972, v.25, N.1, p.14-19; 24. Knoll M., Eichmeier J., Schon R. Properties, measurement and bioklimatik action of "small" multimolekular atmospheric ions. - Advances in electronics and electron physic, 1964, v.19, p.177-254; 25. Krueger A.P. The biological effects of gaseous ions in Aeroionotherapy. - Milan, 1968; 26. Fornof K.T., Gilbert G.O. Stress and physiological, behavioral and performance patterns of children under varied air ion levels. - Int. J. of Biometeorol., 1988, v.32, p.260-270.

SUMMARY

***Impact of atmospheric electrical
field on people's health***

A.Medjidov, S.Alekperov, H.Khalilova, D.Khalilov

The paper presents a brief review dedicated to the problems of impact of atmosphere ionization on people health. It is shown that under high atmospheric electrical field electrical influence on

organisms is in the first place determined by atmosphere ionization. Analysis of the literature data has shown that moderate increase of the concentration of easy ions, especially when negative ions predominate, favorably influences on health of the patients with various diseases.

Поступила 02.10.2006

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Особенности иммунных нарушений у детей с бронхиальной астмой

Г.Г.Кабулов, А.А.Эюбова, Г.М.Насруллаева, Ю.А.Мизерницкий

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку;
МНИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава, г.Москва

В патогенезе атопической бронхиальной астмы ведущее значение придается наследственно закрепленной функциональной недостаточности барьерных тканей респираторного тракта, повышенной способности к синтезу аллергических антител, высокой чувствительности бронхолегочного аппарата к медиаторам аллергического воспаления, сниженной чувствительности β_2 -адренорецепторов к эндогенным катехоламинам, изменениям иммунологической реактивности (1, 2, 5). Известно, что, развитие бронхиальной астмы связано с гиперреактивностью крупных и мелких дыхательных путей, являющейся проявлением хронического воспаления. Воспаление координируется клетками, относящимися к CD4+ лимфоцитам, так называемыми Th2 лимфоцитами (3, 6). Начальные события, приводящие к доминированию Th2 лимфоцитов, до конца не ясны, хотя существует много претендентов на роль пускового звена Th2 опосредованной иммунной реакции, начиная с особенностей антигена (аллергена) и заканчивая спонтанным эндогенным развитием CD4+ лимфоцита в направлении Th2 (7, 8).

В публикациях последнего года было показано, что лимфоциты могут регулировать реактивность бронхов, в том числе вызывать бронхиальную гиперреактивность, и вне антигенной стимуляции, не используя в качестве посредников продукцию IgE или эозинофильную инфильтрацию (1, 9).

В этой связи представляют интерес данные, полученные при комплексном исследовании показателей клеточного и гуморального иммунитета, неспецифической резистентности в сыворотке крови у детей с бронхиальной астмой.

Целью настоящего исследования стало изучение особенностей ряда показателей активности Т- и В-клеточного звеньев иммунитета и системы фагоцитоза у детей с атопической бронхиальной астмой в зависимости от тяжести течения и половой принадлежности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Данное исследование проводилось в рамках международной программы

исследования астмы и аллергии у детей - International Study of Asthma and Allergy in Childhood ("ISAAC"). Под наблюдением находился 221 ребенок с атопической бронхиальной астмой в возрасте 13-14 лет, проживающих в промышленном городе Сумгаите, расположенном в зоне полупустыни. 26 школьникам (16 мальчиков, 10 девочек) было проведено тщательное иммунологическое обследование по тестам второго уровня.

У 15 детей (9 мальчиков, 6 девочек) была легкая, 8 детей среднетяжелая (5 мальчиков, 3 девочки) и 3 - тяжелая (2 мальчика, одна девочка) бронхиальная астма.

Средняя продолжительность болезни у детей с легким течением БА составила $5 \pm 0,38$ лет. У группы детей со среднетяжелым течением бронхиальной астмы длительность болезни колебалась в пределах $7,25 \pm 0,75$ лет, приступы удушья возникали у них с промежутками от 2-3 недель до 1 месяца и продолжались от 20 минут до 1,5-2 часов. У группы пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы длительность болезни составляла $8,33 \pm 0,88$ лет, приступы удушья возникали у них с частотой от 1 до 2 недель и чаще, продолжаясь от 3 часов и дольше. Проведенные ранее кожные скарификационные пробы с бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами позволили выявить у всех наблюдаемых больных признаки поливалентной сенсibilизации организма.

У наблюдаемых больных бронхиальной астмой определяли следующие иммунологические параметры:

- относительное и абсолютное количество Т- и В- лимфоцитов, а также популяции CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16/56+ лимфоцитов (метод точной цитометрии на аппарате FAXScan фирмы BD, производства USA);

- уровень сывороточных IgM, IgA, IgG, IgE определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) (4);

- содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом Гриневича и Алферова с использованием полиэтиленгликоля;

- показатели фагоцитарной активности макрофагов определяли с помощью НСТ-теста.

Контрольную группу в этих исследованиях составили 16 практически здоровых детей того же возраста (8 мальчиков, 8 девочек).

Таблица 1. Показатели иммунологической реактивности у мальчиков, страдающих бронхиальной астмой различной степени тяжести, (n=16)

Показатели иммунного статуса	Тяжесть течения бронхиальной астмы		
	Легкая, n=9	Среднетяжелая, n=5	Тяжелая, n=2
Популяции и субпопуляции лимфоцитов в крови			
CD 3+, %	72.11 (65-82)	58.8 (57-60)	55 (54-56)
CD 4+, %	40.11 (30-56)	33.8 (31-41)	34 (34-34)
CD 8+, %	26.44 (18-35)	16.4 (14-19)	18 (14-22)
CD 19+, %	15.9 (8-27)	11.8 (9-13)	11 (10-12)
CD 16+/CD56+, %	11.44 (7-15)	9.2 (7-11)	8.5 (8-9)
CD4+/CD8+	1.55 (1.1-2.3)	2.12 (1.79-2.41)	1.89 (1.54-2.07)
Иммуноглобулины в сыворотке			
Ig G, г/л	8.91 (6.8-11.2)	7.1 (5.25-9.52)	6.8 (6.12-7.65)
Ig M, г/л	1.13 (0.73-1.6)	1.08 (0.7-1.79)	0.95 (0.7-1.2)
Ig A, г/л	1.81 (0.9-0.3)	0.86 (0.7-1.1)	0.95 (0.8-1.11)
IgE, нг/мл	94.22 (49-184)	206 (126-301)	400.5 (341-460)
ЦИК, у.е.	45.56 (29-64)	59 (26-81)	54.5 (34-75)
Показатель фагоцитоза			
НСТ-тест, %	66.3 (50-81)	54.6 (48-61)	55(48-62)

Полученные результаты исследования были занесены в программу MS EXCEL 2003 для дальнейшей обработки. Для статистической обработки полученных данных исследования был применен непараметрический метод - ранговый критерий Уилкоксона-Манна-Уитни с использованием компьютерной программы Primer of Biostatistics v.4.03 by Stanton A. Glantz.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. При анализе генеалогического анамнеза установлено, что наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям отмечалась у 77% детей. Следует отметить, что наследственная отягощенность по atopическим заболеваниям по материнской линии, равно как и заболеваемость матерей БА, регистрировались соответственно в 1,6 и 3,5 раза чаще, чем по отцовской линии. С нарастанием тяжести течения БА у детей, частота встречаемости atopических заболеваний по обоим родительским линиям нарастала, а при тяжелой форме в 73% случаев встречалась одновременно у обоих родителей. Обследуемые дети родились от первой беременности в 50%, от второй - в 31%, от третьей - в 19 % случаев. Следует отметить, что у детей со среднетяжелой и тяжелой формами БА матери имели хронические заболевания дыхательной системы (бронхиальная астма, хронический бронхит) или сочетанную соматическую патологию (гастрит, дискинезия желчевыводящих путей, гипертония, пиелонефрит) чаще, чем у детей с легкой формой болезни ($p<0,05$). У 6 (23%) матерей беременность и роды протекали без патологии, в то время как у 20 (77%) женщин отмечался неблагоприятный акушерский анамнез: токсикоз первой половины беременности, угроза прерывания и т.д. На первом году жизни у детей с БА выявля-

лись: анемия (54%), рахит (30%), перинатальное поражение ЦНС (8%) и дисбиотические нарушения кишечника (8%). Дети, в анамнезе страдающие анемией, впоследствии чаще входили в группу с среднетяжелым и тяжелым течением БА ($p<0,05$). У детей с перинатальным поражением ЦНС или сочетанными патологическими состояниями чаще отмечалось тяжелое течение БА ($p<0,05$). По нашим данным, 35% обследованных находились на раннем искусственном вскармливании, что сопровождалось алергизацией организма и частым формированием atopического дерматита у этих детей ($p<0,05$). Симптомы atopического дерматита регистрировались у 77% обследованных детей, при этом у половины из них в первом полугодии жизни отмечались кожные проявления пищевой алергии. В последующем установлено, что ранняя (до 1 года) манифестация симптомов atopического дерматита являлась фактором высокого риска формирования БА с тяжелой формой течения ($p<0,05$). Характерно, что все дети с бронхиальной астмой на первом году жизни перенесли хотя бы один эпизод ОРВИ (в возрасте 2-3-х месяцев - 73%, а во втором полугодии - 27%). У половины детей со среднетяжелым или тяжелым течением ОРВИ из-за развития осложнений (гнойного отита, бронхита, пневмонии) назначались антибактериальные препараты. Кроме того, дети, перенесшие ОРВИ в течение года 4 и более раз и входящие в группу так называемых "часто болеющих детей", составляли группу с тяжелой формой течения БА ($p<0,05$). Таким образом, дети со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы рождались в основном от матерей с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологичес-

Таблица 2. Показатели иммунологической реактивности у девочек, страдающих бронхиальной астмой различной степени тяжести, (n=10)

Показатели иммунного статуса	Тяжесть течения бронхиальной астмы		
	Легкая, n=6	Среднетяжелая, n=3	Тяжелая, n=1
Популяции и субпопуляции лимфоцитов в крови			
CD 3+, %	62 (59-67)	55.7 (53-58)	56
CD 4+, %	35.83 (33-41)	35 (32-41)	33
CD 8+, %	23.83 (18-35)	14 (11-17)	11
CD 19+, %	16.67 (13-22)	11 (11-11)	8
CD 16+/CD56+, %	11.67 (10-16)	8.67 (7-11)	8
CD4+/CD8+	1.56 (1-1.9)	2.63 (1.88-3.73)	3
Иммуноглобулины в сыворотке			
Ig G, г/л	9.05 (7.8-10.1)	5.84 (5.3-6.63)	5,7
Ig M, г/л	1.24 (0.88-1.65)	1.05 (0.8-1.2)	0,9
Ig A, г/л	1.6 (0.9-2.3)	1.21 (0.91-1.46)	1,75
IgE, нг/мл	84.14 (30-112)	74.33 (34-97)	435
ЦИК, у.е.	48.17 (32-72)	70.33 (24-119)	62
Показатель фагоцитоза			
НСТ-тест, %	66.5 (53-75)	58.67 (51-67)	49

ким анамнезом, когда на плод действовали интранатальные факторы, способствующие неблагоприятному развитию иммунной системы (снижение общей реактивности и резистентности организма, особенно к инфекционным агентам).

В таблице 1 представлены результаты исследований показателей иммунологического статуса 16 мальчиков с atopической бронхиальной астмой различной тяжести течения.

Согласно результатам исследования, представленным в таблице, у мальчиков с легкой степенью бронхиальной астмы было выявлено умеренное повышение CD4+ 40,11 (30-56) и CD8+ 26,44 (18-35), что вероятно носило протективный характер и свидетельствовало о напряжении иммунной системы. Отмечалось повышение иммуноглобулина класса E в сыворотке крови - 94,22 (49-164 нг/л) у мальчиков этой группы. Количество CD3+ клеток у детей в этой группе находилось в пределах показателей детей контрольной группы (только у одного больного отмечалось значительное повышение CD4+ (56%), при контрольных значениях CD8+ (24%), что привело к повышению иммунорегуляторного индекса до 2,33. Обращает на себя внимание снижение уровня IgG - 8,91 (6,82-11,2 г/л) при нормальных показателях IgA - 1,61 (0,9-3 г/л) и IgM - 1,13 (0,73-1,6 г/л).

При средней тяжести отмечался более значительный дисбаланс как в клеточном, так и в гуморальном звене иммунитета. Это выражалось в снижении количества CD4+ 33,8 (31-41) и параллельном снижении CD8+ 16,4 (14-19), причём снижение количества хелперов и супрессоров носило равномерный динамический характер. Показатель CD4+/CD8+ не отличался от по-

казателей контрольной группы - 2,12 (1,79-2,41).

Количество CD19+ находилось на нижней границе значений детей из контрольной группы - 11,8 (9-13 г/л), а синтез антител класса IgG - 7,09 (5,25-9,52 г/л) и IgA - 0,86 (0,7-1,1 г/л) имел тенденцию к ослаблению при нормальном показателе IgM - 1,08 (0,7-1,79 г/л). У этих же больных усиление синтеза IgE - 206 (126-301 нг/л) достоверно отличалось как от контрольной группы ($p<0,001$), так и от мальчиков с легким течением бронхиальной астмы ($p<0,05$).

В группе мальчиков с тяжелым течением бронхиальной астмы отмечалось снижение CD3+ до 55 (54-56), CD4+ до 34 (34-34) и CD8+ до 18 (14-22) популяций лимфоцитов, причем наиболее значительно снижалось именно количество CD8+ (до 50%). В той же группе больных страдало и В-клеточное звено иммунитета - 11 (10-12), что сопровождалось значительным снижением синтеза IgG - 6,88 (6,12-7,65 г/л), IgM - 0,95 (0,7-1,2 г/л) и IgA - 0,95 (0,8-1,1 г/л) антител с резким повышением уровня IgE - 400,5 (341-460 нг/л). Только в этой группе больных отмечалось достоверное снижение фагоцитарной активности моноцитов/макрофагов до 48%, и количества CD16+/CD56+ клеток до 9% при сравнении с контрольной группой ($p<0,05$).

У девочек показатели иммунного статуса при легком течении бронхиальной астмы практически не отличались от изменений, выявленных у мальчиков (таблица 2).

При среднетяжелом течении обращает на себя внимание снижение общего количества CD3+ до 55,7 (35-58) и, особенно, CD8+ лимфоцитов - 14 (11-17), при умеренном снижении количества CD4+ 35 (32-41) лимфоцитов. В связи с

этим у этих детей наблюдалось колебание показателя иммунорегуляторного индекса в пределах (2,28-3,73). В этой группе больных отмечался пониженный уровень IgG антител - 5,84 г/л (5,3-6,63) при нормальных показателях IgM - 1,05 г/л (0,8-1,2) и IgA - 1,21 г/л (0,91-1,46). В отличие от мальчиков уровень IgE антител колебался в пределах 74,33 нг/л (34-97).

Наименьшую по численности группу составили девочки с тяжелым течением БА, у которых страдали практически все популяции лимфоцитов CD4+, CD8+, CD19+. Однако угнетение Т-супрессорной популяции было наиболее значимым, что способствовало повышению значения иммунорегуляторного индекса до 3 единиц. В тоже время такое резкое изменение CD4+/CD8+ имело место только у одного больного с тяжелым течением бронхиальной астмы, что снижает категоричность данного значения. В последующих исследованиях мы надеемся удостовериться в данной тенденции. Одновременно ослабление дифференцировки В-лимфоцитов и снижение их функциональной активности привело к значительному дефициту IgG антител до 5,3 г/л и резкому увеличению IgE до 435 нг/л. В этой группе, как и у мальчиков с тяжелым течением бронхиальной астмы, было выявлено снижение активности клеток неспецифического иммунитета CD16+/56+ до 8 %, значения НСТ-теста до 49%.

Таким образом, необходимо отметить, что течение атопической бронхиальной астмы у детей пубертатного возраста имело ряд половых различий. Если показатели иммунного статуса у мальчиков при легком течении бронхиальной астмы практически не отличались от изменений, выявленных у больных женского пола, то при среднетяжелом и тяжелом течении болезни у них были выявлены некоторые особенности. Так у мальчиков с тяжелым течением бронхиальной астмы количество CD8+ клеток оставалось в пределах показателей детей того же пола из контрольной группы, или незначительно снижалось, а у девочек дефицит этой популяции был выражен резче (соответственно 18% и 11%). Такая картина наблюдалась и в отношении CD19+ лимфоцитов. У мальчиков наблюдалось снижение их до 11%, тогда как этот показатель среди девочек был равен 8%. Следует отметить, что ес-

ли у девочек уровень IgE значительно возрастал только при тяжелом течении бронхиальной астмы (435 нг/л), у мальчиков было выявлено достоверное усиление синтеза IgE как при среднетяжелой, так и при тяжелой БА (соответственно 206 нг/л и 400,5 нг/л).

Таким образом, данные, полученные в ходе исследований, свидетельствуют о том, что у детей обоих полов со среднетяжелым и тяжелым течением атопической бронхиальной астмы отмечались изменения иммунологической реактивности в виде относительной недостаточности клеточного звена иммунитета, понижения уровня сывороточных иммуноглобулинов основных классов и гипериммуноглобулинемии E, а также снижения показателей неспецифической резистентности организма. Анализ ряда показателей иммунитета детей с бронхиальной астмой в зависимости от тяжести течения заболевания позволил установить наличие вторичного иммунодефицитного состояния только у детей с тяжелым течением бронхиальной астмы, касающейся как показателей неспецифического иммунитета, так и специфического гуморального и клеточного его звена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. - М.: Медицина, 2003, 320 с.;
2. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. - М.: Гэотар, 2005, 319 с.;
3. Мамедов М., Кребе Р. Методы твердофазного иммуноферментного анализа. Теория и практика. - Москва, 1999, 102 с.;
4. Ярилин А.А. Основы иммунологии. - М.: Медицина, 1999;
5. Əyyubova A.A., Nəsrullayeva G.M. İmmunologiya. - Dərslik. Bakı: Nurlan, 2006, 232 s.;
6. Paul W. Fundamental Immunology. - NY: Lippincott, 1999, p.196;
7. Hayashi T, Gong X, Rossetto C, et. al. Induction and inhibition of the Th2 phenotype spread: implications for childhood asthma. - J Immunol., 2005, v.174(9), p.5864-73;
8. Corrigan CJ. The role of the T cell in the immunopathogenesis of asthma. - Chem Immunol., 2000, v.78, p.39-49;
9. Donovan CE, Finn PW. Immune mechanisms of childhood asthma. - Thorax, 1999, v.54(10), p.938-46.

SUMMARY

Particularities of immune disorders at children with bronchial asthma

G.Kabulov, A.Eyubova, G.Nasrullayeva, Y.Mizernickiy

The authors have shown the results of study dedicated to the T- and B-cell immunity at children with atypical bronchial asthma.

Поступила 05.10.2006

О некоторых факторах патогенности *Helicobacter pylori*

Х.М.Алиева, А.С.Самедов, Э.М.Агаева

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

В настоящее время патогенность бактерий определяется как полидетерминантный признак, который реализуется при участии многих факторов (1, 2, 7). Роль этих факторов в становлении инфекционного процесса, а также степень их вовлечения в патогенез заболевания сейчас интенсивно исследуются с помощью различных методов.

Имеются многочисленные сообщения о способности *Helicobacter pylori* (HP) вести себя как сапрофит или патоген, что обусловлено, с одной стороны, его генетической трансформацией и в итоге - разнообразием его штаммов, а с другой стороны - генетическими и фенотипическими особенностями конкретного человека и влиянием на него факторов окружающей среды (15, 16, 17). В то же время, большинство существующих литературных данных свидетельствует о признании патогенной роли HP в возникновении и развитии гастродуоденальных заболеваний (ГДЗ).

По данным многих исследователей, важная роль в развитии ГДЗ принадлежит уреазной активности и токсинообразованию HP (12, 13, 18, 20). В частности, за последние годы накопилось достаточно большое количество экспериментальных данных, свидетельствующих о токсигенных свойствах HP (4, 6, 15, 18). Имеется также большое количество работ, в которых показано, что важным фактором патогенности HP является высокая уреазная активность, так как уреазы считается вирулентной детерминантой, опосредующей как бактериальную адгезию, так и цитотоксическое действие HP (14, 6, 22).

Несмотря на определенные успехи в борьбе с хеликобактериозными заболеваниями, научно обоснованные подходы к их диагностике, лечению и профилактике недостаточны и требуют дальнейшего разрешения. Это объясняется неполным представлением о природе патогенности HP.

Исходя из этого, целью нашей работы стало изучение уреазы и цитотоксина, как факторов патогенности HP, особенностей их взаимодействия и влияния на макроорганизм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Обследовано 79 человек в возрасте от 18 до 83 лет. Проведенные исследования (эзофагогастро-дуоденоскопия, морфологические, биохимические,

серологические и др) позволили разделить обследованных пациентов на пять групп:

- 1-я группа - больные язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки - 36 чел,
- 2-я группа - больные язвой желудка - 14 чел,
- 3-я группа - больные гастритом - 17 чел,
- 4-я группа - больные гастродуоденитом - 7 чел,
- 5-ю группа - практически здоровые (контрольная группа) - 5 чел.

Диагноз на хеликобактериоз был поставлен на основании прицельной биопсии из 3-4 участков слизистой оболочки, эндоскопической внутрижелудочной и дуоденальной pH-метрии с забором точечковой порции желудочного сока, бактериологическим, морфологическим методом, уреазным тестом и определением специфических IgG к HP методом иммуноферментного анализа (ELISA).

Для выделения HP использовали эритроцит-агар, сердечно-мозговой экстракт или кампило-агар с гемолизированной кровью, затем культивировали в микроаэрофильных условиях при 37°C в течение 3-5-7-10 сут.

Биоптат помещали в пробирку с реактивом, содержащим 6% мочевины. pH желудочного сока измеряли аппаратом "Checker by HANNA".

С целью получения цитотоксина суспензию, приготовленную из биоптата, контаминированного HP, обрабатывали амфотерицином В и полимиксином В для подавления сопутствующей микрофлоры и центрифугировали в течение 60 мин при 6000 об/мин. Затем к надосадочной жидкости добавляли сульфат аммония (1мл на 20мл жидкости), перемешивали, через 60 мин сульфат аммония удаляли. Прозрачную жидкость, не содержащую бактерий, использовали как токсин.

Цитотоксическое действие (ЦТД) определяли путем внесения стерильных фильтратов тестируемых штаммов микробов в объеме 0,2 мл в пробирку с 2-ух суточной культурой клеток Нер-2 или Hela и инкубацией в термостате при 37°C в течение 2-3 сут. Выраженность ЦТД учитывали по изменению характера монослоя в виде отслоения клеток, изменения их морфологии и наличия деструкции.

С целью изучения молекулярной однородности цитотоксина проводили гель - фильтрацию на колонке с сефадексом G - 200 (выборочно по 1 пробе из каждой группы больных). Использовали ряд буферных растворов (фосфатный, боратный и трис-буфер) с различными pH, с целью подбора оптимального режима. Режим фильтрации составлял -1 капля в 30сек. Содержание белка в токсинах и полученных фракциях до и после их дигализа против полиэтиленгликоля определяли по О.Лоури (1951г).

Таблица. Результаты изучения цитотоксичности токсинов *Helicobacter pylori*, выделенных от больных с ГДЗ

Диагноз	Количество культур	Разведения токсина				Результаты заражения клеток	
		1:8	1:16	1:32	1:64	ЦТД+	ЦТД-
Язва ДПК	5	1	2	1	1	5	-
Язва желудка	6	2	2	1	1	6	-
Гастриты	10	2	-	-	-	2	8
Гастродуодениты	4	1	-	-	-	1	3
Контроль	5	-	-	-	-	-	5

Примечание: «+» показывает наличие ЦТД, «-» показывает отсутствие ЦТД., цифры показывают количество штаммов, обладающих цитотоксической активностью

Цитотоксины дозировали по количеству белка в 1мл.

В дальнейших исследованиях применяли трис-НСI-буфер pH 7,4. Активность фракций вычисляли по изменению оптической плотности на спектрофотометре (СФ-16А) и выражали в условных единицах активности на 1 мг белка гомогената (19).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ. Результаты серологического исследования первой группы (36 чел) больных показали, что у них в крови специфические IgG имеются в титре $3,2 \pm 0,27$. У 30 из них в результате проведенных цитологических, биохимических и бактериологических исследований были обнаружены НР. У больных второй группы (14 чел) титр IgG составлял в среднем $3,6 \pm 0,27$, при этом НР обнаружен у всех 14-ти больных. В третьей группе (17 чел) титр IgG составлял в среднем $2,4 \pm 0,16$, а НР обнаружен у 13 больных. У больных четвертой группы (7 чел) титр IgG в среднем составлял $2,2 \pm 0,05$, и НР обнаружен у 5 больных. У представителей пятой группы (практически здоровые - 5 чел) IgG и НР не обнаружены.

При бактериологическом исследовании из биоптатов, полученных от 62 пациентов, были выделены культуры НР и изучены их биологические свойства. При этом наилучшей питательной средой для культивирования НР оказалась среда эритроцит-агар. Выделенные из биоптатов культуры НР на указанной питательной среде образовывали мелкие, круглые, блестящие колонии диаметром от 0,5-1,0 до 2 мм. В мазках, окрашенных по Граму, просматривались грамотрицательные палочки изогнутой формы. Изучение подвижности НР в темном поле микроскопа показало стремительное движение микробных клеток. Все изученные штаммы не росли в аэробных условиях и при 42°C, были каталаза- и уреаз-положительными, а также устойчивыми к налединовой кислоте. Изучение культурально-морфологических, тинкториальных и ферментативных свойств выделенных культур позволило отнести их к виду НР.

В следующей серии опытов были изучены факторы патогенности НР, важнейшим из кото-

рых, как уже отмечалось, является продукция уреазы и токсинов. В этих исследованиях установлено, что уреаз продуцируется всеми культурами НР, выделенными от больных 1, 2, 3 и 4 групп.

Анализ секреторной и кислотообразующей функций желудка показал, что в развитии ГДЗ кислотный фактор играет существенную роль. У больных показатели желудочного кислотообразования варьировали по сравнению со здоровыми людьми, и эта вариабельность была обусловлена продукцией НР уреазы. Уреаз, взаимодействуя с мочевиной, разлагает ее на углекислый газ и аммиак, что в итоге приводит к изменению pH желудочного сока, а повышенная концентрация аммиака вызывает некротические повреждения слизистой оболочки желудка. Таким образом, уреаз НР оказывает прямое деструктивное влияние на слизистую оболочку желудка и участвует в патогенезе гастрита и язвенной болезни.

Так, при гастрите pH желудочного содержимого составляет $1,7 \pm 0,6$ (против $2,0 \pm 0,05$ в контрольной группе). При гастродуодените - $1,2 \pm 0,8$, при язве ДПК - $1,4 \pm 2,0$. Однако, при переходе гастрита в язву желудка, pH возрастает и составляет $2,28 \pm 2,0$. Сдвиг реакции желудочного сока в щелочную сторону защищает НР от действия кислоты и способствует ее колонизации.

Таким образом, уреаз бактерий, разлагающая мочевины с выделением ионов аммония, приводит к защелачиванию микроокружения бактерий, предохраняющего ее от действия соляной кислоты желудочного сока. Наличие внеклеточной уреазы имеет большое значение для приживания НР и усиливает воспалительные реакции, стимулируя секрецию цитокинов, образование радикалов кислорода и окиси азота, что, на наш взгляд, является предрасполагающим фактором в образовании язвы желудка, гастрита, язвы двенадцатиперстной кишки и гастродуоденита.

Нами была изучена также цитотоксичность культур НР, выделенных при различном течении НР-инфекции. Активность полученных токсинов и их фракций определяли путем титрования в культуре клеток Hela. Зараженные культуры клеток инкубировали при 37°C и ежедневно просматривали, отмечая цитотоксическое действие (ЦТД). За титр токсина принимали наивысшее его разведение, вызывающее дегенерацию в культуре клеток. Полученные данные представлены в таблице.

Как видно из таблицы, токсины, полученные из всех 6-ти культур НР, выделенных от больных язвой желудка, обладали цитотоксическими свойствами в различных разведениях. Так, по 2 пробе были токсичны в разведениях 1:8 и 1:16 и по одной пробе - в разведениях 1:32 и 1:64. Из проб, полученных из 5-ти биоптатов больных язвой двенадцатиперстной кишки, по одной были токсичны в разведениях 1:8, 1:32 и 1:64, а две пробы - в разведении 1:16. В отличие от них, из 10 проб, полученных из биоптатов больных гастритом, только в двух случаях была обнаружена токсичность в разведении 1:8, а из 4 проб, полученных из биоптатов больных гастродуоденитом, токсичной оказалась одна в разведении 1:8. Таким образом, из 30 штаммов НР, выделенных от больных с ГДЗ, 14 были токсигенными. Токсигенные штаммы выделялись в основном при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Следующая серия исследований была посвящена изучению молекулярной однородности цитотоксина и его очистке, для чего токсины, полученные из суспензий биоптатов больных, были подвергнуты фракционированию по методике, описанной в разделе "Материалы и методы".

Предварительно был отработан режим гель-хроматографии с использованием колонки размером 600x24 и фосфатного буфера с pH 7.4. На поверхность геля наслаивали 7мл жидкости, содержащей токсин (1мг белка в 1 мл р-ра). Скорость фильтрации составляла 1 каплю в 30 сек. Из каждой группы больных было выбрано по одной пробе цитотоксина (всего 4 пробы), которые были подвергнуты фракционированию. Результаты фракционирования представлены на рисунке 1, из которого видно, что цитотоксины элюировались двумя пиками. Полученная первая фракция после концентрирования полиэтиленг-

Оптическая плотность при 280

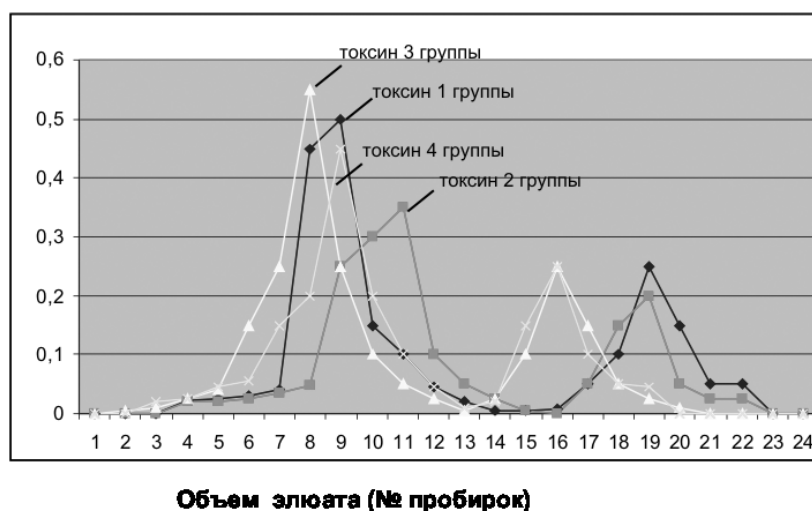


Рис 1. Результаты гель - фильтрации через сефадекс G-200 цитотоксина *Helicobacter pylori*, изолированных от больных 1, 2, 3 и 4 групп

ликолем была токсична для культур клеток Нер2 и Hela, а вторая - нетоксична, что свидетельствует об молекулярной неоднородности токсина.

Таким образом, в результате проведенных нами исследований установлено, что фактором, способствующим инвазии и колонизации НР, выделенных от наших больных, является продукция уреазы, которая расщепляет мочевины до аммиака и углекислоты, что является положительным для НР, так как образование щелочных продуктов предохраняет возбудитель от воздействия кислой среды и способствует его размножению, а длительное воздействие образующегося аммиака обуславливает некротическое повреждение слизистой оболочки желудка. Кроме того, размножение НР приводит к усилению его агрессии, так как увеличивается продукция секретруемого НР цитотоксина белковой природы, ответственного за ЦТД в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, что подтверждается установленной нами корреляцией между продукцией НР токсина и развитием язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. История открытия *Helicobacter pylori* РГМУ. - www.rambler.ru; 2. Вертиев Ю.В. Токсин - опосредованная обусловленность инфекционных заболеваний. - ЖМЭ-ИИ, 1987, N.3 с.86-93; 3. Галаев Ю.В. Патогенные ферменты бактерий. - М.: Blaser, 1987, v.93, p.371-383; 4. Горячкина Л.А., Борзова Е.Ю. Роль хеликобактерной инфекции в патогенезе хронической крапивницы. - Аллергология, 2004, N.1, с.25-26; 5. Давыдова С.Н., Васюра А.А., Боброва В.И. Чувствительность клинических изолятов *Helicobacter pylori* и ассоциированной микрофлоры к противомикробным и противоязвенным препаратам. - Журнал микроб., 1999, N.3, с.81-82; 6. Домарадский И.В. Вопросы патогенности и *Helicobacter pylori*. www.rambler.ru; 7. Езепчук Ю.В. Патогенность как функция биомолекул. - М., 1985; 8. Езепчук Ю.В. Структурные свойства токсинов и молекулярный механизм взаимодействия их с эукариотической клеткой. - Вестник АМН СССР, 1985, N.10, с.73-78; 9. Ильченко А.А. Терапия - Язвенная

болезнь и *Helicobacter pylori*, проблемы диагностики и лечения. 2000, www.rambler.ru; 10. Исаков В.А., Домарадский Н.В. Хеликобактериоз. - М.: Медпрактика, 2003, с.412; 11. Ломов С.Ю. Роль факторов патогенности в механизме хеликобактериозных поражений желудка. - ЖМЭИ, 1997, N.6, с.108-111; 12. Рожавин М.А. Патогенные свойства *Campylobacter pylori*. - Клин. Микроб., 1989, N.3, с.20-24; 13. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Значение геномной гетерогенности штаммов *Helicobacter pylori* в развитии ассоциированной патологии гастродуоденальной зоны. - Росс. Журн. гастроэнт., 2001, N.3, с.7-11; 14. Чуков С.З., Пасечников В.Д. Особенности иммунологического ответа у *Helicobacter pylori* - инфицированных больных хроническим гастритом. - www.rambler.ru; 15. Червинец В.М., Бондоренко В.М., Базлов С.Н. Микрофлора слизистой оболочки ulcerозной зоны больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. - Журн. микроб., 2001, N.5, с.12-15; 16. Leunk R.D. Production of a cytotoxin by *Helicobacter pylori*. - Rev. Infect. Dis., 1991, v.13, p.686-689; 17. Jonson W.M., Lior H. American Society for Microbiology, 1986, p.63; 18. Leunk R.D., Jonson P.T. American Society for Microbiology, 1987, p.53; 19. Lowry O.H., Rosebrough N.J. - J. boil. Chem., 1951, v.193, p.265-275; 20. Mobley H., Fulkerson J. Expression of catalytically active urease by *Helicobacter pylori*. - Nasional University of Irland, 1997, p.58-66.

SUMMARY

About some factors of pathogenesis of *Helicobacter pylori*

Kh.Aliyeva, A.Samedov, E.Agayeva

We studied some factors of pathogenicity of Helicobacter pylori (HP) and the mechanism of their action.

We studied cytotoxin s molecular uniformity. We have done the gel-chromatography of cytotoxin on Sefadex G 200 and established its heterogeneity and cytotoxicity of high-molecular fractions.

Presence of cytotoxicity genes allows to explain why HP infection in various cases is shown as a different clinical picture.

Поступила 09.10.2006

Рецепторы эстрогенов у женщин, больных раком слизистой оболочки полости рта

А.Д.Алиев

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

В последние годы в большинстве стран мира наблюдается рост заболеваемости предопухолевыми процессами и раком слизистой оболочки полости рта (СОПР). При этом наиболее частыми нозологическими формами предопухолевых процессов слизистой полости рта считаются лейкоплакия и красный плоский лишай.

Слизистая оболочка полости рта, вероятно, является мишенью для половых стероидов, в первую очередь для эстрогенов, при этом рецепторы эстрогенов (РЭ) обнаружены в клетках лейкоплакии и в клетках чешуйчатой карциномы, хотя содержание РЭ в большинстве клеток слизистой относительно невелико и данные разных авторов достаточно противоречивы.

Биосинтез эстрогенов из предшественников (4-андростендиона и тестостерона) происходит не только в стероидпродуцирующих железах внутренней секреции, но и во многих тканях организма - жировой ткани, мышцах, печени, поч-

ках, мозжечке (4). Внегонадное образование эстрогенов является основным у мужчин, а у женщин - в постменопаузе, а также у подвергшихся кастрации или при ожирении (2).

В крови ПСГ в основном находятся в виде комплексов с транспортными белками - специфическими и неспецифическими. Образование таких комплексов со специфическими белками является одним из факторов регуляции биологической активности и интенсивности обмена ПСГ (1).

В клетках-мишенях ПСГ действуют через ядерные рецепторы, причем в цитоплазме эстрадиол-17 β (Э₂) непосредственно связывается с РЭ.

Клинические, биохимические, цитоморфологические данные свидетельствуют о зависимости функционального состояния СОПР от воздействия ПСГ.

Важным подтверждением того, что СОПР и

ее малигнизированные формы могут быть тканью-мишенью эстрогенов, являются данные об ингибировании 2-метоксиэстрадиолом пролиферации клеток рака полости рта. 2-метоксиэстрадиол, эндогенный метаболит эстрадиола, ингибируя пролиферацию, стабилизирует экспрессию p53 и ингибирует транскрипционную активность важного онкогенного белка NFκB (3).

Как известно, при возможном использовании гормональной компоненты терапии рака очень важно иметь данные о гормональной чувствительности опухоли.

Следовательно, оценка гормональной чувствительности очагов поражения при опухолях слизистой оболочки полости рта позволит выделить чувствительные и нечувствительные к половым стероидным гормонам патогенетические варианты этих заболеваний на основании определения рецепторов эстрогенов и андрогенов в цитозольной фракции биоптатов из очагов поражения. Кроме того, это даст возможность обосновать применение терапии этих заболеваний с использованием препаратов, влияющих на процессы метаболизма стероидов в клетках-мишенях.

С целью изучения чувствительности злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта, в данном исследовании мы определяли уровень РЭ в цитозольной фракции в опухолях женщин, не получавших предварительного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование вошло 35 женщин. Возраст пациенток колебался от 46 до 67 лет. Подавляющее число больных находилось в возрасте старше 50 лет и только 14 из них в возрастной группе 56-60 лет. У всех больных этой группы диагноз был подтвержден гистологически.

Репродуктивная функция была сохранена у 6 пациенток, постменопауза до 1 года имела у 5 пациенток, постменопауза от 1 до 5 лет - у 12 больных, от 5 до 10 лет - у 9 пациенток, более 15 лет - у 3 больных.

В контрольную группу вошли 15 практически здоровых женщин, средний возраст которых составлял 58,2±3,7 года. У всех пациентов контрольной группы также были взяты биоптаты с различных участков здоровой СОПР.

Биоптаты злокачественных опухолей и предго-

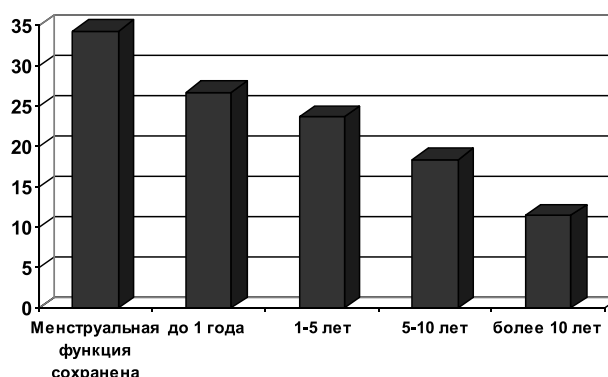


Рис. Уровень РЭ в цитозольной фракции рака СОПР больных с сохраненной менструальной функцией и с разным сроком длительности постменопаузы

пухлевых поражений СОПР, а также нормальной слизистой после хирургического забора тканей замораживали в жидком азоте и хранили до определения рецепторов стероидных гормонов в течение 16-24 час при температуре -70°C. Масса тканевых образцов, в которых проводили радиолигандное определение специфического связывания рецепторов с андрогенами и эстрогенами, колебалась от 35 до 250 мг.

Биоптаты тканей СОПР растирали в фарфоровой ступке при охлаждении жидким азотом, смешивали с буфером. Состав буфера: 10 ммоль/л Трис-НСl (фирма "E.Merck", ФРГ), 1,5 ммоль/л ЭДТА (фирма "Sigma", США), 1,0 ммоль/л дитиотреитола (фирма "Koch-Light Laboratories", Великобритания), 0,03% азид натрия (фирма "E.Merck", ФРГ), pH 7,4 при 20°C, 10% глицерин марки осч (по объему). После размораживания гомогенат центрифугировали 10 мин при 2500-3000 g. Из надосадочной жидкости получали цитозоль, центрифугируя пробы при 105000 g в течение 1 часа (ротатор RP-640, центрифуга "Sorval", Великобритания). Для работы использовали цитозоль с концентрацией общего белка около 1,0 мг/мл. Белок определяли по методу Лоури.

Для определения рецепторов эстрогенов (РЭ) в цитозольной фракции исследуемых биоптатов в качестве лиганда использовали (2,4,6,7-³H)-эстрадиол-17β (3H)Э₂ ("Amersham Int. PLC", Англия) при насыщающих концентрациях. Неспецифическое связывание определяли при 100-200-кратном молярном избытке диэтилстильбэстрола. Инкубацию проб цитозоля с (3H)Э₂ проводили аналогично

Таблица. Уровень РЭ (фмоль/мг белка) в цитозольной фракции злокачественных опухолей больных с учетом репродуктивной функции и длительности постменопаузы

Репродуктивная функция	Уровень РЭ
Сохранена менструальная функция	34,3±2,6
Постменопауза до 1 года	26,7±2,6
Постменопауза от 1 до 5 лет	23,7±3,4
Постменопауза от 5 до 10 лет	18,4±3,5
Постменопауза более 10 лет	11,5±2,1

определению РА.

После инкубации к пробам добавляли равный объем 0,2% раствора протамина сульфата, интенсивно встряхивали, инкубировали во льду 5 мин и центрифугировали 10 мин при 2500-3000 g. Надосадочную жидкость удаляли, осадок промывали 2 раза 1,0 мл охлажденного буфера, растворяли в 50 мкл ледяной уксусной кислоты и добавляли 75 мкл 50% водного раствора едкого натра. Пробы из пробирок смывали в сцинтилляционные флаконы 2 порциями по 3,5 мл сцинтиллятором СЖ-8.

Радиоактивность проб определяли на спектрометре модели 8100 (фирма "АКБ", Швеция). Эффективность счета по тритию равнялась около 40%.

В каждом случае определяли разницу между общим связыванием $3H$ ДГТ или $3H$ Э₂ в трех параллельных пробах (после определения радиоактивности для каждой пробы) и неспецифическим связыванием также в трех параллельных пробах (все 6 проб соответствовали одному цитозолу). Специфическое связывание лигандов с цитоплазматическими белками-рецепторами рассчитывали с учетом удельной радиоактивности лиганда и коэффициента эффективности счета. Конечный результат выражали в фемтомолях связанного с рецептором стероида на 1,0 мг общего цитозольного белка в пробе.

Коэффициент вариации в одном опыте составлял 10-11%, между опытами 11-13%. Статистическую оценку результатов проводили по t -критерию.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В цитозольной фракции первичных злокачественных опухолей СОПР у 24 женщин выявлены РЭ, что составляет 60,9% от всего количества опухолей. Уровень РЭ в цитозольной фракции опухолей СОПР в общей группе больных раком СОПР составлял $25,8 \pm 2,8$ фмоль/мг общего белка цитозольной фракции с колебаниями значений в широких пределах от $9,2 \pm 2,1$ до $48,9 \pm 4,5$ фмоль/мг белка.

РЭ были обнаружены в цитозольной фракции злокачественных опухолей больных в возрасте до 55 лет в 13 случаях (54,1% от числа больных этого возраста), а у больных в возрасте старше 55 - в 11 случаях (45,9% от числа больных этого возраста).

Уровни РЭ в цитозольной фракции опухолей женщин в возрасте до 55 лет колебались от 13,1 до 40,3 фмоль/мг белка со средним уровнем $23,4 \pm 2,1$ фмоль/мг белка.

У больных в возрасте старше 55 лет значения РЭ в цитозольной фракции опухолей колебались от 12,5 до 48,9 фмоль/мг белка, а средний уровень РЭ составил $19,1 \pm 3,4$ фмоль/мг. Уровни РЭ в цитозольной фракции опухолей достоверно не отличались у больных выше указанных возрастных групп. Таким образом, уровень РЭ в цитозольных фракциях злокачественных опухолей СОПР у женщин не зависел от возраста больных.

В таблице представлены данные по опреде-

лению уровня РЭ в цитозольных фракциях опухолей больных с разным сроком длительности постменопаузы. В этой таблице для сравнения представлены также данные уровня РЭ в цитозольных фракциях опухолей больных с сохраненной репродуктивной функцией. Как видно из данных таблицы, уровень РЭ в цитозольных фракциях опухолей больных снижался с увеличением длительности постменопаузы, но только у больных с длительностью постменопаузы более 10 лет уровень РЭ в цитозольных фракциях опухолей был достоверно ниже, чем у больных с сохраненной репродуктивной функцией ($p < 0,5$).

Более наглядно тенденция изменения уровня РЭ в цитозольных фракциях опухолей представлена на рисунке.

В цитозольной фракции первичных злокачественных опухолей СОПР РЭ выявлены в 60,9% от всего количества опухолей. Уровень РЭ в цитозольной фракции опухолей СОПР в общей группе больных раком СОПР составил $25,8 \pm 2,8$ фмоль/мг общего белка цитозольной фракции с колебаниями значений в широких пределах от $9,2 \pm 2,1$ до $48,9 \pm 4,5$ фмоль/мг белка.

РЭ были обнаружены в цитозольной фракции злокачественных опухолей СОПР у 54,1% больных в возрасте до 55 лет и у 45,9% больных в возрасте старше 55. Уровни РЭ в цитозольной фракции опухолей достоверно не отличались у больных указанных возрастных групп. Таким образом, уровень РЭ в цитозольных фракциях злокачественных опухолей СОПР у женщин не зависел от возраста больных. В то же время уровень РЭ в цитозольных фракциях опухолей больных снижался с увеличением длительности постменопаузы, но только у больных с длительностью постменопаузы более 10 лет уровень РЭ в цитозольных фракциях опухолей был достоверно ниже, чем у больных с сохраненной репродуктивной функцией. Следовательно, можно предположить, что чувствительность опухолей СОПР к эстрогенам у больных тем ниже, чем дольше больные находятся в состоянии постменопаузы.

Таким образом, в цитозольных фракциях биоптатов рака СОПР у женщин уровень РЭ не был связан с возрастом больных раком СОПР и формой роста опухоли, однако при экзофитной форме роста было больше РЭ+опухолей. При наступлении постменопаузы уровень РЭ, по-видимому, снижался по мере увеличения продолжительности постменопаузы, но только у больных раком СОПР с продолжительностью постменопаузы более 10 лет уровень РЭ в цитозольной фракции биоптатов опухолей был достоверно ниже, чем у больных с сохраненной репродуктивной функцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agnusi D., Selective estrogen receptor modulations and post-

menopausal women's health: the promise for the next millennium. - Aging, 1998, v.10, N.4, p.269-272; 2. Le Bail J.C., Alien K., Nicolas J.C. C19 steroids estrogenic activity in human breast cancer cell lines: importance of dehydroepiandrosterone sulfate at physiological plasma concentration. - Steroids, 1998, v.63, N.12, p.678-683; 3. Takata H., Tomizawa K., Matsushita M., Matsui H. 2-Metoxiestradiol enhances p53 protein transduction therapy associated inhibition of proliferation of oral cancer cells through the suppression of NfκB activity. - Acta Med. Okayama, 2004, v.58, N.4, p.181-187; 4. Ukena K., Tsutsui K. Progesterone biosynthesis in the rat cerebellum. - Zool. Sci., 1997, v.14, p.11-12.

SUMMARY

Estrogen receptors at women with oral cavity mucous membrane cancer

A.Aliyev

The aim of the investigation was study of malignant tumor of oral cavity mucous membrane sensitivity. Determined estrogen receptors level in tumor cytosol fraction at women, which didn't receive prior treatment.

Поступила 11.10.2006

Влияние аномальных вариантов альфа-1 антитрипсина на репродуктивность индивидов

М.З.Дадашов, Т.М.Гусейнов

Институт Физики НАН Азербайджана, г.Баку

Альфа-1 антитрипсин (A1AT) относится к классу серпинов и обладает широким спектром антипротеазной активности в сыворотке крови человека. Повышенный интерес к системе A1AT стимулировался обнаружением его наследственной недостаточности и установлением ассоциации часто встречающихся вариантов S и Z с эмфиземой легких и ювенильным циррозом печени, сопровождающий летальным исходом. В меньшей степени недостаточность A1AT ассоциируется с рядом других заболеваний: ревматоидным артритом, болезнью Вебера-Христиана, панкреатитом, псориазом, хроническом простатите и др. (4, 6, 10, 11). Кроме того, дефицит A1AT играет определенную роль в патогенезе простудных заболеваний в целом (12, 13). Несмотря на это, частота Z и S аллелей достаточно высока и проявляется на полиморфном уровне в большинстве популяций мира, что указывает на возможное их преимущество (4, 5, 7, 15). В чем именно заключается жизненное преимущество индивидов с дефицитом A1AT, остается неясным.

Целью настоящей работы явилось выяснение возможного механизма, поддерживающей частоты редких аллелей на полиморфном уровне.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Материалы, представленные в данной работе, собраны во время экспедиции в Кубинский район Республики в 1995-97 гг, организовано лабораторией "Наследственные нарушения обмена" отдела Генетики Человека, Института Молекулярной Биологии и Биотехнологии НАН Азербайджана.

Для фенотипирования вариантов A1AT ис-

пользовали методику изoeлектрофокусирования в тонком слое полиакриламидного геля при pH 3,5-6,0 (9).

Уровень A1AT определяли экспресс-методом определения ингибиторов трипсина в сыворотке крови человека (1).

Результаты обработаны общепринятыми статистическими методами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Для оценки влияния аномальных аллелей A1AT на жизнеспособность носителей этой патологии, мы сравнивали частоты этих аллелей в различных возрастных группах: фенотипов MZ и MS в возрастных группах от 1 до 16, от 16 до 35 и от 35 до 70 лет. Общая частота аномальных фенотипов в первой группе составило 0,0147, во второй группе 0,0129, а в третьей группе 0,0108 соответственно. Результаты позволяют предположить, что естественный отбор элиминирует носителей аномальных аллелей. По нашим расчетам, коэффициент отбора по аномальным аллелям составляет 0,1. Другими словами, дифференцированная смертность должна приводить к возрастной стратификации популяции, если относительная частота "защитного" гена увеличивается с возрастом (2). Несмотря на это, частота Z и S аллелей проявляется на полиморфном уровне. В этом отношении имеются в основном две гипотезы. Согласно первой, увеличение протеиназной активности приводит к усилению миграционной способности сперматозоидов, возможно за счет уменьшения вязкости цервикального слизистого содержимого (7). Некоторые авторы считают, что низкий уровень белка может сочетаться с повышенной плодовитостью (фертиль-

Таблица 1. Плодовитость и смертность в семьях носителей обычных и редких вариантов А1АТ

Тип брака	Число браков	Общее число живых детей	Среднее число выживших детей	Число умерших детей	% умерших детей	Общее число беременностей	Общее число детей на брак	Среднее число детей на брак
С обычными генотипами	35	181	5,2	87	32,5	268	7,7	2,5
С редкими генотипами	9	53	5,9	12	18,5	65	7,2	1,3
Σ	44	234	5,3	99	29,7	333	7,6	2,3

$$\chi^2 = 12,6 \quad p < 0,05$$

ностью). Известно, что в семьях, у которых оба родителя имеют гетерозиготный фенотип, количество детей с гетерозиготными фенотипами значительно выше. Наблюдается также увеличение редких вариантов А1АТ у женщин, имеющих большое количество детей (8). У матерей разнояйцевых близнецов достоверно выше оказывается частота аллелей, связанных с низкой активностью А1АТ (S и Z) 10,5%, против 6,4%, наблюдаемых у матерей однояйцевых близнецов, и 3,2% в контроле. Это свидетельствует о том, что наличие этих аллелей может быть связано с повышенной частотой овуляций и множественного оплодотворения, приводящего к близнецовой беременности (7).

Вторая гипотеза предполагает существование механизма, обеспечивающего селективное преимущество аллелей Z при передаче от одного из родителей. Например, в семьях, в которых отцы имели фенотип MM, установлена преимущественная передача аллеля Z мальчикам, а когда у отцов имелся гетерозиготный фенотип MZ - преимущественная передача девочкам (14). Однако также установлено, что в семьях, где фенотип MZ имеется у матери, а у отца фенотип MM, среди детей не наблюдается отклонений от ожидаемого распределения фенотипов MM и MZ (15, 16).

Для того, чтобы охарактеризовать возможный механизм, поддерживающий частоты редких аллелей на полиморфном уровне, в изученной популяции нами было сравнено количество родившихся и умерших детей (эффективная плодовитость) в семьях с нормальными и мутантными аллелями А1АТ. В данную выборку были включены взрослые лица без учета возрастной характеристики. Из-за малой численности обнаруженных редких вариантов, мы не смогли проанализировать фактор плодовитости в группе индивидов, вышедших из репродуктивного возраста. Результаты представлены в таблице №1. Как видно из таблицы, в семьях, в которых один из супругов является носителем редких аллелей А1АТ, зафиксировано достоверное увеличение

($p < 0,05$) благоприятных исходов беременностей и низкая смертность детей. Аналогичные результаты имеются и в литературе (5, 7, 8). Например, при изучении исходов беременностей в семьях, где один или оба родителя страдали дефицитом ГбФД, наблюдали эффект репродуктивной компенсации - сбалансированный полиморфизм (3).

Таким образом, весьма вероятно, что поддержание сравнительно высокой частоты дефицитных аллелей связано с его преимущественной передачи потомству. Иначе говоря, полученные нами данные подтверждают предположения о том, что функциональные различия типов А1АТ могут приводить к физиологическим сдвигам, следствием которых будет дифференцировка индивидов по репродуктивной способности и появление своего рода эффекта репродуктивной компенсации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веремеенко К., Волохонская Л., Ханюченко С. и др. Экспресс метод определения ингибиторов трипсина в сыворотке крови человека. - Лаб. дело, 1986, N.9, с.531-533; 2. Ли Ч. Введение в популяционную генетику. - М: Мир, 1978, 416 с.; 3. Мовсумзаде К. Выживаемость носителей аллеля Gd- в условиях отсутствия малярии. - Генетика, 1982, т.18, N.7, с.1169-1172; 4. Пузырев В., Савюк В. Молекулярные основы и клинические аспекты недостаточности α 1-антитрипсина. - Пульмонология, 2003, N.1, с.105-115; 5. Спицын В., Новорядовский А., Спицына Н., Парик Ю. Полиморфизм α 1-антитрипсина в популяциях Памира. - Генетика, 1989, N.10, с.354-356; 6. Bakker S., Uzerman R., Teerlink T. et al. Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction, and beta-cell failure. - Atherosclerosis, 2000, v.148, N.1, p.17-21; 7. Boosma D., Frants R., Bank R. et al. Protease inhibitor (Pi) locus, fertility and twinning. - Hum. Genet., 1992, v.89, N.3, p.329-332; 8. Constans J., Chakraborty R., Majumder P., Amer J. Transmission of Z allele from heterozygote males for α 1-antitrypsin deficiency: additional family data. - Hum. Genet., 1982, v.34, N.4, p.674-675; 9. Cox D.W., Johnson A.M., Fagerhol M.K. Report of nomenclature meeting for alpha1-antitrypsin, INSERM, Rouen-Bois-Guillaume, 1978. - Hum. Genet., 1980, v.53, p.429-433; 10. Dahl M., Tybjaerg-Hansen A., Sillesen H. et al. Blood pressure, risk of ischemic cerebrovascular and ischemic heart disease, and longevity in alpha(1)-antitrypsin deficiency: the Copenhagen City Heart Study. - Circulation, 2003, v.107, p.747-752; 11. Elzouki A-N., Ahlgren A., Lanne T. et al. Is there a relationship between abdominal aortic aneurysms and alpha1-antitrypsin deficiency (PiZ). - Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 1999, v.17, p.149-154; 12. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. -

N. Engl. J. Med., 1999, v.340, p.448-454; 13. Mehta J., Saldeen T. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. - J. Am. Coll. Cardiol., 1998, v.31, p.1217-1225; 14. Newton C., Kalsheker N., Graham A. et al. Use of the polymerase chain reaction and direct sequencing for pre-natal diagnosis of Alpha-1-antitrypsin deficiency. - Biochem. Soc. Trans., 1989, v.17, N.2, p.367-368; 15. Patterson S.D. Mammalian Alpha-1-antitrypsin. Comparative biochemistry and genetics of the major plasma serpin. - Comp. Biochem. and Physiol. B., 1991, v.100, N.3, p.439-454; 16. Povey S. Genetics of Alpha-1-antitrypsin deficiency in relation to neonatal liver disease. - Mol. Biol and Med., 1990, v.7, N.2, p.161-172.

SUMMARY

Effects of the alpha-1-antitrypsin variants on fertility of individuals

M.Dadashov, T.Huseynov

The study of occurrence of frequencies of MZ and MS phenotypes in different age groups (from 1 to 16, 16-35, and 35-70 years) showed that the

natural selection eliminates abnormal alleles in these groups. Nevertheless, Z- and S-allele frequencies are revealed at polymorphic level.

To characterize the possible mechanism of maintaining the frequencies of rare alleles at polymorphic level, the amounts of born and dead children (effective prolificacy) in families with normal and mutant A1AT were compared. It has been shown that in families where one spouse is a A1AT rare allele carrier favorable outcomes and low child death-rate increase reliably ($p<0.05$). The obtained results confirm the suggestion that functional differences of A1AT types may lead to physiological shifts and consequently to the differentiation of individuals according to their fertility capabilities and a kind of reproductive compensatory effect appears.

Поступила 15.09.2006

Клеточные факторы иммунитета у больных с рецидивирующим афтозным стоматитом на фоне дисбиотических нарушений III-IV степени в динамике комплексного лечения

О.С.Сеидбеков, З.У.Алиев

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования
Врачей имени А.Алиева, г.Баку

Как известно, в кишечнике человека содержится около 500 видов микроорганизмов, общее количество которых даже превышает общую численность всех клеток организма человека. Естественно, что качественные и количественные изменения в составе микробной флоры кишечника не могут пройти бесследно для функционального состояния этой важнейшей системы организма и не могут не отразиться на состоянии организма в целом. Поэтому не случайно, что к проблеме дисбактериоза кишечника в течение многих десятилетий приковано внимание исследователей самых различных специальностей (4, 6).

Согласно данным литературы, под термином "дисбактериоз кишечника" понимают изменения в микрофлоре, возникающие под влиянием самых разнообразных факторов (3, 7).

При дисбактериозе кишечника создаются условия, когда условно-патогенная флора ки-

шечника приобретает вирулентные свойства и вызывает патологические процессы на слизистой оболочке кишечника и слизистой оболочке полости рта. Тем более, в настоящее время существует тенденция к увеличению заболеваний слизистой оболочки полости рта на фоне дисбактериоза кишечника (1).

Влияние нарушения нормального микробиоценоза на клиническое течение заболеваний слизистой оболочки полости рта диктует необходимость разработки и внедрения в стоматологическую практику средств и методов, нормализующих биоценоз, при хронических заболеваниях слизистой оболочки полости рта.

Лечение рецидивирующего афтозного стоматита (РАС) на фоне дисбактериоза кишечника должно осуществляться в составе и с учетом особенностей основного заболевания. Оно включает устранение избыточного бактериального обсеменения кишечника условно-патоген-

ной микрофлорой, восстановление нормальной микробной флоры кишечника, стимулирование реактивности организма, устранение проявлений дисбактериоза кишечника на слизистой оболочке полости рта.

Применение антибиотиков - основных виновников подавления симбиотной микробиоты - должно быть ограничено абсолютными и относительными показаниями.

Абсолютными показаниями к назначению антибиотиков служат бактериемия и угроза энтерогенного сепсиса, причиной которых является нарушение барьерной функции кишечника. Препаратами выбора являются антибиотики широкого спектра действия, к которым чувствительны обнаруженные в крови микробы.

Относительные показания к применению антибиотиков могут появиться при хронических дисбактериозах с избыточным бактериальным ростом патогенной микробной флоры в просвете тонкой кишки. Применение антибиотика оправдано в качестве резервного средства (5).

Целостность слизистой полости рта является лучшей гарантией хорошего состояния физиологического барьера на пути инфекции. Благодаря высокому содержанию иммуноглобулинов, доставляемых вместе с кровотоком или образующихся на месте, слизистая оболочка участвует в создании специфического гуморального иммунитета полости рта.

Поэтому при лечении рецидивирующего афтозного стоматита на фоне дисбактериоза кишечника нами применялся препарат "Имудон", являющийся патогенетически обоснованным и эффективным средством комплексной терапии, так как оказывает положительное влияние на локальные факторы иммунитета. Терапевтический эффект Имудона направлен против основных симптомов воспаления, а именно: боль, эритема, отек, кровоточивость, образование изъязвлений.

Практически Имудон является сухой вакциной для местного применения, основой которой является поливалентный антигенный комплекс, в состав которого входят лизаты микроорганизмов, представляющих основную микрофлору полости рта, которая позволяет осуществлять антиинфекционную и противовоспалительную иммунотерапию заболеваний полости рта.

Изменения состава микрофлоры при патологических состояниях были разделены на следующие категории: дисбиотический сдвиг, дисбактериоз I-II степени, дисбактериоз III-IV степени.

На основании проведенных исследований нами при лечении рецидивирующего афтозного стоматита на фоне дисбактериоза кишечника, согласно выявленным стадиям, были предложены

соответствующие схемы лечения. Далее мы подробнее остановимся на схеме комплексного лечения больных с рецидивирующим афтозным стоматитом на фоне дисбактериоза кишечника наиболее тяжелой III-IV степени.

Пациентам этой группы проводилась обязательная санация полости рта, назначение полосканий растворами "Тантум-верде" или "Йосепт" 20 дней по 4 раза в день. Растительный препарат "Safdamag" использовался нами для аппликаций смоченной чистым концентратом марлевым тампоном. Частота проводимых аппликаций увеличивалась до 4 раз в день по 15 минут перед местным применением эубиотика "Бифидумбактерин-форте".

Эубиотик "Бифидумбактерин-форте" местно в виде ротовых ванночек с последующим приемом внутрь назначали 4 раза в день 3 недели.

Дозировка назначения эубиотика общего действия "Хилак-форте" увеличивалась и составляла по 60 капель на 1/3 стакана воды 3 раза в день в течение 14 дней. Дозировку иммуномодулятора местного действия "Имудон" для достижения большего эффекта довели до 8 таблеток в день, а курс лечения до 20-25 дней. На ночь слизистая оболочка полости рта обрабатывалась облепиховым маслом.

Выбор антимикробных или противогрибковых препаратов осуществлялся индивидуально для каждого пациента. Их назначение проводилось в зависимости от доминирования микрофлоры после определения чувствительности.

Лечебное питание при заболеваниях органов пищеварения является основой комплексной терапии. Оно должно быть физиологическим, полноценным и сбалансированным по набору основных ингредиентов и одновременно воздействовать на патогенетические механизмы заболевания. Диета в период обострения строится на принципах использования антацидных свойств пищи, механического, химического, термического щажения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, дробности питания (не менее 5-6 раз в день).

Соблюдая щадящий принцип, тем не менее нельзя допускать необоснованно длительного ограничения в употреблении тех или иных пищевых продуктов, при возможности необходимо расширять диету.

Из назначаемой диеты исключали тугоплавкие жиры и продукты, ограничивали поваренную соль, добавляли витамины С, В1, В2, РР, а также проводили индивидуальную корректировку диеты.

Известно, что дисбактериоз вызывает широкий спектр иммунологических реакций, в том числе и клеточных. В результате проведенных исследований клеточных факторов иммунитета в слюне выявлено, что у больных с рецидивирующим

щим афтозным стоматитом на фоне дисбактериоза III-IV степени количество Т-лимфоцитов составляло $22,2 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$), а после лечения $23,4 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$), что было статистически достоверно ниже, чем в контрольной группе.

Как показали наши исследования, уровень Т-хелперов до лечения был снижен, в среднем составив $12,5 \pm 0,7\%$, а после лечения статистически незначимо повышался, составив в среднем $13,5 \pm 0,8\%$. Процент Т-супрессоров в слюне до лечения и после лечения оставался сниженным составив $9,7 \pm 0,7\%$ и $9,9 \pm 0,7\%$ соответственно.

Такое снижение эффекторных лимфоцитов в слюне вероятно связано с усиленной антигенной нагрузкой, вызванной активностью патогенной и непатогенной микрофлорой полости рта и кишечника (2).

Исследования показали также, что у больных с рецидивирующим афтозным стоматитом на фоне дисбактериоза III-IV степени уровень розеткообразующих клеток в смешанной слюне до лечения составлял $16,5 \pm 0,9\%$, а после лечения наблюдалось его незначительное повышение до $17,6 \pm 1,0\%$.

Наряду с розеткообразующей функцией нейтрофилов исследовали их фагоцитарную активность. До лечения уровень фагоцитоза был снижен и составлял в среднем $17,3 \pm 0,8\%$. После же лечения уровень фагоцитоза повышался до $21,9 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$), что свидетельствовало о циркуляции в слюну высоко активных фагоцитирующих клеток. Как до, так и после лечения одновременно определялись показатели сроков исчезновения характерных симптомов - триаду клинических признаков - афты на слизистой оболочке, гиперемия и отёчность у пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом на фоне дисбактериоза кишечника III-IV степени.

Таким образом, проведённые нами клинко-лабораторные исследования и полученные статистически достоверные результаты позволили

нам судить об эффективности предложенной схемы комплексного лечения в группе больных с РАС на фоне дисбактериоза кишечника III-IV степени тяжести.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов Ф.Г., Алиев М.М. Сравнительный опыт клинического применения противогрибковых препаратов фунгион и миказол при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта, сопровождающихся грибковым дисбактериозом. - Достижения медицинской науки и практического здравоохранения Азербайджана. Баку, 2002, т.1, с.111-113; 2. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. - М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2001, 736 с.; 3. Красногоровец В.Н. Дисбактериоз кишечника. - М.: Медицина, 1989, с.16; 4. Парфенов А.И., Осипов Г.А., Богомолов П.О. Дисбактериоз кишечника: новые подходы к диагностике и лечению. - Consilium medicum, 2001, 3(6), с. 27; 5. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Нормальная микрофлора кишечника и дисбактериоз. - Consilium provisorum, т.4, N.2, 2004; 6. Рабинович И.М., Банченко Г.В., Рабинович О.Ф. Проблемы патологии слизистой оболочки полости рта и перспективы научных исследований. - В кн.: Труды V съезда стоматологической ассоциации России, 1999, с.202-204; 7. Ушаков Р.В., Царев В.Н. Микрофлора полости рта и её значение в развитии стоматологических заболеваний. - Стоматология для всех, 1998, N.3, с.22-24.

SUMMARY

Cell factors of immunity at relapsing aphthous stomatitis patients with III-IV degree disbiotic disorders in dynamics of complex treatment
O.Seidbekov, Z.Aliyev

This article is dedicated to modern look on treatment of oral cavity mucous membrane's diseases, which are supported by intestinal disbacteriosis. At dentistry faculty of A.Aliyev's Azerbaijan State Medical Postgraduate Institute, we perform investigations in the field of complex treatment of relapsing aphthous stomatitis diseases supported by intestinal disbacteriosis. At this moment there are 147 patients had already passed through clinical, microbiological and immunological examinations, which proved the importance of complex approach to patients treatment.

Поступила 15.12.2006

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Применение тимозина-альфа1 при лечении больных острым вирусным гепатитом В

Н.М.Миришли, С.Э.Паша-бейли

Азербайджанский институт усовершенствования врачей, г. Баку

Вирусный гепатит В (ГВ) в настоящее время представляет собой одну из таких немногих вирусных инфекций, изучение и борьба с которой все еще остаются одной из серьезных проблем современного здравоохранения и медицинской науки (2).

Необходимо подчеркнуть, что если вопрос о целесообразности этиотропной терапии хронических форм ГВ в настоящее время может считаться решенным, то целесообразность применения противовирусных препаратов при остром ГВ (ОГВ) все еще продолжает обсуждаться в литературе.

В ранее проведенном нами клинико-лабораторном наблюдении было продемонстрировано, что применение препарата рекомбинантного альфа-интерферона (ИФН) для лечения больных ОГВ в целом ряде случаев позволяло получить отчетливый терапевтический эффект, выражавшийся в сокращении длительности интоксикации, более быстром улучшении динамики клинической картины заболевания, достоверном сокращении продолжительности периодов гипербилирубинемии и гипераминотрансфераземии, снижении частоты хронизации ОГВ, а также ускоряло восстановление сдвигов ряда иммунологических показателей (7).

Эти результаты позволили нам рекомендовать применение невысоких доз препаратов ИФН, вводимых короткими курсами для лечения больных ОГВ и, в первую очередь, пациентов с легкой и средне-тяжелой формами, при которых частота хронизации этого заболевания наиболее высока (4).

В то же время, как известно, введение препаратов ИФН зачастую сопровождается развитием ряда токсических эффектов, порой тягостных для больных, что составляет один из недостатков этих лекарственных средств (...). В нашем наблюдении среди таких эффектов мы отмечали ряд "ранних" проявлений такого действия ИФН (6).

Между тем, за последние годы в литературе все чаще появляются сообщения об успешном применении для лечения больных хроническим

ГВ (ХГВ) лекарственного препарата цитокинового ряда - тимозина-альфа1 ($T\alpha 1$), обладающего выраженной противовирусной активностью (и, в том числе, в отношении вируса ГВ) и, в то же время, практически лишенного каких-либо клинически значимых проявлений побочного действия (1, 3). При этом, ряд авторов отмечает, что использование $T\alpha 1$ в комбинации с препаратами ИФН при лечении ХГВ обеспечивает ощутимое повышение не только частоты регистрации непосредственного терапевтического эффекта, но и частоты развития стойких ремиссий (9). Более того, практически завершены репрезентативные клинические испытания, результаты которых позволяют рекомендовать применение $T\alpha 1$ для лечения больных ХГВ в режиме монотерапии, без препаратов ИФН (10).

Высокая терапевтическая эффективность $T\alpha 1$ (использованного как в сочетании с препаратами ИФН, так и в режиме монотерапии) при лечении ХГВ навела нас на мысль о возможности применения этого препарата в терапии больных ОГВ. Поэтому, поставив перед собой вопрос о том, может ли $T\alpha 1$ стать альтернативным, по отношению к препаратам ИФН, средством для этиотропного лечения больных ОГВ, мы осуществили наблюдение за группой больных ОГВ, которым в остром периоде заболевания в режиме монотерапии вводился $T\alpha 1$.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. *Под нашим наблюдением находилось 12 больных ОГВ, лечившихся в инфекционном отделении Городской клинической больницы №3.*

Диагноз ОГВ во всех случаях был выставлен на основании результатов клиническо-биохимического и серологического обследования. Все больные были отобраны на основании следующих критериев: 1) наличие в сыворотке крови HBsAg; 2) отсутствие в крови серологических маркеров инфицирования вирусами гепатитов С и D; 3) наличие гипербилирубинемии на уровне, превышающем норму не менее, чем в 2 раза.

Среди них у 5 больных была отмечена легкая, а у 7 больных - средне-тяжелая форма заболевания. Тяжесть течения ОГВ оценивали с помощью би-

лирубинового критерия: легким считали течение при уровне билирубина до 85 мкм/л, а средне-тяжелым - при уровне билирубина от 86 мкм/л до 170 мкм/л.

Все больные получили традиционное комплексное лечение, адекватное диагнозу, характеру течения заболевания и его тяжести.

В качестве этиотропного противовирусного средства был использован химически синтезированный из аминокислот $T\alpha 1$ в форме препарата "задаксин" (SciClone, США), который вводился подкожно в разовой дозе 1,6 мг три раза в неделю. Этиотропное лечение все пациенты получали в течение двух недель (всего 6 инъекций).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Проанализировав полученные результаты, мы убедились, что ни у одного пациента не было отмечено каких-либо клинических или лабораторных проявлений побочного действия $T\alpha 1$ и, в том числе, повышения температуры, весьма характерного для препаратов ИФН побочного действия.

Далее мы сравнили результаты клинического наблюдения за больными, получившими $T\alpha 1$, а также результаты биохимического исследования крови с аналогичными данными, полученными в ходе наблюдения и динамического обследования группы, включавшей 60 пациентов с ОГВ, не получавших какой-либо этиотропной терапии и ранее использованной нами в качестве контрольной группы при оценке характера воздействия на течение ОГВ препарата роферон-А (8).

При таком сравнении, основными клиническими критериями терапевтического эффекта лечения служили улучшение самочувствия больных, уменьшение выраженности признаков интоксикации и желтухи, а также сокращение размеров печени. В качестве биохимических критериев развития терапевтического эффекта лечения использовали регистрацию снижения концентрации билирубина в крови и активности аланин-аминотрансферазы.

Парентеральное введение $T\alpha 1$ в режиме 3 инъекции в неделю в течение двух недель обеспечило сокращение длительности интоксикации, быстрое улучшение динамики клинической картины по сравнению с контрольной группой больных ОГВ, не получавших этот препарат ($p < 0,05$).

Кроме того, введение $T\alpha 1$ больным ОГВ обеспечило достоверное сокращение продолжительности периодов гипербилирубинемии и гипераминотрансфераземии, причем данные эффекты оказались вполне сопоставимыми с таковыми, отмеченными у больных ОГВ, которым в качестве средства этиотропной терапии вводили роферон-А (5).

Таким образом, полученные нами результаты позволяют сделать вывод о том, что применение в качестве средства этиотропной терапии

больных ОГВ задаксина позволяло повысить ее эффективность и ускорить процесс выздоровления пациентов.

И, наконец, несмотря на то, что шестимесячное наблюдение за всеми больными, получившими курс лечения задаксином, пока не завершено, необходимо отметить, что по истечении 3 месяцев после начала заболевания ни у одного из них за этот период не было отмечено повторного подъема активности не только билирубина, но и активности сывороточных аминотрансфераз. Данный факт позволил нам предположить, что использование $T\alpha 1$ для лечения больных ОГВ, по всей вероятности, окажется способным снизить частоту хронизации этого заболевания. Однако, разумеется, что окончательное суждение по этому вопросу может быть вынесено при завершении всего периода предполагаемого наблюдения за этими больными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кребс Р. Биология и иммунофармакология тимозина-альфа1. - Биомедицина (Баку), 2003, N.2, с.9-13; 2. Майер К. Гепатит и последствия гепатита. М.: Геотар-Мед, 2004, 717 с.; 3. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Задаксин - новые перспективы применения в лечении инфекционных и онкологических заболеваний. - Биомедицина (Баку), 2004, N.2, с.3-10; 4. Мамедов М.К., Миришли Н.М., Пашабеилли С.Э. Роферон-А (интерферон-альфа-2-а в лечении острого вирусного гепатита В. Методические рекомендации. Баку, 1998, 20 с.; 5. Миришли Н.М., Мамедов М.К., Паша-бейли С.Э., Ахмедов Э.Ф. Использование роферона-А в лечение острого вирусного гепатита В. - В кн.: Гепатит В, С, D и G - проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики. М., 1997, с.150; 6. Миришли Н.М., Паша-бейли С.Э., Мамедов М.К. Побочные проявления терапии рофероном-А больных острым гепатитом В. - Здоровье (Баку), 1997, N.7, с.55; 7. Миришли Н.М., Паша-бейли С.Э., Мамедов М.К. Перспективы использования рекомбинантного альфа-2-интерферона в лечении острого гепатита В. - В кн.: Мат-лы научно-практич.конф., посвященной 75-летию со дня рождения акад. З.А.Алиевой. Баку, 1998, с.197-198; 8. Пашабеилли С.Э., Миришли Н.И., Ахмедова И.Н., Гудратов Н.О. Клинико-биохимические и серологические показатели у больных острым вирусным гепатитом В в процессе лечения рофероном-А. - Азерб. Ж. Онкологии и смежных наук, 1997, N.1-2, с.68-69; 9. Раци Г. Комбинированная терапия при хронических вирусных гепатитов. - Российск. Ж. гастроэнтерологии, 2003, N.5, с.58-65; 10. You J., Zhuang L., Cheng H-Y. et al. A randomised controlled clinical study on the treatment of thymosin alpha-1 versus interferon alpha for patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg in China. - World J. Infect., 2004, v.4, p.527-532.

SUMMARY

Application of thymosin-alpha1 in the treatment of patient with acute viral hepatitis B
N.Mirisgli, S.Pasha-beili

The authors presented data obtained in clinical trial dedicated to the preliminary confirmation the possibility using of thymosin-alpha1 (zadaxin) in treatment of patients with acute viral hepatitis B patients. It was demonstrated that tymsosin-alpha1 application permitted to reduce duration of hyperbilirubinemia and hyperaminotransferasemia periods.

Поступила 10.10.2006

О риске развития послеоперационных осложнений у больных с субклиническими инфекциями, вызванными вирусами гепатитов В и С

Н.А.Алиева

НИИ клинической медицины им.М.Топчибашева, г.Баку

Как известно, любое хирургическое вмешательство (ХВ), сопровождающееся нарушением целостности не только покровных, но и глубоких тканей, само по себе, являет собой агрессивное воздействие как на организм в целом, так и на его функциональные системы в частности. При этом, в компенсации гомеостатических сдвигов, вызванных ХВ, важную роль играет печень – орган, считающийся своеобразным метаболическим "мозгом" организма (2).

Печень занимает ключевую позицию в системе регуляции целого ряда физиологических процессов и поддержании не только метаболического, но и структурно-функционального гомеостаза организма. Она координирует метаболизм, организует все его многочисленные пути в единый комплекс, адаптируя их к потребностям организма в соответствующих физиологических, экстремальных и патологических условиях с тем, чтобы обеспечить организму оптимальные условия существования.

Из этого вытекает вывод о том, что у лиц с патологией печени проведение ХВ может повлечь за собой более глубокие расстройства гомеостаза, которые способны привести к развитию более частых и более выраженных послеоперационных осложнений. Это означает, что наличие у больных патологии печени способно выступать в качестве фактора, ограничивающего возможности использования ХВ илиотягчающего течение послеоперационного периода.

В осуществленном нами исследовании было показано, что в крови 11,5% пациентов с хирургической патологией, находившихся в крупном многопрофильном стационаре, были выявлены серологические маркеры инфицирования вирусами гепатита В (ВГВ) и вируса гепатита С (ВГС), причем в абсолютном большинстве случаев у этих пациентов не выявлялись какие-либо клинические признаки соответствующих заболеваний (1). Данный факт давал основание предполагать, что у этих пациентов могла иметь место патология печени.

Признание этого факта ставит на повестку

важный в практическом отношении вопрос – может ли наличие субклинических инфекций, вызванных ВГВ или ВГС, ограничивать возможности хирургического лечения этих больных или негативно влиять на течение послеоперационного периода лечения?

В связи с этим, мы поставили перед собой задачу косвенно оценить риск развития у инфицированных и не инфицированных ВГВ и ВГС больных таких наиболее частых осложнений хирургического лечения, как интра- и послеоперационные кровотечения, связанные с хирургической агрессией и наркозом эндотоксикозы, а также вторичные послеоперационные инфекции.

С этой целью мы сравнили у инфицированных и не инфицированных больных те лабораторные показатели периферической крови, изменение которых могло бы повысить риск развития указанных осложнений.

Из числа пациентов с острой хирургической патологией мы отобрали 3 группы больных: 1) 16 больных, в сыворотке крови которых был выявлен поверхностный антиген ВГВ (HBsAg), 2) 20 больных, имевших в крови антитела к ВГС (anti-HCV) и 3) 20 пациентов, в крови которых эти маркеры отсутствовали.

При этом, ни у одного из вовлеченных в наше исследование больных не было выявлено каких-либо признаков патологии печени и, в том числе, ощутимого повышения активности aminотрансфераз, свидетельствующего о повышении интенсивности процесса естественной деструкции гепатоцитов, связанного с вирусными инфекциями. Это условие позволяло оценивать характер влияния на определяемые показатели указанных инфекций, как таковых, а не обусловленной ими дисфункции печени.

Лабораторное исследование крови этих больных включало определения: 1) показателей свертывания крови (время свертывания крови и протромбиновый индекс); 2) показателей, отражающих состояние биохимической системы детоксикации свободно-радикальных соеди-

нений (концентрация в крови восстановленного глутатиона и активность глутатионпероксидазы) и 3) показателей, позволяющих оценить состояние иммунологической реактивности (содержание в крови Т-лимфоцитов, соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров, содержание в крови естественных киллерных клеток, метаболически активных нейтрофилов и концентрации альфа-интерферона). Определение этих показателей осуществляли с помощью известных методик, описанных в литературе (3, 4, 5).

Сравнив определенные нами коагулологические показатели крови у инфицированных больных, мы пришли к заключению об отсутствии между указанными выше тремя группами больных статистически существенных различий в отношении этих показателей. Это позволило нам сделать вывод о том, что наличие у больных субклинически протекающих гепатотропных инфекций не оказывало обнаруживаемого негативно-го влияния на показатели, отражающие состояние системы свертывания крови. Из этого вытекало, что наличие таких инфекций едва ли может стать причиной геморрагических осложнений ХВ.

Аналогичное сравнение показателей, отражающих состояние системы детоксикации, показало, что статистически достоверное различие между этими показателями у больных в указанных трех группах также отсутствовало. Это позволило полагать, что субклинически протекающие инфекции, вызванные ВГВ и ВГС, не оказывали заметного влияния и на показатели функционального состояния системы антирадикальной защиты организма. Данный факт указывал на то, что на фоне течения таких форм этих инфекций риск развития осложнений в форме эндотоксикозов, связанных с ХВ и медикаментозным обезболиванием, существенно не повышается.

И, наконец, сравнив результаты проведенных нами иммунологических исследований, мы установили, что между тремя группами пациентов статистически устойчивое различие в отношении определенных нами показателей как антиген-независимого, так и антиген-зависимого звеньев иммунологической реактивности также отсутствовало. Это давало основание полагать, что наличие субклинически протекающих ВГВ-и/или ВГС-инфекций не сопровождалось ощути-

мым снижением иммунологической резистентности организма пациентов, а значит, и их перmissивности в отношении возбудителей инфекционных заболеваний. Учитывая же, что развитие вторичных бактериальных и, в том числе, септических инфекций в послеоперационном периоде является одним из серьезных осложнений, можно было полагать, что указанные вирусные инфекции, при условии отсутствия сопряженной с ними дисфункции печени, проявляющейся в повышении активности сывороточных аминотрансфераз, вряд ли способны заметно повышать частоту развития этого типа осложнений после ХВ.

Таким образом, сравнив результаты лабораторного обследования трех указанных выше групп больных хирургического профиля, мы пришли к предварительному выводу о том, что обнаружение у нуждающихся в ХВ больных инфекций, вызванных ВГВ и ВГС, протекающих без повышения активности сывороточных аминотрансфераз, не должны считаться серьезным противопоказанием для применения у этих больных хирургических методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Н.А. Распространенность инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди пациентов многопрофильного хирургического стационара. - Биомедицина, 2006, N.3, с.32-33;
2. Иванов И.О., Сюткин В.Е. Общая гепатология. - М.: Макс Пресс, 2002;
3. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск: Беларусь, 1982, 324 с.;
4. Мамедов М.К., Гиясбеги С.Р., Кадырова А.А. и др. Комплекс лабораторных методов оценки состояния неспецифической иммунологической резистентности для использования в профилактических и клинико-экспериментальных наблюдениях. Методические рекомендации. Баку, 2005, 18 с.;
5. Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса. М.-Витебск, 1996; 281 с.

SUMMARY

Concerning the risk of postoperative complications development in patients with subclinic infections caused by hepatitis B and C
N.Aliyeva

The author compared results of laboratory examinations of three groups of patients: infected with HBV, infected with HCV and patients had no these infections and concluded that such infections are not considered as a contraindication to surgical treatment application.

Поступила 16.10.2006

Показатели неспецифической иммунологической резистентности у больных урогенитальным микоплазмозом и их изменение после этиопатогенетической терапии

А.А.Гулиева, А.А.Магеррамова, А.А.Кадырова

Семейно-оздоровительный центр Минздрава Азербайджанской Республики, Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Микоплазменные инфекции, передающиеся, в основном, половым путем, отличаются широким распространением и преимущественно субклиническим течением. В то же время, субклинически протекающая микоплазменная инфекция половых путей - урогенитальный микоплазмоз (УГМ) - представляет немалую потенциальную опасность, поскольку при определенных условиях она способна к клинической манифестации, приводящей к тяжелым воспалительным процессам не только в мочеполовой системе, но и за ее пределами (5).

УГМ поддается антибактериальной терапии, однако клиническое благополучие, наступающее после активной специфической терапии, далеко не всегда сопровождается гибелью возбудителя, а способствует переходу острой формы инфекции в латентную. Высказано мнение о том, что недостаточная эффективность лечения УГМ может быть обусловлена не только поздней диагностикой и некорректным применением антибактериальных средств, но и ослаблением неспецифической иммунологической резистентности (НИР) (1, 2). Поэтому в лечении УГМ все шире используются иммуномодулирующие препараты, за счет которых удается повысить эффективность терапии (3).

В то же время, иммуномодуляторы оказывают на иммунную систему полифункциональное действие, отдельные компоненты которого могут оказать неблагоприятное влияние на организм больного. Поэтому их назначение должно осуществляться лишь после оценки состояния НИР больных. Между тем, лечение пациентов с УГМ обычно проводится в учреждениях, не имеющих специализированной иммунологической лаборатории. Поэтому для этой цели необходимо использовать методически простые и нетрудоемкие тесты, корректно воспроизводимые в типовой неспециализированной и минимально оснащенной клинической лаборатории.

Это побудило нас исследовать возможность применения для этой цели комплекса разработанных с нашим участием симплифицированных

иммунологических методов оценки состояния НИР (4) у больных УГМ и определить степень информативности их результатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено двухкратное иммунологическое исследование 44 образцов крови, полученных у женщин с УГМ, проходивших обследование и получивших амбулаторное лечение в Семейно-оздоровительном центре Минздрава Азербайджанской Республики. При этом часть больных (n=17) обращалась к гинекологу повторно, а остальные пациентки - впервые. Клинически УГМ выявлялся в виде торпидно протекающих хронических вагинитов, вульвовагинитов и эндоцервицитов.

Этиологический диагноз УГМ был выставлен на основе результатов иммунофлуоресцентного исследования соскобов со слизистых влагалища или цервикального канала на наличие антигена *M.hominis* с помощью коммерческого препарата - меченных антител к микоплазмам производства "НИАРМедик+", Москва) и подтвержден выявлением в крови больных IgM-антител к *M.hominis* иммуноферментным методом на основе реактивов из коммерческих наборов "NovaTec" (Германия).

Все больные получали антибактериальную терапию вибрамицином (доксациклином) в режиме 100 мг 2 раза в день в течение 10 дней. 14 больных УГМ получали только антибактериальное лечение названным антибиотиком без иммуностропной терапии (контрольная группа). Остальные пациентки наряду с антибиотиком получали и иммуностропную терапию.

В качестве иммуностропных средств использовали: тактивин (n=10), циклоферон (n=10) и препараты рекомбинантных α -ИФН (n=10). Введение иммуностропных препаратов осуществляли в следующих режимах: тактивин - по 50 мг в день в течение 10 дней; циклоферон - по 2 мл 12,5% раствора в течение 5 дней ежедневно и далее через день (всего 10 инъекций); препараты α -ИФН - по 3 млн МЕ через день (всего 7 инъекций).

Иммунологическое исследование проводи-

ли дважды: до начала терапии и после ее завершения. Был использован комплекс 4 методов: 1) определение фагоцитарно-метаболической активности нейтрофилов с помощью НСТ-теста, 2) определение процента естественных киллерных клеток (ЕКК), 3) определение цитотоксической активности (ЦА) ЕКК по отношению к аллогенным клеткам и 4) определение в сыворотке крови уровня альфа-интерферона (α -ИФН).

Фагоцитарно-метаболическую активность нейтрофилов выражали в процентах НСТ-позитивных нейтрофилов (НСТ+Н). Процент ЕКК подсчитывали в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе. Индекс ЦА (ИЦА) ЕКК по отношению к куриным эритроцитам определяли нерадиометрическим методом. Концентрацию α -ИФН в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, используя коммерческий набор реагентов ("ProCon", Санкт-Петербург). Кроме того, методом розеткообразования с эритроцитами барана в сочетании с теофилиновым тестом была определена величина процентного соотношения Т-хелперных и Т-супрессорных лимфоцитов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Как показали результаты первого обследования, у значительной части больных выявлялись признаки депрессии НИР. В частности, по сравнению с данными, полученными ранее при исследовании группы здоровых лиц - жителей г.Баку (2), у 7 (15,9%) больных было отмечено снижение в крови процента НСТ+Н и ЕКК, а у 8 (18,2%) больных - снижение ИЦА ЕКК и уровня α -ИФН в сыворотке крови. При этом у 6 (13,6%) больных величина Тх/Тс оказалась пониженной. Это указывало на то, что у части больных УГМ отмечалась депрессия НИР в сочетании с изменениями в антиген-зависимом звене иммунитета.

По результатам исследования 44 больных УГМ были вычислены средние величины изучаемых иммунологических показателей, которые оказались ниже соответствующих показателей здоровых лиц; различие между ними имело статистически устойчивый характер в интервале $p < 0,1$ в отношении процентов НСТ+Н и ЕКК и уровня α -ИФН, а в интервале $p < 0,05$ - в отношении ИЦА ЕКК. Необходимо отметить, что снижение этих показателей у больных, обратившихся к врачу впервые, было менее выраженным по сравнению с больными, которые обратились за помощью повторно.

Анализ результатов повторного иммунологического исследования, проведенного уже после завершения терапии, подтвердил, что у больных УГМ, получавших только вибрамицин без имму-

нотропных препаратов, показатели НИР практически не изменились, в то время, как у больных, получавших иммунотропное лечение, после введения каждого из трех препаратов, отмечались более или менее выраженные изменения средних величин указанных показателей.

В группе больных, получивших тактивин, выявились минимальные изменения: незначительное увеличение величины Тх/Тс и повышение ИЦА ЕКК, остальные показатели существенно не изменились. У тех больных, которые получили инъекции препаратов α -ИФН, отмечалось некоторое повышение процента НСТ+Н, увеличение процента ЕКК ($p < 0,1$), заметное увеличение ИЦА ЕКК ($p < 0,05$) и уровня α -ИФН ($p < 0,1$), а также увеличение величины Тх/Тс. У больных, которым вводили циклоферон, выявилось незначительное увеличение процента НСТ+Н и соотношения Тх/Тс и статистически устойчивое повышение процента ЕКК, ИЦА и уровня α -ИФН.

Следует также отметить, что зарегистрированные после проведения иммунотропной терапии признаки стимуляции НИР у впервые обратившихся к врачу больных носили более выраженный характер, чем у больных, имевших гинекологический анамнез.

ЛИТЕРАТУРА

- Кадырова А.А. Средства для лекарственной стимуляции неспецифической иммунологической резистентности и возможности их клинического использования. - Здоровье, 2005, N.4, с.50-53; 2. Кадырова А.А., Кабулов Г.Г., Мамедов М.К. и др. Показатели неспецифической иммунологической резистентности у группы здоровых жителей г.Баку. - Экоэнергетика, 2004, N.1, с.24-27; 3. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. М.: Ольга, 2000, 574 с.; 4. Мамедов М.К., Гиясбеги С.Р., Кадырова А.А., Гамидова Н.А., Гулиева А.А. Комплекс лабораторных методов оценки состояния неспецифической иммунологической резистентности для использования в профилактических наблюдениях и клинико-экспериментальных исследованиях. Методические рекомендации. Баку, 2005, 17 с.; 5. 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

Parameters of the non-specific immunology resistance at urogenitals mycoplasmosis patients and its changing after etiopathogenetic therapy
A.Guliyeva, A.Maherramova, A.Kadyrova

The authors carried out laboratory investigation for determination condition of non-specific resistance at patients with urogenitis mycoplasmosis and demonstrated that detected immunologic disorders can be corrected with the help of different immunotropic drugs application.

Поступила 19.10.2006

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

К ПЯТИДЕСЯТИЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ КЕЙЛОНОВ

Роль кейлонной концепции в развитии взглядов на механизмы регуляции клеточного деления

Пятьдесят лет назад, в 1956 г. Г.Сетрен доказал существование и описал важнейшие свойства особых белков, обладающих тканеспецифической способностью кратковременно подавлять деление клеток, которые в 1960 г. У.Булмоу назвал "халонами" (от греч. chalon - ослабители) или в английской транскрипции - "кейлонами".

Намереваясь привести лишь самую общую оценку значения этого открытия, мы, в первую очередь, должны отметить, что по времени оно пришлось на период наиболее бурного развития цитологии, когда уже была завершена идентификация основных субмикроскопических компонентов клетки - эндоплазматической сети, рибосом и лизосом.

Между тем, механизмы регуляции процессов деления клеток и их дифференцировки, равно как и механизмы, контролирующие течение таких важных репаративных процессов как регенерация (замещение поврежденных клеток новыми) и фиброплазия (замещение поврежденных клеток соединительной тканью), все еще оставались практически неизвестными, хотя к этому времени уже не оставалось сомнений в том, что именно познание этих механизмов может дать ключ к раскрытию природы не только целого ряда других болезней и патологических состояний, но и, главное, опухолевого роста.

Важная роль повреждения и/или дисфункции клеток впервые, как известно, была четко указана Р.Вирховым в сформулированной им еще в 1855 г. концепции "целлюлярной патологии", проистекающей из тезиса *Omnis cellula e cellula ejusdem generis* (каждая клетка происходит только из клетки) и рассматривающей клетку как "осязаемый субстрат патологии и краеугольный камень научной медицины".

Однако, на протяжении последующего столетия истинные причины побуждающие клетку к делению или предотвращающие ее вступление в митоз, а также механизмы формирования и развития тканей оставались неизвестными, хотя вопросы об их природе неоднократно трактовались в нескольких различных концепциях. Так, в разное время были выдвинуты гипотезы о суще-

ствовании гипотетических гуморальных регуляторов пролиферации - "трефонов" (стимуляторов пролиферации), "некрогомонов" (ингибиторов пролиферации) и др.

Еще в 1936 г. Дж.Мэрфи высказал мнение о том, что между стимуляторами и ингибиторами пролиферации существует некое равновесие и "поведение" клеток, в конечном итоге, зависит от баланса между ними, а нарушение этого баланса инициирует опухолевый рост.

В 1957 г. Р.Вейс и Дж.Кавано, еще не зная о кейлонах, выдвинули идею о том, что регуляция размножения клеток осуществляется гуморальным путем на уровне клеточной популяции и на основе принципа отрицательной обратной связи, которая позволяет этой популяции, как таковой, сохранять постоянство своего состава путем взаимного уравнивания процессов пролиферации и дифференцировки.

Отметим, что в тот период достаточную популярность приобрело представление о том, что основными стимуляторами пролиферации являются некоторые гормоны и, прежде всего, обладающие анаболической активностью - соматотропин, тиреотропин, инсулин и др. Однако, субстанции, тормозящие пролиферацию, оставались неизвестными вплоть до идентификации кейлонов.

После открытия кейлонов как вещества, продуцируемого только зрелыми клетками, и установления наличия у них способности останавливать пролиферацию незрелых клеток после завершения физиологической репаративной регенерации, идея Вейса и Кавано получила развитие в концепциях У.Булмоу и Э.Лоуренса (1960), О.Иверсена (1960), а позднее в разработанных В.Бондом (1965) и У.Булмоу и Т.Рютемье (1965) вариантах теории о кейлонной регуляции пролиферации, в которых кейлонам отводилась роль реализатора отрицательной обратной связи между делящимися и покоящимися клетками.

Наконец, в 1968 г. Т.Рютемье и А.Кивинени идентифицировали антагонисты кейлонов и называли их "антикейлонами". Позднее, именно при изучении природы последних уже в 70-е гг. выяснилось, что они оказались смесью нескольких

различных регуляторных белков. После идентификации многие из этих белков уже в 80-е гг. были объединены под общим названием клеточных "факторов роста" (ФР). В этот же период было установлено, что ФР по природе относятся к так называемым цитокинам - группе белков, обеспечивающих коммуникацию клеток в самом широком смысле.

Итак, к началу 70-х гг. прошлого века в общих чертах уже сложилось представление о механизмах регуляции клеточной пролиферации. На этой основе стали успешно развиваться концепции о роли нарушений этих механизмов в патогенезе воспаления, репарации и даже опухолевого роста. К примеру отметим, что именно в тот период были выдвинуты несколько концепций о злокачественных опухолях как особой форме "пролиферации низкодифференцированных клеток, происходящей в результате нарушения тканевого гомеостаза в условиях дисбаланса между кейлонами и антикейлонами".

Между тем, оставался неясным целый ряд вопросов и, в том числе: 1) как и какими клетками вырабатываются кейлоны и ФР? 2) каким образом кейлоны и ФР адекватно воспринимаются клетками? и 3) посредством каких именно механизмов воздействие этих веществ приводит к стимуляции клеточного деления или к его торможению?

Ответы на эти вопросы были получены позднее. Так, уже к концу 70-х гг. сформировалось представление о важной роли паракринной регуляции клеточного деления, в основе которой лежит процесс выработки ФР и кейлонов одними клетками и воздействие этих веществ на другие клетки.

К этому же времени были открыты и детально изучены мембранные рецепторы ряда ФР, по структуре и функциям оказавшиеся весьма сходными с рецепторами пептидных гормонов. Выяснилось, что только наличие на поверхности клеточных мембран таких, весьма избирательных по чувствительности к разным веществам, рецепторов обеспечивает этим клеткам способность селективно реагировать на воздействие не только ФР и гормонов, но и кейлонов. Более того, было установлено, что количество этих рецепторов на клеточной мембране увеличивается по мере созревания клеток, т.е. в процессе их дифференцировки.

Получению ответа на третий из упомянутых выше вопросов в немалой степени способствовали, в основном, два разных открытия, которые были сделаны в одно и то же время - в 1953 г. Первым из них стала расшифровка пространственной структуры ДНК (ее роль в качестве основного химического носителя наследственной информации была доказана еще в 1944 г.). Вторым стало установление строгой цикличности процесса клеточного деления, поз-

волившее сформировать представление о "клеточном цикле".

Последнее открытие было осуществлено А.Ховардом и С.Пелком, которые, используя метод радиоавтографии, продемонстрировали, что в клетке, образовавшейся в результате предшествовавшего митоза и сохраняющей потенцию к пролиферации, на протяжении периода интерфазы (промежуток между двумя митотическими делениями) происходят строго определенные и последовательно сменяющие друг друга метаболические процессы. Проанализировав этот процесс в целом, исследователи выделили три периода интерфазы: постмитотический (или пресинтетический), синтетический и премитотический, обозначив их символами G1 (от англ. gap - пробел), S и G2.

Это позволило, характеризуя весь процесс жизнедеятельности клетки, разделить его на четыре стадии: три упомянутые стадии интерфазы и митоз (M). Циклически повторяющуюся последовательность явлений в клетке между концом предшествующего митоза и завершением последующего митоза эти исследователи называли "клеточным циклом" (или генеративным циклом клетки).

В последующем было установлено, что после завершения последней фазы клеточного цикла - митоза, судьба дочерних клеток может быть двоякой. В первом случае они продолжают делиться и вновь вступают в фазу G1, а во втором - они уже не делятся и выходят из клеточного цикла. Такие клетки называются "постмитотическими", а их состояние условно именуется "фазой пролиферативного покоя", которая обозначается символом Go.

Здесь же надо отметить, что клетки, находящиеся в фазе Go и являющиеся элементами "камбия" (пролиферативного пула) той или иной ткани, сохраняя свой пролиферативный потенциал, остаются в этой фазе и через некоторое время могут вновь вступить в клеточный цикл. Клетки же, являющиеся предшественниками специализированных клеток, окончательно выходят из фазы покоя Go и, подвергаясь соответствующей дифференцировке, превращаются в зрелые клетки, выполняющие определенные функции.

Объективное осмысление результатов изучения клеточного цикла наводило на мысль о том, что "поведение" клеток, по крайней мере, на протяжении того периода их онтогенеза, который связан с их делением, предопределялось наследственными особенностями этих клеток, т.е. это поведение клеток было генетически запрограммировано.

Эта идея получила косвенное подтверждение в наблюдении, осуществленном Леонардом Хейфликом, который в 1961 г. опубликовал данные о том, что большинство клеток лишены спо-

способности митотически делиться более 50 раз. Это свидетельствовало о том, что пролиферативный потенциал клеток имеет ограниченный характер и не превосходит указанное выше число, получившее в литературе условное название "барьера Хейфлика".

Вместе с тем, идея о жесткой генетической предопределенности жизнедеятельности клетки наиболее высочайшее подтверждение получила после того, как в 1973 г. А.Уайли и Д.Керр описали явление физиологического отмирания клеток и назвали его "апоптозом" (от греч. - опадание листьев). Несколько позднее были получены неопровержимые доказательства того, что апоптоз является прямым результатом "включения" содержащейся в клеточном геноме особой программы самоуничтожения клетки и ныне под апоптозом понимают именно генетически запрограммируемую гибель клетки, не связанную с каким-либо цитотоксическим воздействием на нее со стороны внешних факторов.

Следующий идеологический "скачок" в развитии представлений о природе механизмов регуляции клеточного деления был обусловлен большими успехами в изучении молекулярного канцерогенеза. В частности, в процессе изучения генов, детерминирующих процесс "превращения" нормальных клеток в опухолевые и названных онкогенами (первый из них был идентифицирован еще в 1970 г.), в геноме клеток млекопитающих и человека были обнаружены особые гены, являющиеся функциональными предшественниками онкогенов, получившие название "протоонкогенов". Вскоре было доказано, что протоонкогены являются обычными клеточными генами, а кодируемые ими белки активно участвуют в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировке и коммуникации с другими клетками.

Более того, было установлено, что помимо онкогенов, способных усиливать пролиферацию клеток, в геноме присутствуют и другие гены, экспрессия которых приводит к угнетению активности протонкогенов и, в итоге, к торможению пролиферации. Эти гены получили название "антионкогенов" или "генов-супрессоров".

И, наконец, еще начале 70-х гг. Л.Хартуэлл показал существование группы генов, регулирующих клеточный цикл - cdc-генов (cell division cycle). Эти гены оказались функционально сопряжены, с одной стороны, с протонкогенами, кодирующими синтез факторов роста и их рецепторов, а с другой стороны, с генами, принимающими участие в контроле апоптоза.

Все эти открытия в области исследования ключевых регуляторов клеточного деления способствовали не только раскрытию системы генетического надзора за клеточным делением, но и формированию представления о генети-

ческой программе онтогенеза клеток. Именно за эти работы Л.Хартуэлл, П.Нерс и Т.Хант в 2001 г. были удостоены Нобелевской премией по физиологии и медицине.

Таким образом, изучение молекулярных механизмов канцерогенеза значительно расширило представления и о общих механизмах регуляции клеточного деления и уже к началу 80-х гг. XX века позволило сформулировать уже близкую к современной концепцию о генетической детерминации этого процесса.

Между тем, к этому времени оставался вопрос о том, посредством каких механизмов сопряжены между собой система генетического контроля пролиферации и "внешняя" регуляция клеточного деления, осуществляемая посредством воздействия на клетку ФР, гормонов и кейлонов.

Раскрытию природы этих механизмов способствовало изучение процессов внутриклеточной передачи гуморальных импульсов (и, в том числе, митогенных, т.е. побуждающих клетку к вступлению в митоз). Исследования в этом направлении привели к открытию существующих в клетке системы ступенчато активируемых протеинкиназ, осуществляющих не только перенос поступающих к клетке извне митогенных сигналов от рецепторов к ядру клетки, но и обеспечивающих активизацию экспрессии тех протоонкогенов, которые непосредственно детерминируют начало клеточного деления. Кроме того, выяснилось, что продукты экспрессии одних протоонкогенов являются белками, входящими в состав рецепторов ФР и гормонов, а белки, кодируемые другими протоонкогенами, могут, обладая протеинкиназной, непосредственно участвовать в процессе внутриклеточной передачи митогенных импульсов и, тем самым, обеспечивать клетке адекватную "связь" с регулирующими системами организма, делая ее "чувствительной" к поступающим к ней внешним регуляторным сигналам.

Здесь же необходимо упомянуть о важной роли в осуществлении контроля пролиферации особенностей поверхностных мембранных структур клетки. Интерес к этим вопросам возник после того, как еще в 1952 г. вирусологи Р.Дульбекко и П.Фогт разработали удобный метод культивации вирусов *in vitro* в монослойной культуре клеток, фиксированной на поверхности стеклянного сосуда. В основе этого метода лежал феномен "контактного торможения движения" клеток - большинство клеток животных, будучи помещены на твердую ровную поверхность, начинают амебоидно перемещаться по ней до тех пор, пока не придут в контакт друг с другом, после чего их движение прекращается. Изучение этого явления вскоре привело к регистрации другого феномена - "контактного

торможения роста" клеток, при котором пришедшие в контакт клетки вскоре перестают делиться.

Дальнейшие исследования в этом направлении уже в 70-е гг XX в привели к открытию группы специализированных структур, расположенных на клеточной мембране и получивших обобщенное название "молекул клеточной адгезии" - cell-adhesion molecules (CAM). Оказалось, что входящие в состав CAM белки являются продуктами экспрессии генов, имеющих сходство с протоонкогенами и, помимо обширного спектра выполняемых ими регуляторно-коммуникативных функций, принимают самое непосредственное участие в процессе рецепции клеткой поступающих к ней извне митогенных сигналов.

Итак, открытие кейлонов и установление их важной роли в регуляции клеточного деления полвека назад положило начало развитию концепции о двухуровневой системе регуляции деления клеток. За этот период было выяснено, что за контроль данного процесса отвечают не только механизмы генетически-детерминированной "внутренней" регуляции митоза, но не менее важный по значению комплекс механизмов, обеспечивающих "внешнюю" регуляцию этого процесса со стороны организма.

На основе этой концепции прежняя теория о тканевом гомеостазе, долгое время оставшаяся эпигенетической, могла трактоваться в свете современных представлений о генетическом контроле всех процессов жизнедеятельности клеток. Используя новую редакцию этой теории, уже подкрепленной целым рядом экспериментальных доказательств, удалось не только дать объяснение целому ряду особенностей взаимоотношений тканей и организма, но и пролить свет на патогенез ряда болезней.

Не останавливаясь на деталях этой теории, лишь отметим, что она приписывает ткани, как таковой, сходство с функциональной системой, выражающееся в наличии у ткани способности, по принципу отрицательной обратной связи, регулировать свой клеточный состав.

При этом базисным догматом этой теории является наличие в ткани трех типов клеток, отличающихся по степени дифференцировки и пролиферативному потенциалу: стволовых недифференцированных клеток, обладающих высокой пролиферативной активностью, клоногенных "молодых" клеток, не завершивших дифференцировку, но сохранивших способность к делению, и "зрелых" высокодифференцированных клеток, утративших способность к пролиферации.

Согласно этой теории пролиферация, будучи результатом реализации упоминавшейся генетической "программы" онтогенеза клетки и поддается "внешней" регуляции со стороны организма. Последняя, как и регуляция деления клетки, осу-

ществляется гуморальным путем: пролиферация может стимулироваться или тормозиться внешними (адекватными и неадекватными) воздействиями (обычно теми же факторами, которые воздействуют на отдельные клетки).

Интенсивность пролиферации регулируется стимуляторами и ингибиторами, вырабатываемыми как вдали от реагирующих клеток, так и внутри них. Однако, важнейшими негативными регуляторами пролиферации являются кейлоны - особые белки, вырабатываемые, в основном, дифференцированными клетками и обладающие тканеспецифической способностью кратковременно подавлять деление клеток.

Кейлоны останавливают пролиферацию клеток после установления в ткани физиологически целесообразного баланса клеточных популяций и после завершения физиологической репаративной регенерации. Их действие связывают с подавлением ферментативной функции рецепторных белков, хотя не исключено их ингибирующее действие на гены, ответственные за позитивный контроль пролиферации. В известном смысле, кейлоны выступают как функциональные антагонисты ФР.

Основной механизм тканевой авторегуляции процесса пролиферации основан на принципе обратной связи и обусловлен выработкой кейлонов дифференцированными ("зрелыми") клетками. Очевидно, что увеличение доли дифференцированных клеток в конкретном участке ткани приводит к увеличению продукции кейлонов и, соответственно, тормозит деление "молодых" клеток. Напротив, при уменьшении доли таких клеток снижается и уровень кейлонов, что приводит к стимуляции пролиферации в данном участке ткани. Посредством этого механизма кейлоны выполняют функцию основного "контролера" пролиферации, тем самым участвуя в поддержании тканевого гомеостаза.

Завершая наш краткий очерк о гносеологическом значении открытия кейлонов и установлении их роли в регуляции клеточной пролиферации и поддержании структурного гомеостаза на клеточно-тканевом уровне, нельзя не подчеркнуть, что эта концепция уже послужила плодотворной основой для разработки современной, более совершенной теории, достаточно полно представляющей существо механизмов регуляции клеточного деления и раскрывающей основные причины нарушений их деятельности.

Вместе с тем следует полагать, что научный потенциал этой теории все еще не исчерпан, а ее дальнейшее развитие позволит еще глубже познать сущность процессов, лежащих в основе многих сторон жизнедеятельности клеток и функционирования сформированных ими тканей.

М.К.Мамегов

Национальный центр онкологии, г.Баку

К ТРИДЦАТИЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК

Система естественных киллерных клеток как звено неспецифической иммунологически обусловленной резистентности

Тридцать лет назад в научной литературе впервые появился термин "natural killer cells" - "естественные киллерные клетки", использованный для обозначения особой популяции лимфоцитов, которые, как выяснилось, играют исключительно важную роль в защите организма от вирусных инфекций и постоянно возникающих в нем опухолевых клеток. Идентификация этих клеток и всестороннее исследование спектра их функций послужили весомым доказательством реальности существования специализированной функционально обособленной системы, действующей посредством факторов иммунной системы, но не связанной с распознаванием каких-либо антигенов.

Эта система сегодня считается основой природной (врожденной) способности организма противостоять опухолевому росту и объединяется под названием "естественно противоопухолевой резистентности" (ЕПР) или "host anti-tumor resistance".

Способность организма противостоять росту злокачественных опухолей (ЗО) гипотетически признавалась еще в начале XX в. Во-первых, об этом косвенно свидетельствовали сложности экспериментальной пересадки ЗО животным. Во-вторых, были описаны случаи регрессии опухолей после воспалительных процессов и острых инфекций. И, в третьих, еще в 1905 г. Джордж Гейлорд привел сводку нескольких документированных случаев спонтанной регрессии ЗО у человека (кстати, к настоящему времени накоплено лишь более двухсот подобных наблюдений).

Сто лет назад в 1906 г. Пауль Эрлих высказал предположение о ключевой роли клеточных иммунных реакций в "защите" организма от ЗО и приписал ведущую роль в ее обеспечении лимфоцитам, протопоставляя их гуморальным факторам. Однако, на фоне впечатляющих успехов серологической диагностики инфекционных заболеваний и их вакцинопрофилактики и в условиях ограниченного методического арсенала экспериментальной онкологии, эта гипотеза так и оставалась не подтвержденной.

Лишь к концу 40-х гг XX в удалось доказать

существование иммунологических различий между нормальными тканями и опухолями того же гистогенеза первоначально у животных, а позже и у человека - опухолевые клетки действительно имели антигены, отсутствующие в нормальных клетках. Эти антигены назвали "опухолевыми антигенами". Поскольку на антигены опухоли организм отвечал развитием гуморальных иммунологических реакций, это привело к появлению такой категории как "противоопухолевый иммунитет" (ПОИ).

Иммунный ответ на опухолевые антигены многие годы считался единственной формой защитной реакции организма на опухоль. Это выразилось в том, что в 1960 г. австралийский иммунолог Фрэнк Макферлан Бернет заложил основы учения о центральной роли иммунитета в противоопухолевой защите организма, сегодня известного как концепция об "иммунологическом надзоре" (immune surveillance) за генетической гомогенностью клеточных популяций организма и элиминации антигенно-чужеродных клеток, появляющихся в организме или попадающих в него извне: опухолевые клетки "отторгаются" как чужеродные, подобно трансплантатам. По Бернету, иммунный ответ против опухоли, по сути, направлен на только опухолевые антигены и такой иммунитет должен рассматриваться как приобретенный.

Наконец, в 1961 г. К.Хейбел и Г.Сегрен серологически идентифицировали в мембране опухолевых клеток первый из антигенов, получивших позже название "опухолевых специфических трансплантационных антигенов". Эти антигены, отсутствующие на нормальных клетках того же гистогенеза, распознавались иммунной системой и вызывали индукцию соответствующих антител, принимающих участие в развитии иммунологических (антиген-зависимых) реакций, направленных на деструкцию клеток, содержащих эти антигены.

Использование этих антигенов и антител в опытах на животных с опухолями существенно расширило методические возможности экспериментальных исследований. Однако, наряду с данными, подтверждающими правоту концеп-

ции Бернета, в этих исследованиях был выявлен и ряд фактов, противоречащих этой концепции и ставящих под серьезное сомнение способность антител к опухолевым антигенам, а значит и ПОИ, реально препятствовать опухолевому росту.

В 1962 г. Лесли Олд описал "феномен проскальзывания" (sneaking through), заключающийся в том, что иногда, вопреки ожиданиям, меньшее количество вводимых животным опухолевых клеток "приживается" лучше, чем введение большего количества этих же клеток тому же виду животных.

В 1967 г. Джордж Клейн в Стокгольме впервые высказал предположение о том, что, помимо ПОИ, в обеспечении противоопухолевой защиты организма важную роль, по-видимому, играет и какой-то иной механизм, посредством которого осуществляется неспецифическое (вне зависимости от наличия в клетках опухолевых антигенов) в иммунологическом отношении распознавание и уничтожение опухолевых клеток.

Напомним, что когда в 1969 г. Айвен Ройт предложил разделять лимфоциты на два типа - В и Т, было уже известно, что в составе популяции Т-лимфоцитов имела особая субпопуляция клеток, названная "киллерными" Т-лимфоцитами. Было известно, что последние способны оказывать цитотоксическое действие на опухолевые клетки, причем только на те из них, на поверхности которых имелись антитела, связавшиеся с антигенами этих клеток. Тогда считалось, что этот механизм участия иммунных клеток в противоопухолевой защите организма является единственным.

Однако, в том же году Н.Калисс описал феномен "иммунологического усиления опухолевого роста" (tumor growth enhancing) - при введении животным с опухолью сыворотки, содержащей антитела к антигенам этой опухоли, отмечалось ускорение ее роста и распространения. В 1970 г. супруги Ингрид и Карл Хелмстрем объяснили это явление выработкой избыточного количества антител к опухолевым антигенам, которые называли "блокирующими антителами" из-за их способности, связываться и "покрывать" снаружи опухолевые клетки, делая их недоступными для распознавания их иммунными клетками.

В 1971 г. Джордж Прен доказал, что повторная перевивка животным одной и той же опухоли может не только тормозить опухолевый рост, но и, в некоторых случаях, оказывать на опухоль выражаемое стимулирующее воздействие. Это указывало на то, что "иммунизация" организма к опухоли не приводит к протективному эффекту.

Все эти наблюдения указывали на то, что антитела к опухолевым антигенам, сами по себе, не способны обеспечить организму реальную защиту от злокачественных опухолей. Более того, интенсивная выработка таких антител в ряде

ситуаций может приводить к противоположному эффекту.

В 1975 г. Ричард Херберман в США показал, что некоторые клетки крови при контакте с клетками самых разных ЗО, оказывая на них быстро развиваемое и выраженное цитотоксическое действие, приводят их к гибели. Поскольку этот феномен не был связан с опухолевыми антигенами и проявлялся в сроки, не свойственные для антиген-зависимых иммунологических реакций, он был назван "естественной (спонтанной) цитотоксичностью".

Изучая природу этого феномена, Р.Херберман уже в 1976 г. установил, что в его основе лежит функционирование особой разновидности лимфоцитов - "больших гранулосодержащих лимфоцитов", не имеющих на своей поверхности макромолекулярных структур, характерных как для Т-, так и для В-лимфоцитов, и потому относящихся к популяции 0-лимфоцитов. Эти лимфоидные клетки, по численности составляющие около 20% всех лимфоцитов периферической крови, были названы им "natural killer cell", т.е. "естественными киллерными клетками" (ЕКК).

Очень скоро было установлено, что ЕКК играют одну из важных ролей в реализации не только естественной цитотоксичности, но и ряда других иммунологических реакций, обеспечивающих, наряду со специфическим противоопухолевым механизмом, противоопухолевую защиту организма. Здесь же уместно вспомнить, что еще в 1969 г. И.Грессер в США выявил наличие противоопухолевой активности у интерферонов - особой группы белков, первый из которых был открыт А.Айзексом и Ж.Линденманном в 1957 г.

Вскоре после идентификации ЕКК было выяснено, что именно интерфероны являются основными "медиаторами", регулирующими активность этих клеток, а способность интерферонов повышать цитотоксическую активность ЕКК лежит в основе одного из основных механизмов противоопухолевой активности этих белков. Этот факт, позволивший пересмотреть первоначальный взгляд на интерфероны как белки, отвечающие только за противовирусную защиту организма, раскрыл еще один важный фактор, принимающий непосредственное участие в обеспечении ЕПР.

Итак, уже в начале 80-х гг прошлого века начало складываться четкое и весьма близкое к современному представление о том, что основным предназначением иммунной системы является обеспечение структурного гомеостаза (СГ) - постоянства генетической и фенотипической гомогенности клеточных популяций организма. А поскольку важнейшими потенциальными "нарушителями" СГ являются возбудители инфекционных заболеваний и ЗО, основной функцией

иммунной системы, в широком смысле, была признана защита организма от проникающих в него извне и генетически чужеродных (non-self) для него биологических инфекционных патогенов и возникающих в нем ЗО, основу которых составляют собственные клетки организма, изменившие свои первоначальные свойства.

Механизмы, обеспечивающие защиту организма от инфекций и ЗО, в основе которых лежит непосредственное функционирование иммунной системы, стали называться "иммунологической резистентностью". Было признано также, что как при инфекциях, так и при ЗО защитная роль иммунной системы реализуется посредством двух, последовательно и преемственно включающихся и неразрывно связанных между собой иммунологически опосредованных механизмов: антиген-независимого и антиген-зависимого.

Первый из них стал обозначаться как неспецифическая (естественная) иммунологическая резистентность (НИР), а второй - как собственно иммунитет (ИМ). Ниже мы приведем важнейшие особенности функционирования НИР, демонстрирующие ее важнейшие отличия от ИМ. Эти особенности могут быть сведены к следующим девяти положениям.

1. Защитные реакции НИР отличаются низкой специфичностью и не являются селективными. Они направлены против всех чужеродных биологических агентов, потенциально способных нарушить СГ организма, а их интенсивность не зависит от их природы и особенностей структурной организации этих биоагентов. Таковыми могут быть простейшие организмы (одноклеточные паразиты, бактерии, опухолевые клетки) или крупные самовоспроизводящиеся макромолекулы (вирусы и их нуклеиновые кислоты). Между тем, реакции ИМ отличаются более высоким уровнем специфичности и более "узкой" направленностью - они "адресованы" только к определенным антигенам клеток (микроорганизмов и ЗО) и вирусов.

2. Способность формировать защитные реакции НИР приобретена в ходе эволюционного процесса и является врожденным биологическим свойством организма позвоночных животных и человека, передающимся по наследству. В целом, способность формировать реакции ИМ также развилась в ходе эволюции, однако способность формировать такие реакции, специфически направленные против конкретных биопатогенов, по наследству не передается, а обретается в процессе онтогенеза и только после первичного непосредственного контакта организма с конкретным биопатогеном.

3. Развитие всех защитных рецептивно-эффекторных реакций НИР происходит вне зависимости от наличия или отсутствия на поверхности (или в составе) упомянутых биоагентов

каких-либо антигенов, в то время как развития реакций ИМ всегда ассоциируется с функционированием иммуноцитов, сенсibilизированных к конкретным антигенам. Соответственно, в реакциях НИР антитела не участвуют, тогда как все реакции ИМ протекают с только с обязательным участием антител.

4. В процессе развития защитных реакций НИР участвующие в них иммуноциты одновременно выполняют как сенсорно-рекогнитивную, так и эффекторную функции, в то время как иммуноциты, ответственные за антиген-зависимое распознавание, и эффекторные иммуноциты клетки, непосредственно формирующие антитело-опосредованные реакции ИМ, разобщены между собой как в пространстве, так и во времени.

5. Если основными "участниками" реакций НИР являются полиморфонуклеарные клетки (в основном, нейтрофилы), естественные киллерные клетки (ЕКК) и интерфероны, то важнейшими участниками реакций ИМ являются лимфоциты и антитела. При этом, макрофаги играют важную роль в формировании как тех, так и других реакций.

6. "Включение" защитных реакций НИР происходит вне зависимости от количества проникших в организм потенциальных "нарушителей" СГ, тогда как для "включения" достаточно интенсивных по защитному эффекту реакций ИМ необходимо присутствие в организме какого-то минимального (порогового) количества конкретного антигена.

7. "Включение" защитных реакций НИР происходит немедленно, сразу после первого контакта соответствующей клетки с биопатогеном - благодаря этому факторы НИР отличаются постоянной готовностью к немедленному развитию защитных реакций. Формирование же эффективных защитных реакций ИМ требует определенного временного интервала ("латентного периода"), необходимого для сенсibilизации организма к определенному антигену и выработки соответствующих антител и, в последующем, для инициации активности протективных факторов иммунной системы - поэтому защитные иммунологические реакции начинают развиваться лишь спустя несколько суток.

8. Для функционирования НИР не характерен феномен "памяти" и интенсивность развития защитных реакций НИР при повторных контактах с биопатогеном не отличается от таковой при первом контакте с ним. Напротив, основой реакций ИМ является феномен "иммунологической памяти": вторичный (и все последующие) иммунологические реакции, формируемые в ответ на один и тот же антиген (вторичный иммунный ответ), как правило, более интенсивны и более быстры по сравнению с теми же реакциями,

формируемыми при первичном контакте с этим же антигеном (первичный иммунный ответ).

9. Реакции НИР носят только защитный характер и более всего полезны для организма, в то время как реакции ИМ, будучи полезными, в определенных случаях могут приобретать вредный для организма характер (при аллергии и других иммунопатологических процессах).

Вместе с тем, отмеченные различия между НИР и ИМ не отражают существование какого-либо функционального антагонизма между ними - эти системы выделяются лишь условно.

Более того, функционирование НИР и иммунитета имеет преемственный характер и потому "включение" в систему защиты организма "чисто" иммунологических механизмов вовсе не означает утрату на этом этапе защитной роли НИР, которая продолжает вносить свою, "порой" весьма важную, лепту в оборону организма от патогенных инфекционных агентов и ЗО.

Несмотря на то, что НИР и ИМ обеспечиваются различными механизмами, они преследуют одну и ту же цель (обеспечение СГ) и имеют единую основу: их функционирование тесно связано между собой клеточными и гуморальными

факторами иммунной системы.

Именно в силу способности факторов НИР "распознавать" присутствие в организме даже единичных чужеродных объектов и немедленно "включать" защитные механизмы, организм не остается без защиты на протяжении того "латентного" периода, который необходим иммунной системе для формирования достаточно интенсивных защитных реакций ИМ.

Итак, открытие ЕКК, выяснение их основных функций и доказательство их тесной связи с системой интерферонов, в итоге, позволило не только логически завершить формирование общей и ныне общепризнанной концепции об иммунологически обусловленных механизмах защиты организма от инфекционных агентов и опухолевого роста, но и вплотную приблизиться к пониманию одного из важнейших принципов реализации защитных функций иммунной системы вообще.

Т.А.Семенов, Г.М.Мамегов
НИИ эпидемиологии и микробиологии
им.Н.Ф.Гамалея РАМН, г.Москва;
НИИ травматологии и ортопедии, г.Баку