

БИОМЕДИЦИНА

Ежеквартальный научный журнал

Издается:

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

**Журнал БИОМЕДИЦИНА
издается с 2003 года.**

Адрес редакции:

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

Номер государственной
регистрации: АВ 022260

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

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

Главный редактор:

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

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

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

Том 18 • №4 • 2020

ISSN 1815-3917

BIOMEDICINE

Quarterly Scientific Journal

Publishers:

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

**BIOMEDICINE Journal is
published since 2003.**

Editorial address:

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

State registration number:
AB 022260

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

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

Editor in Chief:

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

Editorial Board:

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

Editorial Council:

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

Vol.18•N°4•2020

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и проблемные статьи

- Мамедов М.К.*
Вирусный гепатит С: за полвека от гипотезы
до Нобелевской премии.....4

Оригинальные статьи

- Бабаев Г.Г., Абыев Г.А., Гулиев Н.М.*
Влияние водного стресса на физиологические и
биохимические свойства НАД-малик энзима в
листьях пшеницы.....11

- Фараджева С.А., Алекперова А.А.*
Гематологические изменения у больных
туберкулезом центральной нервной системы.....17

- Халилов Н.Х., Исмаилова Р.И., Дадашева А.Э.,
Мамедов М.К., Велиев Т.Г.*
Природные очаги чумы в Азербайджане и значение
постоянного мониторинга их эпизоотологической
активности.....22

История биомедицины

- Мамедов Г.М.*
К 75-летию со времени детального описания острой
лучевой болезни человека / Острая лучевая болезнь,
как типовой патологический процесс,
обусловленный свободными радикалами.....27

- Ханкишиев Ф.Р.*
К 50-ти летию визуализации вируса гепатита В /
Идентификация частиц вируса гепатита В, как
важный шаг к постижению природы этого вируса
и вызываемой им инфекции.....31

Хроника

- О присуждении Нобелевских премий в
2020 году.....35

CONTENTS

Reviews and problematic articles

- Mamedov M.K.*
Viral hepatitis C: from hypothesis to Nobel Prize
within half of century.....4

Original articles

- Babayev H.G., Abiyev H.A., Guliyev N.M.*
Effects of water stress on physiological and
biochemical properties of NAD-malic enzyme in
the leaves of wheat.....11

- Farajova S.A., Alekperova A.A.*
Hematologic changes in patients with central
nervous system tuberculosis.....17

- Khalilov N.Kh., Ismayilova R.I., Dadasheva A.E.,
Mamedov M.K., Veliyev T.G.*
Natural foci of plague in Azerbaijan and significance
of permanent control for its epizootical
activity.....22

History of biomedicine

- Mamedov G.M.*
To the 75th anniversary of the detailed description
of acute radiation sickness in humans / Acute radiation
sickness as a typical pathological process is due
to free radicals.....27

- Khankishiyev F.R.*
To the 50th anniversary of hepatitis B virus visualisation /
Identification of hepatitis B viral particles as a important
step in comprehending of nature of this virus and
its infection.....31

Chronicle

- On Awarding Nobel Prizes in 2020.....35

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11817

Вирусный гепатит С: за полвека от гипотезы до Нобелевской премии

М.К.Мамедов

Национальный центр онкологии, г.Баку, Азербайджан

Резюме: Обзор составлен в связи с 50-ти летием развития концепции о вирусном гепатите С и присуждением Нобелевской премии за изучение этого вируса и вызываемой им инфекции. Статья содержит основные сведения обо всех трех ученых и их личном научном вкладе в решение проблемы диагностики и лечения гепатита С.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, история изучения вируса гепатита С.

Для цитирования: Мамедов М.К. Вирусный гепатит С: за полвека от гипотезы до Нобелевской премии. Биомедицина (Баку). 2020;18(4):4-10. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11817

Поступила в редакцию: 16.10.2020. Принята в печать: 27.11.2020.

Viral hepatitis C: from hypothesis to Nobel Prize within of century

Mamedov M.K.

National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

Abstract: The review is composed in connection of 50 years anniversary of viral hepatitis C virus conception and award of Nobel Prize for investigation of the virus and the infection it causes. The article contained main information about all three scientists and their personal contribution in solving the problem of diagnostics and treatment of viral hepatitis C.

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

For citation: Mamedov M.K. Viral hepatitis C: from hypothesis to Nobel Prize within half of century. Biomedicine (Baku). 2020;18(4):4-10. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11817

Received: 16.10.2020. Accepted: 27.11.2020..

Для корреспонденции:

М.К.Мамедов

Профессор, доктор медицинских наук, заместитель Генерального директора, Национальный центр онкологии, г.Баку, Азербайджан. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9777-1914>

E-mail: m.mamedov@inbox.ru

Corresponding author:

Mamedov M.K.

Professor, Doctor of Medical Sciences, Deputy General Director, National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

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

E-mail: m.mamedov@inbox.ru

Комитет по нобелевским премиям решил Нобелевскую премию по физиологии и медицине за 2020 г присудить ученым, которые открыли и изучили вирус гепатита С и в итоге обеспечили разработку методов диагностики гепатита С и создание высокоэффективных лекарственных препаратов для лечения этого заболевания. Ими стали Х.Альтер (H.Alter), М.Хаутон (M.Houghton) и Ч.Райс (C.Rise).

Международная медицинская общественность восприняла это решение с удовлетворением, поскольку повсеместно распространенный вирусный гепатит С, вплоть до недавнего времени ежегодно уносил жизни порядка 500 тыс человек и еще в 2015 г считался одной из наиболее серьезных проблем современной мировой медицины [1].

Интересно, что сама гипотеза о существовании помимо гепатита В (ГВ) второго пост-трансфузионного гепатита (ПТГ) - заболевания, которое позднее стали называть "вирусным гепатитом С" (ГС), была впервые озвучена в 1971 г, т.е. практически за 50 лет до момента присуждения Нобелевской премии за его изучение [2].

Кратко характеризуя суть научных исследований, проведенных этими исследователями, начнем с того, что первые реальные доказательства обоснованности упоминавшейся выше гипотезы о существовании еще одного (кроме ГВ) типа ПТГ, были получены уже в 1974-1975 гг, а в 1977 г это заболевание уже фигурировало в предложенной ВОЗ классификации вирусных гепатитов под названием "гепатит ни А, ни В" (ГНАНВ) [3].

Теперь попытаемся оценить вклад, внесенный каждым из названных выше ученых, в решение проблемы, отмеченной в формулировке присуждения этой премии.

ХАРВИ АЛЬТЕР (Олтер) родился в 1935 г в Нью-Йорке и был известен в научных кругах тем, что с 1962 г работал в г.Бетезде в клиническом центре, находящемся в составе Национальных институтов здоровья (НИЗ) США вместе с Б.Бламбергом и участвовал в открытии и изучении "австралийского антигена", ныне известного как поверхностный антиген вируса ГВ (ВГВ). Этот факт нашел отражение в первой статье о ВГВ [4]. Но в 1964 г он оставил группу Бламберга, покинувшего НИЗ, и в итоге, в 1976 г Нобелевская премия за открытие ВГВ была присуждена только Бламбергу.

С начала 70-х гг, он возглавив отдел гематологии НИЗ, занялся проблемой ПТГ и уже в 1972 г сообщил о том, что таким гепатитом болеет часть реципиентов крови, которым перелита кровь, свободная от ВГВ [5].

Проанализировав данные банка крови о донорах, кровь которых вызвала ПТГ, к 1975 г он пришел к выводу о том, что абсолютное большинство случаев такого ПТГ, скорее всего, обусловлено неизвестным вирусом, поскольку они не были связаны с ВГВ или какими-либо другими известными вирусами [6].

И хотя к этому моменту к аналогичному выводу пришли и другие ученые, такой вывод оставался гипотетичным, поскольку идентифицировать вирус такого ПТГ, который классифицировался как ГНАНВ (ПТГНАНВ), не удавалось [7].

С 1977 г Альтер руководил группой ученых из НИЗ, работавших над созданием модели этой инфекции на обезьянах. В 1978 г им удалось, введя шимпанзе сыворотку крови больных ПТ-ГНАНВ, вызвать у них гепатитоподобное заболевание. Иными словами, они сумели воспроизвести у обезьян экспериментальную модель инфекции, лежащей в основе ПТ-ГНАНВ [8]. Заметим, что аналогичный результат получила и группа американских ученых, руководимая Э.Тейбором и финансируемых санитарным отделом Комиссии по продуктам питания и лекарствам США (FDA) [7].

Ныне считается, что именно появление экспериментальной модели ПТ-ГНАНВ на шимпанзе создало объективные предпосылки для его этиологической "расшифровки". Так, рационально используя эту модель, Стефен Фейнстон из отдела инфекций НИЗ и Дэниэл Брэдли из Центра по контролю за заболеваниями (CDC) в Атланте, вместе с сотрудниками в ходе многочисленных тщательно выполненных пассажей вируса на обезьянах, сумели установить некоторые его свойства: размеры, тип нуклеиновой кислоты и наличие суперкапсида [9].

Так, в 1983 г С.Фейнстон и соавторы, исследуя материалы от шимпанзе, инфицированных материалами больного ПТ-ГНАНВ, обнаружили в организме животных вирусные частицы диаметром 50-100 нм, которые инактивировались хлорамином. В 1985 г Д.Брэдли и соавторы показали, что вирус ПТ-ГНАНВ скорее всего представляет собой небольшой, содержащий одноцепочечную РНК, вирус размерами 60-80 нм, обладающий липопротеидной оболочкой. Они же предположили, что судя по основным свойствам, этот вирус таксономически мог относиться либо к тогавирусам, либо к флавивирусам [10].

Вместе с тем, выявленные у больных животных и людей частицы вируса прямо связать с ПТ-ГНАНВ не удавалось, поскольку отсутствовали препараты, содержащие антитела, стабильно иммунологически регистрировавшие с сывороткой боль-

Группа ученых, впервые идентифицировавших ВГС



Майкл Хаутон
(Michael Houghton)



Кви-Лим Чу
(Qui-Lim Choo)



Джордж Куо
(George Kuo)



Даниел Брэдли
(Daniel Bradley)

ных людей и, при этом, не реагирующие с компонентами сыворотки крови здоровых доноров [11]. Это препятствовало точной идентификации возбудителя ПТ-ГНАНВ.

Тем не менее, результаты проведенных до 1988 г исследований и, в первую очередь, с непосредственным участием Х.Альтера, стали той основой, на которой в итоге удалось решить задачу по установлению этиологии ПТ-ГНАНВ. Именно это обстоятельство предопределило включение Альтера в число лауреатов Нобелевской премии.

Касаясь заслуг Альтера в изучении ГС, надо иметь в виду и то, что они признавались и ранее. В частности, еще в 1992 г получил Мемориальную премию К.Ландштейнера, в 2000 г был удостоен весьма престижной в США премии Ласкера, а в 2013 г - самой авторитетной в Канаде Международной премии Гайрднера (тогда этой же премией был удостоен и Д.Брэдли). Сегодня Альтер член Национальной Академии наук США и глава отдела инфекций НИЗ в г.Бетезде.

МАЙКЛ ХАУТОН родился в 1949 г в Лондоне и в 1977 г в Королевском колледже Лондона стал доктором философии по биохимии. Вскоре он переехал в США и сотрудничал с фармацевтическими компаниями - с 1982 г он работал в компании "Кайрон" (Chiron Corp.) в г.Эммервиле в Калифорнии, занимавшейся генно-инженерными разработками (с 2006 г она стала дивизионом фирмы Novartis).

В 1986 г по инициативе Д.Брэдли, представлявшего CDC, началась работа по выделению генома вируса ПТ-ГНАНВ, переданного им Брэдли и содержащегося в материалах, полученных им у инфицированных шимпанзе. Хаутон возглавил научную группу, в которую вошли американские ученые Кви-лим Чу (из Сингапура) и Джордж Куо (родом из Тайваня) и сам Брэдли.

Эти ученые на основе принципиально нового

диагностического подхода и с помощью необычно трудоемкого комплекса молекулярно-генетических методов (выделении вирусной РНК из крови зараженных шимпанзе и последующее ее клонировании и трансляции в бактериях) и серологических исследований впервые в вирусологии смогли практически вслепую идентифицировать вирусную РНК, оказавшуюся геномом возбудителя этого заболевания. Приняв во внимание еще в 1974 г рекомендованное А.Принсом название, ученые обозначили это заболевание термином "гепатитом С" [12].

Практическая ценность результатов исследований Хаутона и его коллег выходит далеко за пределы их академической значимости и не ограничивается молекулярно-генетической и серологической идентификацией вируса, являющегося возбудителем ГС.

На основе этих результатов практически сразу были разработаны надежные и, главное, широко доступные тесты на ВГС-инфекцию, включающие не только радиоиммунологический, но и иммуноферментный методы для выявления антител к ВГС [13]. Вскоре была разработана полимеразная цепная реакция для обнаружения вирусной РНК [14].

Внедрение последних в практику уже к 1990 г обеспечило возможность не только своевременной диагностики ГС, но и организации вирусологического контроля всей переливаемой донорской крови: благодаря этому частота развития ГС у реципиентов крови снизилась до уровня, в среднем, "1 заражение на 10 млн трансфузий". Иначе говоря, применение этих методов предотвратило миллионы случаев заражения и, в итоге, спасло сотни тысяч человеческих жизней [15].

Кроме того, на основе этих методов стало возможным начать всестороннее исследование свойств ВГС, а также осуществить изучение вызываемой им инфекции.

Это позволило оценить масштабы распространения инфекции в мире. Уже в начале 90-х гг неожиданно для многих выяснилось, что она имеет глобальное распространение и протекает преимущественно субклинически с высокой частотой хронизации. Выяснилось и то, что хроническая ВГС-инфекция, наряду с ГВ, является одной из основных причин развития цирроза печени и ежегодной смерти сотен тысяч больных. И, наконец, с помощью этих методов была установлена причастность инфекции к некоторым аутоиммунным и онкологическим заболеваниям [16].

Завершив основную часть этой работы, Хаутон воспользовался одним из приглашений на работу и в 1988 г покинул фирму Кайрон. Он работал в университетах Канады, а последние годы руководит отделом вирусологии в университете Альберта в г.Эдмонтоне (Канада) и занимается разработкой вакцины против ГС.

В разное время он был удостоен целого ряда наград: в 1992 г - Мемориальной премии Карла Ландштейнера (вместе с Альтером); в 1993 г - премии Роберта Коха, в 2000 г - премии Ласкера. В 2013 г в Канаде он, вместе с Альтером и Бредли, был удостоен Международной Премии Гайрднера (но он не принял премию из-за отсутствия в номинации его коллег - К.Чу и Дж.Куо - непосредственно участвовавших в работе по идентификации ВГС).

ЧАРЛЬЗ РАЙС родился в 1952 г в г.Сокраменто (США) и в 1971 г завершил специализацию по зоологии. В дальнейшем был докторантом в Калифорнийском технологическом институте и изучал биологию некоторых РНК-содержащих вирусов; здесь он в 1981 г получил степень доктора по биохимии.

С 1986 г по 2001 г работал в Вашингтонском университете Сент-Луиса и в 1990 г по заказу FDA США начал работу по клонированию генома ВГС, который был идентифицирован в 1989 г. С 2001 г эти исследования были продолжены в Институте Рокфеллера в Нью-Йорке.

Даже очень кратко характеризуя главные успехи, достигнутые в исследованиях Райса и его коллег, следует отметить следующее.

Дело в том, что еще группа Хаутона установила, что полученная ею вирусная РНК не обладает способностью реплицироваться в культивируемых *in vitro* клетках. Начав свои исследования, Райс и его коллеги установили, что это обусловлено отсутствием в молекуле РНК определенного участка, расположенного у ее 3'-конца.

В 1996 г они разработали метод получения молекулы РНК, которая содержала этот участок и по-

тому была способной устойчиво и с высокой интенсивностью репродуцироваться в поддерживаемой *in vitro* культуре клеток человека и вызывать инфекцию у шимпанзе. Надо признать, что аналогичные результаты в 2000 г получил и работавший в Германии Р.Бартеншлегер.

Иначе говоря, ученым удалось воспроизвести эффективную репликацию РНК ВГС в лаборатории и по сути создать в лаборатории полноценно функционирующий вирус, способный размножаться в культуре клеток и при введении шимпанзе вызывать у них гепатит [17].

К этому надо добавить и то, что ВГС-инфекцию изначально воспроизводили лишь у шимпанзе, использование которых затруднялось из-за высокой стоимости этих приматов и жестких этических ограничений. Поэтому весьма ценной стала разработка группой Райса метода воспроизведения репродукции ВГС в модельной клеточной линии гепатомы человека.

Вместе с тем, эти ученые сумели воспроизвести инфекцию и у химерных (гуманизированных) мышей, печень которых "сформирована" из гепатоцитов человека. Такие животные были созданы путем "пересадки" человеческих гепатоцитов эмбрионам генномодифицированных мышей, у которых "отключены" гены, необходимые для нормального развития собственных клеток печени и с врожденным иммунодефицитом, предотвращающим развитие реакции отторжения человеческих клеток. В итоге, в процессе развития печень этих животных формируется из человеческих гепатоцитов, восприимчивых к человеческому вирусу [18].

Итак, важнейшим итогом исследований Райса и его коллег стало, во-первых, получение функционально полноценной вирусной РНК, способной устойчиво репродуцироваться как *in vivo*, так и *in vitro* и, во-вторых, разработка способов моделирования инфекции не только в стабильных линиях гепатоцитов, но и в организме химерных мышей.

Все это, упростило и удешевило работы по изучению процесса репродукции ВГС в контролируемых условиях - стало возможным многократно воспроизводить модель этого процесса в лаборатории. Соответственно, используя такую модель можно было детально исследовать на молекулярном уровне не только все этапы репликации генома ВГС, но и процессов формирования в клетке новых вирионов. Более того, появилась доступная возможность определения характера влияния на этот процесс различных химических и биологических агентов, а также оценки выраженности потенциального токсического действия этих

агентов как на гепатоциты *in vitro*, так и на организм мышей.

Так, в лаборатории был исследован ряд веществ, которые оказались способными избирательно снижать активность "ключевых" ферментов ВГС, участвующих в процессе его репродукции и, таким образом, подавлять развитие инфекции. Их стали рассматривать как потенциальные противовирусные препараты из группы "ингибиторов вирусных ферментов" или "препаратов прямого протитовирусного действия". Принцип применения таких препаратов получил название "таргетной терапии" больных хроническим ГС [19].

Первые из таких препаратов были обнаружены в лаборатории Райса - они вышли на стадию клинических испытаний еще в 2003 г, а в 2011 г были включены в протоколы лечения больных ГС. Уже в 2013 г была разработана программа использования таких препаратов, позволявшая излечить до 95% пациентов. Поэтому важнейшими достижениями Райса были признаны разработка модельных систем для изучения репродукции ВГС и их использование с целью разработки эффективного метода лечения хронического ГС.

Значимость научных заслуг Райса была отмечена престижными премиями: в 2007 г он был удостоен премии М.Бейеринка по вирусологии, в 2015 г - премии Р.Коха, а в 2016 г - премии Ласкера (ее же удостоились Ральф Бартеншлагер и Майкл София) [20].

Он был избран членом Национальной академии наук США. С 2001 г он переехал в Нью-Йорк и работает в университете Рокфеллера.

В заключение следует подчеркнуть, что присуждение Нобелевской премии могло бы формально восприниматься, как косвенное указание на то, что проблема ГС уже полностью исчерпана. Однако, в действительности присуждение этой премии ознаменовало лишь то, что за истекшие годы наука действительно смогла не только

обстоятельно исследовать ВГС и вызываемую им инфекцию, но и наметить реальные пути к общему снижению социальной значимости ГС и его осложнений и отдаленных последствий.

Итак, присуждение Нобелевской премии названным выше ученым лишь ознаменовало большие успехи, достигнутые в области изучения ВГС и борьбы с вызываемым им заболеванием. При этом, нельзя упускать из виду то, что проблема ГС пока не снята с повестки дня, как минимум, в силу двух обстоятельств.

Во-первых, за последнее десятилетие появились препараты для таргетной терапии больных ГС, которые обладают очень высокой терапевтической активностью. Однако, они все еще отличаются высокой стоимостью, что существенно ограничивает их доступность для населения многих экономически неблагополучных стран с наиболее широким распространением инфекции, вызванной ВГС.

Во-вторых, несмотря на широкомасштабные поиски, проводимые более 30 лет, до сих пор так и не удалось решить проблему с созданием действенной вакцины против ГС и вопрос о возможности профилактики ГС для защиты людей и, в первую очередь, относящихся к группам высокого риска заражения. Очевидно, что полный контроль за этой инфекцией можно будет обеспечить только после появления такой вакцины. На актуальность этого вопроса указывает и то, что все трое ученых, удостоенных Нобелевской премии и сегодня продолжают исследования, направленные на создание такой вакцины.

Итак, ныне сложилась ситуация, похожая на ситуацию с ГВ в 1976 г - сегодня, спустя даже 45 лет после присуждения Нобелевской премии Бламбергу за открытие ВГВ, борьба с ГВ не утратила своей актуальности. Поэтому неудивительно, что ГС по-прежнему остается в числе наиболее приоритетных проблем мирового здравоохранения и привлекает к себе все новых исследователей.

Литература

1. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Кадырова А.А. Важнейшие достижения и перспективные пути дальнейшего развития современной инфекционной гепатологии. Современные достижения азерб. медицины. 2016;2:3-11. Режим доступа: http://maamjournal.az/download/dost_n2_2016.pdf
2. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Основные направления и этапы изучения вируса гепатита С и вызываемой им инфекции и важнейшие достижения в борьбе с вирусным гепатитом С. Биомедицина (Баку). 2019;3:4-17. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10017
3. Успехи в изучении вирусного гепатита. Серия технических докладов ВОЗ N.602. Женева, 1978, 68 с. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41223/WHO_TRS_602_rus.pdf?sequence=2&isAllowed=y
4. Blumberg B., Alter H., Visnich S. A "new" antigen in leukemia sera. JAMA. 1965;191:541-6. DOI: 10.1001/jama.1965.03080070025007

5. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH, et al. Posttransfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors. *Ann Intern Med.* 1972;77(5):691-9. DOI: 10.7326/0003-4819-77-5-691.
6. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH. The emerging pattern of post-transfusion hepatitis. *Am J Med Sci.* 1975;270(2):329-34. DOI: 10.1097/00000441-197509000-00014.
7. Михайлов М.И., Мамедов М.К. К 20-ти летию идентификации вируса гепатита С. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2010;5:120-124.
8. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Popper H. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *Lancet.* 1978;1(8062):459-63. DOI: 10.1016/s0140-6736(78)90131-9..
9. Мамедов М.К., Мамедова С.М. Идентификация вируса гепатита С - только среднее звено в цепи открытий. *Биомедицина (Баку).* 2004;1:36-41. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/identifikatsiya-virusa-gepatita-s-tolko-srednee-zveno-v-tsepi-otkrytiy>
10. Bradley DW, McCaustland KA, Cook EH, et al. Posttransfusion non-A, non-B hepatitis in chimpanzees. Physicochemical evidence that the tubule-forming agent is a small, enveloped virus. *Gastroenterology.* 1985;88(3):773-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(85\)90150-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90150-7)
11. Alter MJ, Sampliner RE. Hepatitis C: and miles to go before we sleep. *N Engl J Med.* 1989;321(22):1538-40. DOI: 10.1056/NEJM198911303212208.
12. Choo QL, Weiner AJ, Overby LR, Kuo G, Houghton M, Bradley DW. Hepatitis C virus: the major causative agent of viral non-A, non-B hepatitis. *Br Med Bull.* 1990;46(2):423-41. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072408.
13. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science.* 1989;244(4902):362-4. DOI: 10.1126/science.2496467.
14. Weiner AJ, Kuo G, Bradley DW, et al. Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. *Lancet.* 1990;335(8680):1-3. DOI: 10.1016/0140-6736(90)90134-q.
15. Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1:82-8. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01925.x.
16. Мамедов М.К., Михайлов М.И. К истории открытия и изучения вируса гепатита С. (Москва). 2010;2:5-8.
17. Kolykhalov AA, Feinstone SM, Rice CM. Identification of a highly conserved sequence element at the 3' terminus of hepatitis C virus genome RNA. *J Virol.* 1996;70(6):3363-71. DOI: 10.1128/JVI.70.6.3363-3371.1996.
18. Blight KJ, Kolykhalov AA, Rice CM. Efficient initiation of HCV RNA replication in cell culture. *Science.* 2000;290(5498):1972-4. DOI: 10.1126/science.290.5498.1972.
19. Мамедов М.К. Таргетная терапия вирусного гепатита С: вчера, сегодня и завтра. *Биомедицина (Баку).* 2015;1:3-8. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/targetnaya-terapiya-virusnogo-gepatita-s-vchera-segodnya-i-zavtra>
20. Мамедов М.К. Престижная премия за достижения в изучении вирусного гепатита С и успехи в борьбе с этим заболеванием. *Биомедицина (Баку).* 2016;4:98-103. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/prestizhnaya-premiya-za-dostizheniya-v-izuchenii-virusnogo-gepatita-s-i-uspehi-v-borbe-s-etim-zabol-evaniem>

References

1. Mamedov M.K., Dadasheva A.E., Kadyrova A.A. Most important achievements and perspective ways of further development of infectious hepatology. *Modern Achievem. Azerb. Med.* 2016;2:3-11. Available at: http://maamjournal.az/download/dost_n2_2016.pdf (in Russian).
2. Mamedov M.K., Mikhilov M.I. Main directions and stages of investigation of hepatitis C virus and its infection and most important achievements in the struggle with viral hepatitis C. *Biomedicine (Baku).* 2019;17(3):4-17. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10017 (in Russian).
3. Advances in viral hepatitis. WHO Technical Report Series. N.602. Geneva;1978:68 c. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41223/WHO_TRS_602.pdf?sequence=1&isAllowed=y
4. Blumberg B., Alter H., Visnich S. A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA.* 1965;191:541-6. DOI: 10.1001/jama.1965.03080070025007
5. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH, et al. Posttransfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors. *Ann Intern Med.* 1972;77(5):691-9. DOI: 10.7326/0003-4819-77-5-691.
6. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH. The emerging pattern of post-transfusion hepatitis. *Am J Med Sci.* 1975;270(2):329-34. DOI: 10.1097/00000441-197509000-00014.

7. Mikhailov M.I., Mamedov M.K. K 20-ti letiyu identifikatsii virusa gepatita C. Journal of microbiology epidemiology immunobiology. 2010;5:120-124. (in Russian).
8. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Popper H. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. Lancet. 1978;1(8062):459-63. DOI: 10.1016/s0140-6736(78)90131-9..
9. Mamedov M.K., Mamedova S.M. Identifikatsiya virusa gepatita C - tolko srednee zveno v tsepi otkrytiy. Biomedicine (Baku). 2004;1:36-41. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/identifikatsiya-virusa-gepatita-s-tolko-srednee-zveno-v-tsepi-otkrytiy> (in Russian).
10. Bradley DW, McCaustland KA, Cook EH, et al. Posttransfusion non-A, non-B hepatitis in chimpanzees. Physicochemical evidence that the tubule-forming agent is a small, enveloped virus. Gastroenterology. 1985;88(3):773-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(85\)90150-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90150-7)
11. Alter MJ, Sampliner RE. Hepatitis C: and miles to go before we sleep. N Engl J Med. 1989;321(22):1538-40. DOI: 10.1056/NEJM198911303212208.
12. Choo QL, Weiner AJ, Overby LR, Kuo G, Houghton M, Bradley DW. Hepatitis C virus: the major causative agent of viral non-A, non-B hepatitis. Br Med Bull. 1990;46(2):423-41. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072408.
13. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. Science. 1989;244(4902):362-4. DOI: 10.1126/science.2496467.
14. Weiner AJ, Kuo G, Bradley DW, et al. Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. Lancet. 1990;335(8680):1-3. DOI: 10.1016/0140-6736(90)90134-q.
15. Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. Liver Int. 2009;29 Suppl 1:82-8. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01925.x.
16. Mamedov M.K., Mikhailov M.I. K istorii otkrytiya i izucheniya virusa gepatita C. Mir virusnykh gepatitov (Moscow). 2010;2:5-8. (in Russian).
17. Kolykhalov AA, Feinstone SM, Rice CM. Identification of a highly conserved sequence element at the 3' terminus of hepatitis C virus genome RNA. J Virol. 1996;70(6):3363-71. DOI: 10.1128/JVI.70.6.3363-3371.1996.
18. Blight KJ, Kolykhalov AA, Rice CM. Efficient initiation of HCV RNA replication in cell culture. Science. 2000;290(5498):1972-4. DOI: 10.1126/science.290.5498.1972.
19. Mamedov M.K. Targeted therapy of hepatitis C: yesterday, today and tomorrow. Biomedicine (Baku). 2015;1:3-8. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/targetnaya-terapiya-virusnogo-gepatita-s-vchera-segodnya-i-zavtra> (in Russian).
20. Mamedov M.K. A prestigious award for achievements in the study of viral hepatitis C and progress in the fight against this disease. Biomedicine (Baku). 2016;4:98-103. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prestizhnaya-premiya-za-dostizheniya-v-izuchenii-virusnogo-gepatita-s-i-uspehi-v-borbe-s-etim-zabolevaniem> (in Russian).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11818

Влияние водного стресса на физиологические и биохимические свойства НАД-малик энзима в листьях пшеницы**Г.Г.Бабаев¹, Г.А.Абиев², Н.М. Гулиев¹**¹НАНА, Институт молекулярной биологии и биотехнологии, г.Баку, Азербайджан;²Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан

Резюме: В статье представлены данные исследования влияния водного стресса на субклеточную локализацию активности НАД-малик энзима (НАД-МЭ), изоферментный спектр и кинетические свойства катализируемой им реакции в листьях генотипов твердой пшеницы Баракатли-95 и Гарагылчыг-2. Было обнаружено, что 70% общей активности фермента сосредоточено в локализованных в митохондриях листьев 3 изоформах с молекулярной массой 66, 74 и 86 кДа, а 20-25% - в локализованных в цитозоле 3 изоформах с молекулярной массой 42, 66 и 74 кДа. Установлено, что в период цветения индивидуального развития генотипов под влиянием водного стресса во фракции хлоропластов образовалась новая изоформа фермента с молекулярной массой 90 кДа.

Ключевые слова: пшеница, засуха, активность НАД-МЭ, изоформа, адаптация.

Для цитирования: Бабаев Г.Г., Абиев Г.А., Гулиев Н.М. Влияние водного стресса на физиологические и биохимические свойства НАД-малик энзима в листьях пшеницы. Биомедицина (Баку). 2020;18(4):11-16. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11818

Поступила в редакцию: 19.10.2020. Принята в печать: 27.11.2020.

Effects of water stress on physiological and biochemical properties of NAD-malic enzyme in the leaves of wheat**Babayev H.G.¹, Abiyev H.A.², Guliyev N.M.¹**¹NASA Institute of Molecular Biology and Biotechnology, Baku, Azerbaijan;²Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract: In this article studied the effects of drought on the subcellular distribution of NAD-malic enzyme (NAD-ME), isoenzyme spectrum and kinetic properties of the reaction catalyzed by this enzyme have been studied comparatively in leaves of autumn genotypes of durum wheat Barakatli-95 and Garagylchyg-2. Most (70%) of the total NAD-ME activity was found to be localized in mitochondria of the wheat flag leaves, whereas 20-25% was observed in the cytosol. NAD-ME isoforms of 66, 74 and 86 kDa were detected in the mitochondrial and 42, 66 and 74 kDa isoforms in the cytosolic fraction. During the flowering phase of the plant, a novel isoform of 90 kDa emerged in the chloroplast fraction contrary to the cytosolic fraction under drought.

Key words: wheat, drought, NAD-ME activity, isoform, adaptation.

For citation: Babayev H.G., Abiyev H.A., Guliyev N.M. Effects of water stress on physiological and biochemical properties of NAD-malic enzyme in the leaves of wheat. Biomedicine (Baku). 2020;18(4):11-16. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11818

Received: 19.10.2020. Accepted: 27.11.2020.

Для корреспонденции:**Г.Г.Бабаев**

Доктор биол. наук, доцент, Институт молекулярной биологии и биотехнологии Национальной академии наук, г.Баку, Азербайджан

E-mail: babayev_hg@yahoo.co.uk

Corresponding author:**Babayev H.G.**

Doctor of Biol. Sciences, Docent, Institute of Molecular Biology and Biotechnology of the National Academy of Sciences, Baku, Azerbaijan.

E-mail: babayev_hg@yahoo.co.uk

НАД-МЭ (МЭ, КФ 1.1.1.39) - это группа ферментов, участвующих в метаболизме растений, и катализирующих реакцию окисления-декарбоксилирования L-малата с использованием НАД⁺ в качестве кофактора [1, 2]. В связи с этим они участвуют в обеспечении фотосинтеза высокими уровнями CO₂ во время стресса, а также участвуют в биосинтезе жирных кислот и регулировании pH цитозоля [3, 4].

НАД-МЭ - один из трех основных ферментов, реализующих механизм концентрирования углекислоты (МКУ) в группах высших растений с механизмами фотосинтеза C4 и САМ. Преобразуя малат в пируват, он предотвращает ингибирование цикла Кребса за счет увеличения концентрации ацетил-КоА и снижения количества оксалоацетата (ОА) в митохондриях, [5].

Во время определения K_m и V_{max} реакции, катализируемой НАД-МЭ, было установлено, что взаимодействие фермент-субстрат подчиняется закону Михаэлиса-Ментена и происходит с сигмоидальной кинетикой. Активность фермента регулируется активаторами и ингибиторами [6].

Флехас показал, что актуальность НАД-МЭ обусловлена тем, что обладая высокой лабильностью во время стресса и меняя свою активность, количество изоформ и внутриклеточное распределение в зависимости от условий [7], он играет роль в повышении устойчивости растений к абиотическим факторам стресса в период ухудшений экологических условий [8, 9].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В качестве объекта исследования были изучены генотипы, изолированные из листьев 2 сортов твердой пшеницы (*Triticum durum* Desf.): высокоурожайной и засухоустойчивой (75-85 ц/га) - Баракатлы-95 и высокоурожайной и чувствительной к засухе (70-80 ц/га) - Гарагылыг-2.

Для выделения фотосинтетических тканей и их субклеточных фракций из листьев пшеницы к 20 г измельченного исходного материала, добавляли буфер А (80 мл, 30 мМ буфер МОПС, pH 7,4, 0,2 М сахарозы, 4 мМ цистеина, 1 мМ ДТТ, 5 мМ ЭДТА, 0,2% БСА, 1% ПВП и 10 мМ KCl) и гомогенизировали. После фильтрации через 2 слоя марли, осадок отбрасывали и фильтрат центрифугировали в течение 2 минут при 5000 g. Полученный супернатант состоял из цитозоля, а осадок - из фракции хлоропластов. Хлоропласты хранили в буфере А в течение 1 ч с добавлением 1 мл 1% Тритона X-100. Осадок промывали буфером В (20 мМ буфера МОПС, pH 7,4, 0,3 М маннитола, 0,2% БСА) и повторно осаждали в течение 5 минут при 20000 g. Полученный осадок состоял из фракций пероксисом и митохондрий. Фракции пероксисом и митохондрий хранили в буфере В, содержащем 1% Тритон X-100, в течение 1 часа и путем добавления к полученным экстрактам 10 мМ буфера МОПС с 0,2 М сахарозы и 0,2% БСА с pH

7,4, был создан 18, 23, 35% (10 мл) перкольный градиент. 100 мМ 1,2-пропандиол добавляли к 23 и 35% перкольным градиентам и центрифугировали в течение 30 мин при 40 000 g. Один из градиентов, собранных пипеткой после центрифугирования состоял из интактных митохондрий. Ферменты изучали через 1 ч после добавления к митохондриальной фракции 1,5-2 мл буфера А и 1% Тритона X-100.

Активность НАД-МЭ была определена в среде реакции, состоящей из 100 мМ Трис-НСl буфера (pH 7,5), содержащего 0,2 мМ ЭДТА · 4Na, 5 мМ ДТТ, 5 мМ L-малата · Na, 2,5 мМ NAD⁺, 8 мМ MnCl₂, 8,0 мМ (NH₄)₂SO₄, 0,04% Тритона X-100E и экстракта фермента. В заключении, реакцию начинали добавлением MnCl₂ к реакционной среде [10].

Изучение электрофоретического разделения белков и спектра изоферментов было проведено с помощью нативного гель-электрофореза [11], специфическое определение изоферментов НАД-МЭ в электрофоретических гелях тетразолом в специфической среде [12], определение молекулярной массы фермента методом гель-электрофореза [13].

V_{max} (максимальная скорость реакции) и кинетические параметры K_m (константа Михаэлиса-Ментена) реакции катализируемой ферментом, были определены относительно очищенным ферментным препаратом. В данном случае концентрация субстрата была взята в пределах 0-20 мМ.

Относительное количество воды (RWC) было определено методом Tambussi [14], а общее количество белков было определено методом Sedmak, Grossberg [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Были получены субклеточные фракции мезофильных клеток (МК) из листьев пшеницы - цитозоль, хлоропласт, митохондрии, а с помощью гель-электрофореза было определено, что фермент НАД-МЭ локализован в цитозоле и митохондриях листьев пшеницы. Несмотря на то что, в онтогенезе пшеницы, в фазу выхода в трубку, в митохондриях и цитозоле, в контроле, имеется 1 конститутивная форма НАД-МЭ с молекулярной массой 76 кДа, во время стадии цветения под влиянием почвенной засухи в митохондриях образуется 1 индуктивная изоформа с молекулярной массой 116 кДа (таблица 1).

В настоящее время проводятся обширные исследования для изучения физиологической роли ферментов метаболизма C4-кислот в C3-растениях. Одной из наиболее важных функций ферментов является сохранение и защита CO₂, образующегося при дыхании, и его карбоксилирование в качестве субстрата первого фермента цикла Кальвина-Бенса РБФК (рибулозобисфосфат-карбоксилазы) для превращения РБФ (рибулозобисфосфата) в 2 моля 3-ФГК (фосфоглицериновой кислоты).

Установлено, что в фазу выхода в трубку онтогенеза растений 66,7% активности фермента гено-

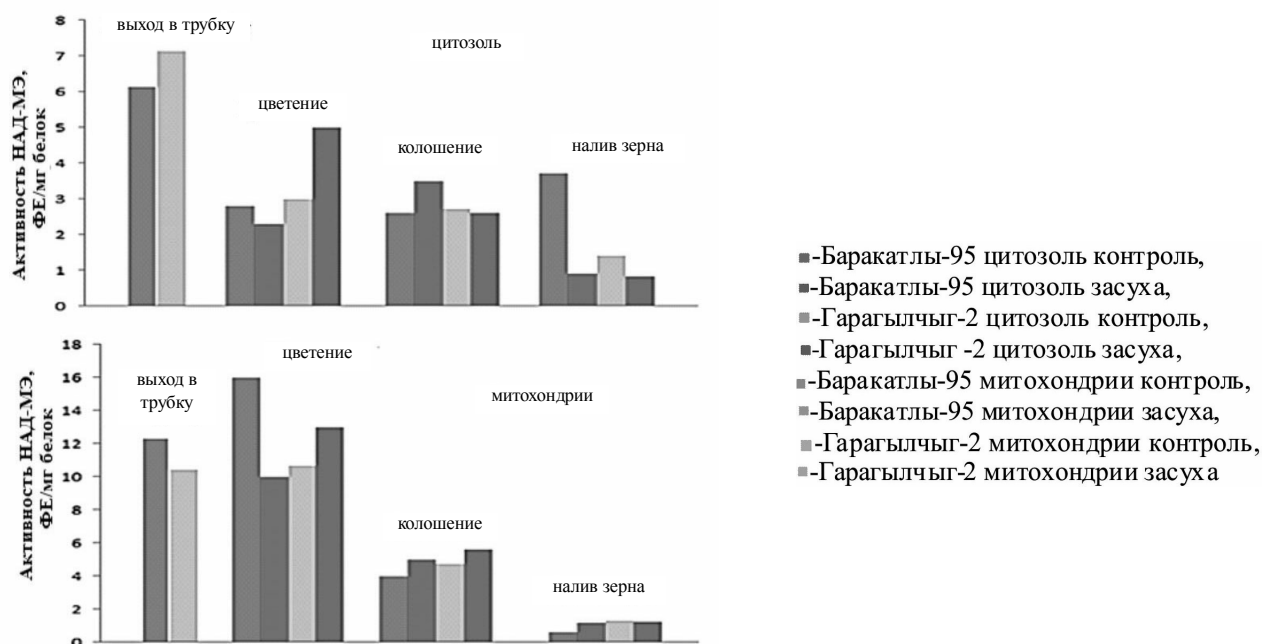


Рисунок 1. Динамика изменения активности НАД-МЭ в листьях в онтогенезе генотипов пшеницы

типа Баракатлы-95, 59,3% - генотипа Гарагылчыг-2 локализуется в митохондриях, а 33,3 и 40,7%, соответственно - локализуется во фракциях цитозоля (рис. 1). Повышение активности фермента в митохондриях во время цветения, колошения, созревания (спелости) происходило за счет снижения активности изоформы цитозоля. Хотя в обеих фракциях во время фазы колошения имела место некоторая стабилизация, во время фазы созревания (спелости) активность НАД-МЭ в цитозольной фракции Гарагылчыг-2 приближалась к самой нижней границе. Напротив, вследствие уменьшения активности фермента в митохондриальной фракции во время фазы цветения и созревания (спелости) у Баракатлы-95, увеличилась активность фермента в цитозоле с 29,1% до 86,0%, а в засуху с 36,3 до 43,3%.

Полученные результаты показывают, что НАД-МЭ, будучи митохондриальным ферментом, участвует в поддержании энергетического статуса растения.

Изучение некоторых физико-химических свойств изоформ НАД-МЭ важно для понимания физиологических и биохимических функций фермента и объяснения его функциональной активности на основе субклеточной локализации. С этой точки зрения, мы изучили физико-химические свойства НАД-МЭ и кинетические

параметры катализируемой реакции. Результаты представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, хотя генотипы пшеницы различаются по устойчивости к засухе, наблюдались вариации некоторых физико-химических параметров и изоферментных спектров НАД-МЭ в субклеточных фракциях клеток листа. Существует всего две изоформы фермента, различающиеся субклеточной локализацией, молекулярная масса одной из которых составляет 76 кДа. Вторая изоформа под влиянием засухи образуется в митохондриях мезофильных клеток (МК), и имеет молекулярную массу 116 кДа.

Результаты, связанные с влиянием pH реакционной среды на активность НАД-МЭ в клетках листьев генотипов Баракатлы-95 и Гарагылчыг-2, показаны на рисунке 2. Было обнаружено, что

Таблица 1. Некоторые физико-химические свойства изоформ НАД-МЭ в митохондриях листьев пшеницы

Генотип	Вариант Фракция	НАД-МЭ	
		R _f	М, кДа
Баракатлы-95	К	Цит	0,23
		Мит	0,23
	З	Цит	0,23
		Мит	0,23, +0,18
Гарагылчыг-2	К	Цит	0,23
		Мит	0,23
	З	Цит	0,23
		Мит	0,23, +0,18

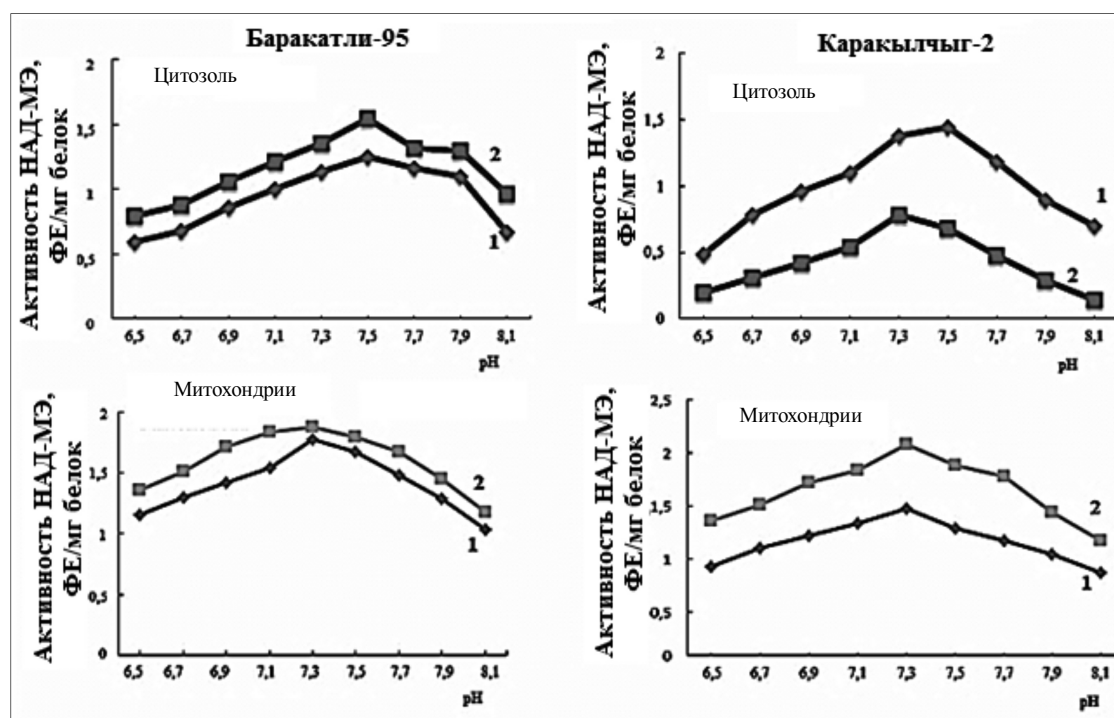


Рисунок 2. Влияние pH среды реакции на активность НАД-МЭ в митохондриях листа на стадии цветения онтогенеза пшеницы. 1 - контроль, 2 - засуха.

вследствие засухи, pH по-разному влияет на активность НАД-МЭ во фракциях цитозоля клеток листа генотипов Баракатлы-95 и Гарагылчыг-2.

В зависимости от источника фермента, pH и концентрации L-малата растительные НАД-МЭ могут быть гетеродимером, гетеротетрамером или гетерооктамером. Long и др. отметили, что у вида *A. hypochondriacus* L. очищенный НАД-МЭ является гетеродимером. Так, он состоит из двух α -единиц с молекулярной массой 65 кДа и двух β -субъединиц с молекулярной массой 60 кДа. Иммуноблотинговый анализ показал, что α -субъединицы локализованы в матриксе митохондрий обкладочных клеток (ОК).

Так, в обоих вариантах скорость реакции постепенно увеличивалась при низких значениях pH, достигая пика при pH 7,1-7,5, а при дальнейшем увеличении pH скорость реакции постепенно снижалась. Отличие заключалось в том, что у засухоустойчивого генотипа Баракатлы-95 активность НАД-МЭ под влиянием засухи всегда была выше по сравнению с контролем при всех значениях pH реакционной среды. Результаты, полученные при изучении генотипа Гарагылчыг-2, были полностью противоположными, а pH реакционной среды под влиянием засухи всегда при всех значениях был ниже контрольных образцов. Этот результат показывает, что ионизация аминокислот, образующих активный центр фермента, у засухоустойчивых генотипов происходит легче, чем у чувствительных к

засухе генотипов, что можно объяснить степенью ионизации функциональных групп аминокислот, образующих активный центр. Как видно из рисунка 2, влияние pH реакционной среды на активность НАД-МЭ в митохондриальных фракциях генотипов Баракатлы-95 и Гарагылчыг-2 было выше, чем во фракциях цитозоля и контроля.

В наших экспериментах мы изучали влияние температуры в диапазоне 0-70°C на активность НАД-МЭ в листьях пшеницы. Было обнаружено, что активация фермента максимальна при температуре реакционной среды в диапазоне 40-50°C, а при дальнейшем повышении температуры активность фермента снижается. Например, в наших экспериментах, при температуре инкубационной среды 60°C активность фермента снижалась на ~40%, при 70°C - на 92-95%, а при 80°C - фермент полностью терял активность.

Как видно из Таблицы 2, начальная скорость реакции, катализируемой mНАД-МЭ в листьях пшеницы, сильно зависит от концентрации субстрата [S], и ее график имеет форму гиперболы. Основываясь на графике скорости реакции, катализируемой ферментом, в зависимости от концентрации субстрата, можно сделать вывод, что взаимодействие фермент-субстрат происходит по механизму Михаэлиса-Ментен. Как видно из таблицы, когда количество [S_{malat}] составляло 10 мМ, V_{max} в контрольном и стрессовом вариантах составляла 2,4 и 3,9 EU/мг, соответственно. В этом случае пос-

Таблица 2. Некоторые кинетические параметры реакции, катализируемой НАД-МЭ в листьях в фазе цветения онтогенеза пшеницы

Вариант Фракция		НАД, (1-50 мМ)		L-малат, (1-50 мМ)		MnCl ₂ , (1-50 мМ)		АТФ, (0,1-3 мМ)	
		K _m	V _{max}	K _m	V _{max}	K _m	V _{max}	K _m	V _{max}
Баракатлы-95									
К	Цит	0,4	55,5	0,31	2,0	0,31	0,9	5,0	1,54
	Мит	0,29	27,1	0,23	1,43	0,25	10,0	2,86	1,25
З	Цит	0,48	100,0	0,31	2,5	0,33	20,0	4,0	2,04
	Мит	0,29	50,0	0,25	3,33	0,22	15,4	2,78	0.9
Гарагылчыг-2									
К	Цит	0,36	5,0	0,25	10,0	0,26	0,9	3,33	3,85
	Мит	0,25	25,0	0,31	20,0	0,25	6,25	3,33	10,0
З	Цит	0,35	2,0	0,33	20,0	0,24	13,3	2,5	6,67
	Мит	0,22	13.3	0,27	14.3	0,26	11.8	5.0	6.67

Примечания: K_m-мМ, V_{max}-ЕУ/мг белка, К-контроль, З-засуха

тоянная скорости (K_m) реакции составляла 1,15 и 1,9 мМ, соответственно. K_m определяли по методу Лайнуивера-Берка (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, при концентрациях активатора (MnCl₂) 1-50 мМ, активирующее действие фермента НАД-МЭ в контрольных и засушливых образцах было различным. Так, V_{max} в стрессовом варианте при концентрации MnCl₂ 3 мМ была примерно вдвое выше по сравнению с контролем. V_{max} также увеличивался соответственно с увеличением значения K_m (табл. 2).

Как видно из таблицы, анализ кинетических параметров реакции при концентрациях MnCl₂ 0-50 мМ показывает, что активатор оказывает большее стимулирующее действие на активность мНАД-МЭ. В этой фракции V_{max} фермента составляет 4 ЕУ/мг белка, что примерно в 4,5 раза выше, чем в контроле (V_{max} (MnCl₂) 18,9 ЕУ / мг белка). По-видимому, тканевая специфичность влияния активатора на активность НАД-МЭ и отличающаяся картина, которая вызывается им под влиянием засухи, связана с метаболическими свойствами растения и формирования механизмов устойчивости биологических систем. Линейное поле, которое характеризуется максимальной скоростью на графике скорости реакции, соответствует концентрации MnCl₂ 5 мМ.

Как видно из таблицы 2, активность фермента в цитозоле и митохондриях генотипов I и II увеличилась в ~ 2 раза за счет действия MnCl₂. Уровень активации был выше у I, чем у II-2 (табл. 2).

Согласно данным, показанным в таблице 2, ингибирующее действие АТФ на активность НАД-

МЭ в листьях пшеницы проявляется аналогично действию фермента, локализованному в листьях амаранта в контрольном варианте и при засухе.

Таким образом, декарбоксилирование НАД-МЭ изучали в условиях долговременной почвенной засухи у генотипов пшеницы на различных этапах онтогенеза: стадиях колошения, цветения и созревания (спелости) семян. Установлено, что на активных этапах онтогенеза существует несколько молекулярных форм НАД-МЭ, различающихся субклеточной локализацией.

У генотипов пшеницы в контрольных и опытных образцах суммарная активность фермента локализовалась следующим образом: в митохондриях ~70% и в цитозоле ~ 30% .

Близость оптимального рН НАД-МЭ в листьях пшеницы к слабощелочной среде (рН 7,3-7,5), а также то, что оптимальная температура для обоих генотипов находилась в диапазоне 40-50°C, оказали значительное влияние на скорость и кинетические параметры реакции, которую данный фермент катализирует. Поскольку на графике зависимости скорости реакции от концентрации субстрата для обоих генотипов не наблюдалось сигмоидальной кривой, фермент не проявлял аллостеричности по отношению к субстрату в нашем эксперименте, и взаимодействие фермент-субстрат в целом происходило по механизму Михаэлиса-Ментена.

Результаты экспериментальных работ показывают, что изученные ферменты в листьях пшеницы обладают адаптивными свойствами и высоким межвидовым разнообразием.

Литература / References

1. Chang G.G., Tong L. Structure and function of malic enzymes, a new class of oxidative decarboxylases. *Biochemistry*. 2003;42:12721-12733. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(77\)90428-6](https://doi.org/10.1016/0003-2697(77)90428-6)
2. Drincovich M.F., Casati P., Andreo C.S. NADP-malic enzyme from plants: a ubiquitous enzyme involved in different metabolic pathways. *FEBS Letters*. 2001;490:1-6. DOI: [doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)02331-0](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)02331-0)
3. Shearer H.L., Turpin D.H., Dennis D.T. Characterization of NADP-dependent malic enzyme from developing castor oil seed endosperm. *Arch. Biochem. Biophys.* 2004;429:134-144. DOI: [10.1016/j.abb.2004.07.001](https://doi.org/10.1016/j.abb.2004.07.001).
4. Sakano K. Revision of biochemical pH-stat: involvement of alternative pathway metabolism. *Plant and Cell Physiology*. 1998;39:467-473. Режим доступа [Available at]: <http://pcp.oxfordjournals.org/content/39/5/467.full.pdf>
5. Rustin P., Lance C. Malate metabolism in leaf mitochondria from the CAM plant *Kalanchoe blossfeldiana*. *Pelln. Plant Physiology*. 1986;81(4):854-858. DOI: [10.1104/pp.81.4.1039](https://doi.org/10.1104/pp.81.4.1039)
6. Tronconi M.A., Wheeler M.C.G., Maurino V.G. et al. NAD-malic enzymes of *Arabidopsis thaliana* display distinct kinetic mechanisms that support differences in physiological control. *Biochemical Journal*. 2010;430:295-303. DOI: [10.1104/pp.107.114975](https://doi.org/10.1104/pp.107.114975)
7. Flexas J., Ribas-Carbo M., Diaz-spejo A. et al. Mesophyll conductance to CO₂: current knowledge and future prospects. *Plant, Cell and Environ.* 2008;31:602-612. DOI: [10.1111/j.1365-3040.2007.01757.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3040.2007.01757.x)
8. Liu H, Sultan MA, Liu XL, Zhang J, Yu F, Zhao HX. Physiological and comparative proteomic analysis reveals different drought responses in roots and leaves of drought-tolerant wild wheat (*Triticum boeoticum*). *PLoS One*. 2015 Apr 10;10(4):e0121852. DOI: [10.1371/journal.pone.0121852](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121852).
9. Covshoff S., Hibberd J. Integrating C4 photosynthesis into C3 crops to increase yield potential. *Current Opinions in Biotechnology*. 2012;23:209-214. DOI: [10.1016/j.copbio.2011.12.011](https://doi.org/10.1016/j.copbio.2011.12.011).
10. Hatch M.D., Tsuzuki M., Edwards G.E. Determination of NAD malic enzyme in leaves of C4 plants. Effect of malate dehydrogenase and other cofactors. *Plant Physiology*. 1982;69:483-491. DOI: [10.1104/pp.69.2.483](https://doi.org/10.1104/pp.69.2.483)
11. Davis B.J. Disk electrophoresis. II. Method and application to human serum proteins. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1964;121:404-427. DOI: [10.1111/j.1749-6632.1964.tb14213.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1964.tb14213.x).
12. Fieldes M.A. An explanation of the achromatic bands produced by peroxidase isozymes in polyacrilamide electrophoresis gels stained for malate dehydrogenase. *Electrophoresis*. 1992;13:p. 82-86. DOI: doi.org/10.1002/elps.1150130116
13. Laemmly U.K. Cleavage of structural proteins during assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 1970;77(4):680-683. DOI: [10.1038/227680a0](https://doi.org/10.1038/227680a0).
14. Tambussi E.A., Nogues S., Araus J.L. Ear of durum wheat under water stress: water relations and photosynthetic metabolism. *Planta*. 2005;19:1-25. DOI: [10.1007/s00425-004-1455-7](https://doi.org/10.1007/s00425-004-1455-7)
15. Sedmak J.J. Grossberg S.E. A rapid, sensitive, and versatile assay for protein using coomassie Brilliant Blue G-250. *Annals of Biochemistry*. 1977;79:544-552. DOI: [10.1016/0003-2697\(77\)90428](https://doi.org/10.1016/0003-2697(77)90428)

Информация о соавторах:

Г.А.Абиев

Доктор философии, доцент, кафедра биохимии, Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан.

Н.М.Гулиев

Член-корреспондент НАНА, Институт молекулярной биологии и биотехнологии, Национальная академия наук Азербайджана, г.Баку, Азербайджан.

Information about co-authors:

Abiyev H.A.

PhD, Docent, Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.

Guliyev N.M.

NASA Corresponding Member, Institute of Molecular Biology and Biotechnology, National Academy of Sciences, Baku, Azerbaijan.

DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11819

Гематологические изменения у больных туберкулезом центральной нервной системы

С.А.Фараджева, А.А.Алекперова

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Резюме: В основе диагностики целого ряда заболеваний лежат гематологические изменения, отражающие картину рассматриваемой патологии, оказывая тем самым помощь врачу в верификации диагноза. В представленной статье проведено исследование 92-х больных, находящихся на стационарном лечении менингитного диспансера №4 г. Баку. У рассматриваемых пациентов диагностирован туберкулез центральной нервной системы (ТБ ЦНС). В ходе проведенной работы установлены статистически значимые различия в ряде показателей клеточных элементов крови, как между больными ТБ ЦНС и референтными значениями, так и между показателями крови у пациентов с разными исходами заболевания.

Ключевые слова: туберкулез центральной нервной системы, гематологические показатели.

Для цитирования: Фараджева С.А., Алекперова А.А. Гематологические изменения у больных туберкулезом центральной нервной системы. Биомедицина (Баку). 2020;18(4):17-21. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11819

Поступила в редакцию: 26.10.2020. Принята в печать: 27.11.2020.

Hematologic changes in patients with central nervous system tuberculosis

Farajova S.A., Alekperova A.A.

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract: The diagnosis of a number of diseases is based on hematological changes that reflect the picture of the pathology under consideration, thereby assisting the doctor in verifying the diagnosis. In the presented article, a study of 92 patients undergoing inpatient treatment at the meningitis department of the TB dispensary №4 in Baku. In the examined patients, tuberculosis of nervous system was diagnosed. In the course of the work, statistically significant differences were established in a number of parameters of cellular elements of blood, both between patients of tuberculosis of nervous system and reference values, and between blood parameters in patients with different outcomes of the disease.

Key words: tuberculosis of nervous system, hematological changes.

For citation: Farajova S.A., Alekperova A.A. Hematologic changes in patients with central nervous system tuberculosis. Biomedicine (Baku). 2020;18(4):17-21. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11819

Received: 26.10.2020. Accepted: 27.11.2020.

Для корреспонденции:

С.А.Фараджева

Доктор философии по медицине, ассистент кафедры легочных заболеваний, Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан.

E-mail: farajova.abdullayev@yahoo.com

Corresponding author:

Farajova S.A.

PhD, Assistant of Lung Diseases Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.

E-mail: farajova.abdullayev@yahoo.com

ВВЕДЕНИЕ. В совокупности с анамнезом, клинической картиной и проведенных жизненно важных диагностических методов исследования, необходимых для отдельно взятого больного, при отсутствии гемограммы обследование больного считается неполноценным. Гематологические сдвиги показателей крови лежат в основе диагностики ряда заболеваний, тем самым демонстрируя тяжесть течения рассматриваемой патологии. Общий анализ крови является неотъемлемой частью любого клинического исследования, помогая тем самым врачу в верификации диагноза [1-5].

Целью работы было изучение основных параметров периферической крови у пациентов туберкулезом центральной нервной системы (ТБ ЦНС). Вовлекая в патологический процесс мозговые оболочки и вещество мозга, заболевание носит генерализованный характер с высокой вероятностью летальных исходов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Для проведения ретроспективного анализа использован архивный материал за 2017-2019 гг. Всем больным диагноз верифицирован на основании эпидемиологического анамнеза, клинической картины с характерной для этого заболевания неврологической симптоматикой и лабораторно-инструментальных данных. Все обследованные распределены согласно их гендерно-возрастным параметрам (табл.1).

Статистическая обработка полученных результатов состояла из расчета параметров описательной статистики с определением средней и ошибки среднего ($M \pm m$), медианы (Me) с вычислением 95% доверительного интервала (ДИ) к ним. Различия статистически значимыми считались при $p < 0,05$. Обследовано 92 больных в возрасте старше 18 лет, проживающих в различных административно-территориальных районах Азербайджана, которые находились на стационарном лечении менингитного департамента противотуберкулезного диспансера №4 (ПТД №4) г. Баку. Сортировка больных по месту их постоянного проживания установила, что большая часть обследованных пациентов являются представителями сельской местности республики - 70 (76,1%) человек, из которых мужчин было 45 (64,3%), а женщин 25 (35,7%) человек. 19 (20,6%) че-

ловек (42,1% - мужчин и 57,9% - женщин) являлись жителями г. Баку и Апшеронской зоны Азербайджана и оставшиеся 3,3% (3 человека) составили иногородние граждане.

Возрастная Me у рассматриваемой категории лиц составила 32 [95% ДИ: 31-33]. При статистической обработке гендерно-возрастные различия были статистически значимы ($p < 0,001$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-ую группу составили больные с благоприятным исходом заболевания - 48 (52,2%); 2-ую группу - лица с летальным исходом заболевания - 44 (47,8%). По количеству больных лиц различия статистически не значимы ($p > 0,05$), что указывает на неблагоприятную эпидемическую ситуацию и слабую профилактическую работу.

Туберкулезная инфекция в целом не является сильным триггером кроветворной системы, в результате чего при ограниченных процессах и благоприятном течении заболевания, наблюдаются незначительные сдвиги в гемограмме больного, а иногда и вовсе отсутствуют какие-либо изменения в гематологической картине. В зависимости от тяжести течения и распространения воспалительного процесса, заболевание может приобрести агрессивный характер с генерализацией туберкулезной инфекции. В таких случаях кроветворная система организма претерпевает изменения.

Развитие и течение туберкулезной инфекции зависят от нозологической структуры и прогрессирования болезни. Категория наших больных относится к когорте обследованных, характеризующиеся генерализацией микобактерий туберкулеза (МБТ ТБ) по всему организму с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. Заболевание при этом приобретает остро прогрессирующее течение. Как известно, при данном заболевании страдает клеточный иммунитет, яркими представителями которых являются лимфоциты. Лимфопения прямо пропорционально зависит от тяжести течения ТБ. Однако очень часто врачи ориентируются только на относительное количество

лимфоцитов, указывающее процентное уменьшение в лейкоформуле на фоне их нормального абсолютного содержания, которое не несет той необходимой информации и в итоге чего интерпретация результата бывает неверной. Абсолютное же количество лимфоцитов отражает активность иммунной системы, снижение содержания которых наблюдается при влиянии инфекции на данный тип клеток. Клетки погибают на фоне усиленного апоптоза и их содержание не успевает восстанавливаться,

Таблица 1. Гендерно-возрастное ранжирование больных ТБ ЦНС за 2017-2019 гг.

Гендерные признаки	Возрастные показатели больных ТБ ЦНС			
	абс	%	$M \pm m$ [95%ДИ]	Me [95%ДИ]
Мужчины	54	58,7	$36,5 \pm 1,5$	33 [32-36]
Женщины	38	41,3	$30 \pm 1,26$	30 [28-36]
Мужчины и женщины	92	100	$34 \pm 1,9$	32 [31-33]

Примечание: Me - медиана; ДИ - доверительный интервал; M - среднее значение; m - ошибка среднего.

Таблица 2. Сравнительные показатели форменных элементов периферической крови у больных ТБ ЦНС с референтными значениями

Показатели форменных элементов периферической крови	Группы сравнения				Мужчины и женщины Ме [95%ДИ]
	Референтные значения показателей крови		Показатели крови у больных ТБ ЦНС		
	Мужчины	Женщины	Мужчины Ме [95%ДИ]	Женщины Ме [95%ДИ]	
Лейкоциты (×10 ⁹)	4,0 – 9,0	4,0 – 9,0	7,6 [7,-8,0]	7,5 [6,8-7,9]	7,55 [7,0 -7,9]
Лимфоциты (× 10 ⁹)	1,2– 3,0	1,2 – 3,0	1,4 [1,2-1,6]	1,3 [1,2-1,5]	1,4 [1,2 – 1,5]
Лимфоциты (%)	19 - 37	19 - 37	18 [16-21]	19 [15-20]	18 [17 – 20]
Гемоглобин (г/л)	130 - 160	120 – 140	110 [102-114]	101 [100-102]	104 [100-110]
Эритроциты (× 10 ¹² /л)	4,5 – 5,0	3,8- 4,5	3,6 [3,3-3,7]	3,3 [3,2-3,3]	3,3 [3,3 – 3,5]
СОЭ (мм/ч)	1 – 10	2 - 15	8,5 [6-13]	14 [8-18]	11 [8-15]

Примечание: Ме - медиана; ДИ - доверительный интервал.

что является неблагоприятным признаком, усугубляя тем самым тяжесть течения заболевания.

Нами были изучены параметры клеточных элементов крови: гемоглобин (Hb, г/л), количество эритроцитов ($\times 10^{12}/л$), скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч), общее число лейкоцитов ($\times 10^9/л$), относительное (%) и абсолютное ($\times 10^9/л$) содержание лимфоцитов (табл. 2).

Сопоставляя средние величины показателей крови у больных лиц ТБ ЦНС с нормативами гемограммы, предоставленные ВОЗ, получены следующие результаты:

- статистически значимые различия в содержании Hb у пациентов мужского и женского полов с нормативами данного показателя, значение критерия t-теста были выше критических: среди мужчин $t=35,8$ ($p<0,0001$), среди женщин $t=25,5$ ($p<0,0001$);

- сравнение среднего содержания лейкоцитов периферической крови у данной категории пациентов с нормативами лейкоформулы не выявило статистически значимых различий ($p>0,05$);

- относительное и абсолютное содержание лимфоцитов у наших пациентов приравнивались нижней границе референтных значений. Полученные показатели элементов крови, казалось бы укладываются в шкалу нормативов рассматриваемых параметров крови. Однако при проведении статистической обработки были получены статистически значимые различия ($p<0,05$). Наблюдаемые значения критерия были выше критических;

- гематологические изменения в таких показателях, как СОЭ и содержание эритроцитов крови среди пациентов ТБ ЦНС при сопоставлении с ре-

ферентными, не было выявлено статистически значимых различий ($p>0,05$).

Следующим шагом в нашей работе было проведение статистической обработки вышеперечисленных показателей крови в группах больных ТБ ЦНС с разными исходами заболевания. С вероятностью достоверности получены статистически значимые различия. В табл. 3 сопоставлены наблюдаемые значения критерий-теста с ее критическими значениями.

Из представленной табл. 3 статистическая значимость межгрупповых различий наблюдались:

- по уровню Hb (г/л) в периферической крови среди больных женского пола, ($p=0,003913$);

- по общему числу лейкоцитов, ($p=0,046178$), $t_{набл.} > t_{критич.}$ ($t_{2,02} > t_{1,99}$);

- по содержанию относительного количества лимфоцитов, ($p=0,032885$);

- по увеличению СОЭ среди больных лиц мужского рода, ($p=0,000001$)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В ходе проведенного исследования одновременно были выявлены гематологические изменения сразу нескольких показателей клеточных элементов периферической крови, что связано с тяжестью течения заболевания. Полученные результаты представленного исследования являются ориентировочными.

Сравнивая параметры форменных элементов периферической крови у 92-х больных лиц ТБ ЦНС с референтными значениями отмечались следующие результаты:

- уровень Hb среди больных ТБ ЦНС был снижен. Наблюдаемые значения t-критерий в содержа-

Таблица 3. Сравнительные показатели клеточных элементов периферической крови у больных ТБ ЦНС с разными исходами заболевания

Показатели форменных элементов периферической крови		Группы сравнения				t-критерии, Р
		I группа больных n= 48 (52,7%)		II группа больных n= 44 (47,3%)		
		M±m [95%ДИ]	Me [95%ДИ]	M±m [95%ДИ]	Me [95%ДИ]	
Лейкоциты (×10 ⁹)		7,43 ±1,4	7,4 [6,8-7,8]	9,42 ±1,3	8,0 [7,1-8,2]	2,02 0,046178
Лимфоциты (×10 ⁹)		1,442 ±1,4	1,378 [1280-1541]	1,437 ±1,3	1380 [1120-1501]	0,10 0,918048
Лимфоциты (%)		20 ±1,4	19 [18-22]	18 ±1,2	18 [14-19]	2,17 0,032885
Гемо- глобин (г/л)	Муж.	109 ±1,4	110 [100-110]	109 ±1,2	110 [110-114]	0,00 1,00000
	Жен.	102 ±1,4	102 [100-110]	99 ±1,3	100 [90-102]	3,10 0,003913
Эритро- циты (×10 ¹² /л)	Муж.	3,6 ±1,48	3,6 [3,3-4,0]	3,4 ±1,3	3,4 [3,3-3,7]	0,21 0,837902
	Жен.	3,4 ±1,32	3,3 [3,1-3,6]	3,2 ±1,4	3,2 [3,0-3,5]	0,21 0,836680
СОЭ (мм/ч)	Муж.	12,6 ±1,4	6 [5-10]	17,8 ±1,3	15 [8-30]	5,33 0,000001
	Жен.	16,3 ±1,4	12 [7-25]	15,1 ±1,35	16 [7-18]	1,25 0,220666

Примечание: Me - медиана; ДИ - доверительный интервал; M - среднее значение; t - ошибка среднего.

нии Нв у пациентов мужского и женского полов были выше критических: среди мужчин $t=35,8$ ($p<0,0001$), среди женщин $t=25,5$ ($p<0,0001$);

- сравнение среднего содержания лейкоцитов периферической крови у данной категории больных с нормативами лейкоформулы не выявило статистически значимых различий ($p>0,05$);

- снижение числа лимфоцитов отражает угнетение лимфопоэза, что и наблюдалось в данном исследовании у наших пациентов. Были получены статистически значимые различия ($p<0,05$), как относительного, так и абсолютного содержания лимфоцитов. Наблюдаемые значения t-критериев были выше критических;

- в скорости оседания эритроцитов не было выявлено отклонений, $p>0,05$.

Межгрупповые значения у двух групп больных ТБ ЦНС с разными исходами заболевания:

- статистически значимые различия по уровню Нв (г/л) в периферической крови, ($p=0,003913$) получены среди больных женского пола;

- в количестве эритроцитов межгрупповых отличий не наблюдалось, $p>0,05$.

- статистическая обработка общего числа лейкоцитов выявила статистически значимые различия ($p=0,046178$), $t_{набл.} > t_{критич.}$ ($t_{2,02} > t_{1,99}$);

- среди относительного и абсолютного содержания лимфоцитов, лишь среди больных женщин рассматриваемых групп имели статистически значимые отличия в содержании относительного числа лимфоцитов, ($p<0,05$);

- в случае определения СОЭ были выявлены межгрупповые изменения у пациентов мужского пола, что с вероятной достоверностью имели статистически значимые отличия, $p<0,0001$.

Литература

1. Синицын М.В., Богородская Е.М., Родина О.В. и др. Поражение центральной нервной системы у больных туберкулезом в современных эпидемических условиях. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018;7(1):111-120. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-tsentralnoy-nervnoy-sistemy-u-bolnyh-tuberkulezom-v-sovremennyh-epidemicheskikh-usloviyah>
2. Ракишева А.С., Тулепова Г.Э., Шопаева Г.А. и др. Алгоритм диагностики туберкулезного менингита. Вестник КАЗМУ. 2015;4(3):155-157. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/algoritm-diagnos>

tiki-tuberkuleznogo-meningita

3. Борзенко А.С., Гагарина С.Г., Шмелев Э.Н., Калуженина А.А. Особенности клинического течения и диагностики туберкулезного менингита в Волгоградской области. Вестник ВолгГМУ. 2012;2(42):101-104. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-klinicheskogo-techeniya-i-diagnostiki-tuberkuleznogo-meningita-v-volgogradskoy-oblasti>

4. Инякова Н.В., Демихов В.Г. Распространенность и характер анемий у пациентов с туберкулезной инфекцией. Сборник тезисов II конгресса национальной ассоциации фтизиатров. 2013;262.

5. Меркулова И.П. Патофизиология системы крови. Учебно-методическое пособие. Минск. 2007;103 с. Режим доступа: https://www.studmed.ru/view/merkulova-ip-patofiziologiya-sistemy-krovi_d4aeb7b4e65.html

References

1. Sinitsyn M.V., Bgorodskaya E.M., Rodina O.F. et al. The damage of the central nervous system in the patients with tuberculosis in modern epidemiological conditions. Infections Diseases: News, Opinions, Training. 2018;7(1):111-20. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-tsentralnoy-nervnoy-sistemy-u-bolnyh-tuberkulezom-v-sovremennyh-epidemicheskikh-usloviyah> (In Russian).

2. Rakisheva A.S., Tulepova G.E., Shopayeva T.K. et al. Diagnostic algorithm of tuberculous meningitis. 2015;4(3):155-157. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/algoritm-diagnostiki-tuberkuleznogo-meningita> (In Russian).

3. Borzenko A.S., Gagarina S.G., Shmelev E.N., Kaluzhenina A.A. Features of clinical course and diagnostics of tubercular meningitis in the Volgograd region. Vestnik VolgGMU. 2012;2(42):101-104. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-klinicheskogo-techeniya-i-diagnostiki-tuberkuleznogo-meningita-v-volgogradskoy-oblasti> (In Russian).

4. Inyakova N.V., Demikhov V.G. [Rasprostranennost i kharakter anemiy u pacientov s tuberkuleznoy infekciy]. Sbornik tezisev II kongressa natsionalnoy assotsiatsii ftiziatrov. 2013;263. (In Russian).

5. Merkulova I.P. [Patofiziologiya sistemy krovi]. Uchebno-metodicheskoe posobie. Minsk. 2007;103 p. Available at: https://www.studmed.ru/view/merkulova-ip-patofiziologiya-sistemy-krovi_d4aeb7b4e65.html (In Russian).

Информация о соавторах:

А.А.Алекперова

Доктор философии по медицине, ассистент кафедры легочных заболеваний, Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку, Азербайджан.

Information about co-authors:

Alekperova A.A.

PhD, Assistant of Lung Diseases Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.

DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11820

Природные очаги чумы в Азербайджане и значение постоянного мониторинга их эпизоотологической активности

Н.Х.Халилов¹, Р.И.Исмаилова¹, А.Э.Дадашева¹, М.К.Мамедов¹, Т.Г.Велиев²

¹Республиканский центр по контролю за особо опасными инфекциями, г.Баку, Азербайджан;

²Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан

Резюме: Статья содержит материалы, демонстрирующие существование на территории Азербайджанской Республики природных очагов чумы, надзор за которыми на протяжении более полувека осуществлялся специализированной противочумной службой. Авторы подчеркивают, что продолжение такого контроля и дальнейшее изучение этих очагов имеет особо важное значение для сохранения стабильности эпидемиологического благополучия страны.

Ключевые слова: природные очаги чумы в Азербайджане, эпизоотологический надзор, противочумная служба.

Для цитирования: Халилов Н.Х., Исмаилова Р.И., Дадашева А.Э., Мамедов М.К., Велиев Т.Г. Природные очаги чумы в Азербайджане и значение постоянного мониторинга их эпизоотологической активности. Биомедицина (Баку). 2020;18(4):22-26. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11820

Поступила в редакцию: 29.10.2020. Принята в печать: 27.11.2020.

Natural foci of plague in Azerbaijan and significance of permanent control for its epizootical activity

Khalilov N.Kh.¹, Ismayilova R.I.¹, Dadasheva A.E.¹, Mamedov M.K.¹, Veliyev T.G.²

¹Center for Control of Particularly Dangerous Infections of the Ministry of Health of the Azerbaijan Republic, Baku, Azerbaijan;

²Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract: The article contains materials demonstrated existence several natural foci of the plague on territory of the Azerbaijan Republic which were during more half-century period controlled by specialized antiplague service. The authors emphasized that continuing such control and further studying these foci has important significance for stability keeping epidemiological wellbeing of the country.

Key words: natural foci of plague in Azerbaijan, epizootical surveillance, antiplague service.

For citation: Khalilov N.Kh., Ismayilova R.I., Dadasheva A.E., Mamedov M.K., Veliyev T.G. Natural foci of plague in Azerbaijan and significance of permanent control for its epizootical activity. Biomedicine (Baku). 2020;18(4):22-26. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11820

Received: 29.10.2020. Accepted: 27.11.2020.

Для корреспонденции:

А.Э.Дадашева

Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Центр по контролю за особо опасными инфекциями Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, г.Баку, Азербайджан. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9296-3426>. E-mail: aibeniz@inbox.ru

Corresponding author:

Dadasheva A.E.

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Senior Researcher, Center for Control of Particularly Dangerous Infections of the Ministry of Health of the Azerbaijan Republic, Baku, Azerbaijan. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9296-3426>. E-mail: aibeniz@inbox.ru

Хотя в наши дни по широте распространения в мире и наносимому социально-экономическому ущербу на первый план вышли вирусные инфекции, чума, хорошо поддающаяся лечению антибиотиками, по-прежнему устойчиво занимает первую строку перечня списка самых опасных инфекционных болезней. Несмотря на то, что чума у людей наиболее часто регистрируется лишь в Конго, на Мадагаскаре и в Перу, а общее число заболевших в мире за год не превышает нескольких тысяч, потенциальная опасность распространения чумы по миру все еще достаточно велика [1].

Существование такой опасности предопределяется несколькими объективными обстоятельствами, среди которых, в первую очередь, надо отметить два важнейших.

Во-первых, до настоящего времени все еще существуют обширные (до 7% всей поверхности суши земного шара) территории, которые считаются устойчивыми во времени природными очагами чумы; абсолютное большинство случаев чумы отмечаются именно на таких территориях, которые считаются эндемичными в отношении чумы.

Во-вторых, сегодня интенсивность миграции населения по миру достигает беспрецедентно высокого уровня и ежедневно из одних стран в другие перемещаются десятки миллионов человек, причем, при авиационных перевозках этот процесс осуществляется достаточно быстро и, зачастую, занимает лишь несколько часов.

В силу только этих обстоятельств постоянно существует опасность проникновения в страну людей, инфицированных возбудителем чумы и находящихся в ее инкубационном периоде, продолжительность которого может достигать 10-12 дней. Ясно, что появление такого человека в стране равносильно появлению источника чумной инфекции - последняя способна распространиться в стране и создать серьезные эпидемиологические проблемы, решение которых может потребовать привлечения больших материальных и людских ресурсов.

Нет необходимости вновь отмечать тот факт, что существование опасности заноса чумы, равно как и любой другой особо опасной инфекции (ООИ), ставит перед правительством любой из стран мира задачу по строгой санитарной охране границ от "завоза" чумы или другой ООИ из зарубежных стран.

В то же время, правительства стран, расположенных в пределах природных очагов чумы, должны обеспечить решение еще одной важной задачи - предотвратить возможный "выход" инфекции за "границы" ее природного очага и ее распространение среди населения этих стран [2]. Именно одной

из таких стран является и Азербайджанская Республика, на территории которой стабильно существуют природные очаги чумы. Очевидно, что этот факт побуждает считать предотвращение возможности распространения чумы из ее природных очагов одной из первоочередных задач государственного аппарата, решение которой должно рассматриваться как важнейший компонент государственной безопасности страны [3].

Первые доказательства существования стабильного во времени природного очага чумы в Азербайджане были получены в 1953 г, когда выявилась эпизоотия среди диких грызунов, обитающих на территории Апшеронского полуострова. За ним закрепилось название "равнинный очаг". В 1962 г открыли второй очаг - в горах на территории Нахчыванской Автономной Республики (Нах.АР), а также в горах западной части страны. Этот очаг называли "горным". Наконец, в 1967 г природный очаг чумы был открыт в Приараксинской части Нах.АР (левобережье р.Аракс) - его называли "полупустынным" [4].

Итак, известно, что на территории нашей страны существуют по меньшей мере три отличающихся по основным характеристикам природных очагов чумы, которые, по всей вероятности: палео-генетически связаны с природными очагами чумы Ирано-Афганской группы.

В то же время, специалисты говорят о трех относительно автономных природных очагах чумы. Эти очаги отражены на рисунке 1.

В каждом из этих природных очагов обитает соответствующий дикий грызун - естественный носитель возбудителя чумы, и обнаруживаются характерные эктопаразиты, обеспечивающие непрерывность эпизоотического процесса, т.е. циркуляции этого возбудителя в популяции грызунов, основных носителей инфекции [5]. Кратко характеризуя каждый из этих природных очагов чумы следует отметить следующие моменты.

РАВНИННЫЙ ОЧАГ. Занимает почти всю Куринскую равнину и прилегающие предгория Большого и Малого Кавказа (Апшерон, Кобыстан, Бозчель, Джейранчель и зона курорта Нафталан) - этот очаг сформирован тремя относительно изолированными мезоочагами и имеет общую площадь более 25 тыс. кв км.

Он относится к зонам сухих субтропиков с резко засушливым и жарким климатом летом и умеренным похолоданием зимой. Растительность полиморфна и представлена флорой наиболее характерной для степных зон, хотя в ней отмечаются и изолированные фрагменты пустынной растительности.

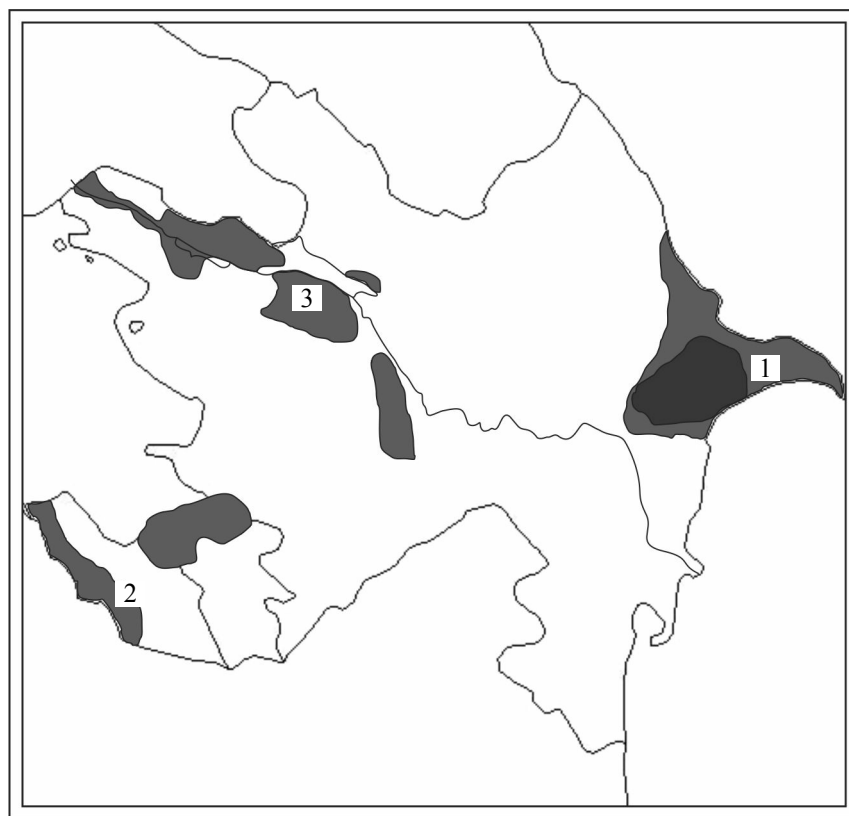


Рисунок. Схема расположения природных очагов чумы на территории Азербайджана [5].

1 - равнинный очаг; 2 - полупустынный (предгорный) очаг; 3 - горный очаг.

Очаг моногостален - носителем *Y.pestis* признается краснохвостая песчанка *Meriones erythrogus*. При этом, очаг, как минимум, двухвекторен - переносчиками *Y.pestis* являются блохи *X.conformis* и *S.laeviceps*, паразитирующие на краснохвостых песчанках.

ПОЛУПУСТЫННЫЙ (ПРЕДГОРНЫЙ) ОЧАГ. Занимает Приараксинскую части Нах.АР (охватывает низкогорно полупустынный и среднегорный степной пояса в левобережье среднего течения реки Аракс) и имеет площадь около 3 тыс. кв.км.

Для него характерен холодный климат с сухим и жарким летом с малым количеством осадков. Здесь преобладают полупустынные растительные элементы и отчасти растения из полынно-солянковой группы.

Очаг считается моногостальным: основным носителем *Y.pestis* является песчанка Виноградова. Очаг поливекторен - передачу *Y. pestis* в среде грызунов могут осуществлять блохи *X.conformis*, *S.iranus*, *Rh.cedestis*, *Pulex irritans* и др.

ГОРНЫЙ ОЧАГ. Расположен в горах Малого Кавказа, имеет площадь более 1 тыс. кв км и связан с энзоотичными территориями сопредельных стран. Выделяют 2 мезоочага: 1) территории Джульфинского, Ордубадского и Шахбюзского

районов Нах.АР и 2) территории Лачинского и Кельбаджарского районов.

Лежит в пределах альпийской, субальпийской и горно-степной ландшафтных зон с резко континентальным климатом. Флора: в горных степях преобладают низкорослые злаки и разнотравье, на альпийских и субальпийских участках - злаково-косторовые, бобовые и разнотравные ассоциации, кустарники отмечаются лишь местами.

Этот очаг относится к полевочьему типу: в обоих мезоочагах энзоотии чумы связаны с поселениями обыкновенной полевки *Microtus arvalis*, что позволяет считать его моногостальным. Однако он является двухвекторным - в его пределах передачу *Y.pestis* осуществляют блохи двух видов - *S.caspicus* и *S.consimilis*.

Благодаря многолетней целенаправленной работе противочумной службы, включавшей регулярный отлов и бактериологическое обследование диких грызунов и их эктопаразитов (блох и клещей) на территориях всех перечисленных выше природных очагов чумы были установлены и детально изучены все основные закономерности течения эпизоотических процессов в каждом из природных очагов. Это позволяло не только определять границы очага (и зону распространения ин-

фекции), но и прогнозировать развитие этих процессов. Надо признать, что эта работа оказалась весьма эффективной, поскольку на протяжении минувших 50 лет на территории Азербайджана не было зарегистрировано ни одного случая заболевания чумой человека [6].

Однако, с конца 80-х гг XX в. в силу объективных причин интенсивность и масштабы работы по надзору за природными очагами чумы в Азербайджане снизились. После 1988 г проведение надзора за горным очагом стало невозможным из-за Нагорно-карабахского конфликта, а противочумное отделение, расположенное в г.Гадруте, оказалось на оккупированной территории. После распада СССР и прекращения союзного финансирования противочумной службы эта работа была практически свернута. Отметим, что даже после возобновления этой работы уже в нашем столетии, ее интенсивность и масштабы оказались существенно меньшими, нежели прежде.

Между тем, природные очаги чумы на территории нашей страны по-прежнему существуют, тая в себе скрытую угрозу для населения страны и, в первую очередь, проживающего на территории этих очагов. Оценивая степень этой угрозы, нельзя упускать из виду, что крупнейший многомиллионный город Баку, столица Азербайджана, расположен в непосредственной близости от одного из таких очагов.

И хотя согласно оценкам вероятность заражения людей чумой от диких грызунов в условиях Азербайджана считалась не высокой [6], следует учитывать, что эта оценка была сделана полвека назад, в иных климато-экологических условиях и

не отражает той интенсивности экономического развития и хозяйственной деятельности, которая характерна для современного и быстро развивающегося Азербайджана.

Поэтому можно утверждать, что используемая в последние годы практика эпизоотологического и бактериологического обследования лишь небольших территорий в зоне природных очагов чумы не может обеспечивать должный уровень объективности оценки их активности и потому сопряжена с риском эпидемиологических осложнений.

Очевидно, что сегодня необходимо проводить непрерывные или, про меньшей мере, регулярные круглогодичные мониторинги за каждым из природных очагов чумы, что позволит своевременно выявить начало активации в них эпизоотического процесса и при необходимости подавить или, как минимум, снизить интенсивность этих процессов.

Более того, необходимо возобновить в прежнем объеме тщательное исследование и, в том числе, научное изучение современного характера этих процессов, поскольку за минувшие полвека климатические параметры и экологическая ситуация как в мире, в целом, так и в стране и, в том числе, в этих очагах, могла измениться - поэтому прежние границы природных очагов чумы, как и закономерности развития эпизоотий среди диких грызунов могут отличаться от таковых, определенных более полвека назад.

Поэтому следует признать обоснованность мнения специалистов о том, что только непрерывное проведение таких исследований может надежно обеспечить эпидемиологическое благополучия страны в отношении этой коварной инфекции.

Литература

1. Куклев Е.В., Топорков В.П., Кутырев В.В. Чума. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. Под ред. Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. М.: Медицинское информационное агентство. 2019;2:115-129.
2. Ладный И.Д., Гольд Э.Ю., Марчук Л.М., Богатырев О.Ф. Руководство по предупреждению заноса и распространения особо опасных инфекций. М.: Медицина. 1979;208 с.
3. Абдуллаев Р.М. Обеспечение перманентного эпизоотологического надзора за природными очагами чумы как условие стабильности эпидемиологического благополучия Азербайджана. Соврем. достиж. Азерб. мед. 2011;4:27-28. Режим доступа: http://maamjournal.az/download/dost_n4_2011.pdf (На азерб. языке).
4. Талыбзаде А.Н. Противочумная служба - 80 лет на страже эпидемиологического благополучия Азербайджана. Биомедицина (Баку). 2011;3:34-40. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/protivochumhaya-sluzhba-80-let-ha-strazhe-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-azerbaydzha>
5. Абдуллаев Р.М., Исмаилова Р.И. Ландшафтные и эколого-эпизоотологические особенности природных очагов чумы, расположенных на территории Азербайджана. Соврем. достиж. Азерб. мед. 2013;2:89-91. Режим доступа: http://maamjournal.az/download/dost_n2_2013.pdf (На азерб. языке).
6. Мамедов М.К., Абдуллаев Р.М. Чума. Сада. 2014;235 с.

References

1. Kuklev E.V., Toporkov V.P., Kuttyrev V.V. Chuma. [Rukovodstvo po epidemiologii infeksionnykh bolezney]. Eds. Briko N.I., Onishchenko G.G., Pokpovskii V.I. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. 2019;2:115-129. (In Russian).
2. Ladnyi I.D., Gold E.Yu., Marchuk L.M., Bogatyrev O.F. [Rukovodstvo po preduprezhdeniyu zanos a rasprostraneniya osobo opasnykh infektsiy]. M.: Meditsina. 1979;208 c. (In Russian).
3. Abdullayev R.M. Providing of permanent epizootical control for plague natural foci as a factor of epidemiological wellbeing of Azerbaijan stability. Modern Aciev. Azerb. Med. 2011;4:27-28. Available at: http://maamjournal.az/download/dost_n4_2011.pdf (In Azeri).
4. Talibzadeh A. Anti-plague service - 80 years of on the guard of epidemiological wellbeing of Azerbaijan. Biomedicine (Baku). 2011;3:34-40. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/protivochumhaya-sluzhba-80-let-ha-strazhe-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-azerbaydzhaha> (In Russian).
5. Abdullayev R.M., Ismailova R.I. Landscapic, ecological and epizootical peculiarities of the plague natural foci located on territory of the Azerbaijan. Modern Aciev. Azerb. Med. 2013;2:89-91. Режим доступа: http://maamjournal.az/download/dost_n2_2013.pdf (In Azeri).
6. Mamedov M.K., Abdullaev R.M. [Chuma]. Sada. 2014;235 p. (In Russian).

Информация о соавторах:

Н.Х.Халилов

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

Р.И.Исмаилова

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

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

М.К.Мамедов

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

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

Т.Г.Велиев

Проректор, Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан.

Information about co-authors:

Khalilov N.Kh.

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

Ismayilova R.I.

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

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

Mamedov M.K.

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

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

Veliyev T.G.

Vice-Rector, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11821

К 75-летию со времени детального описания острой лучевой болезни человека

Острая лучевая болезнь, как типовой патологический процесс, обусловленный свободными радикалами

Г.М.Мамедов

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

Резюме: Статья отражает развитие взглядов на природу острой лучевой болезни (ОЛБ) за последние 75 лет. Представленные в ней данные показывают особенности патогенеза ОЛБ и его связь с повышением концентрации свободных радикалов (СР) в организмах подвергавшихся действию ионизирующей радиации. Автор указывает на то, что развитие ОЛБ является типовым патогенетическим процессом, вызванным токсическими СР, формирующимися в организмах под действием разных патогенных факторов.

Ключевые слова: острая лучевая болезнь, свободные радикалы.

Для цитирования: Мамедов Г.М. К 75-летию со времени детального описания острой лучевой болезни человека / Острая лучевая болезнь, как типовой патологический процесс, обусловленный свободными радикалами. Биомедицина (Баку). 2020;18(4):27-30. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11821

Поступила в редакцию: 03.11.2020. Принята в печать: 27.11.2020.

To the 75th anniversary of the detailed description of acute radiation sickness in humans

Acute radiation sickness as a typical pathological process is due to free radicals

Mamedov G.M.

A.Aliyev's State Institute of Physician's Improvement, Baku, Azerbaijan

Abstract: The paper reflects development of views to nature of acute radiation sickness (ARS) for last 75 years. Data presented in the paper demonstrate specificity of the ARS' pathogenesis and its connection with process of increasing of free radicals (FR) concentration in organisms underwent action of ionizing irradiation. The author indicates that development of ARS is a typical pathological process caused with toxic FR, can be formed in organisms under the influence of various pathogenic factors.

Key words: acute radiation sickness, free radicals.

For citation: Mamedov G.M. To the 75th anniversary of the detailed description of acute radiation sickness in humans / Acute radiation sickness as a typical pathological process is due to free radicals. Biomedicine (Baku). 2020;18(4):27-30. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11821

Received: 03.11.2020. Accepted: 27.11.2020.

Для корреспонденции:**Г.М.Мамедов**

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

E-mail: giyasmgm@mail.ru

Corresponding author:**Mamedov G.M.**

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

E-mail: giyasmgm@mail.ru

Как известно, практически сразу после открытия в самом конце XIX в рентгеновских лучей (1895 г) и феномена естественной радиоактивности (1896 г) началось изучение характера влияния ионизирующих излучений (ИИ) на живые организмы. За последующие 40 лет в экспериментах на различных видах животных был описан ряд интересных феноменов и установлены ранее неизвестные закономерности. В то же время, наблюдения за людьми, подвергавшимися кратковременному воздействию невысоких доз ИИ, исчислялись единицами. Последнее было обусловлено отсутствием тогда производственных сфер, где люди могли бы подвергаться воздействию ИИ. Такими людьми становились лишь те рентгенологи, которые пренебрегали в процессе работы мерами безопасности и облучались в момент обследования пациентов, а также онкологи-радиологи, использовавшие радионуклиды в процессе лучевой терапии злокачественных опухолей (ЗО). Комплекс клинико-лабораторных признаков, отмечавшихся у этих лиц, сегодня известен, как проявления "хронической лучевой болезни" (ХЛБ) [1].

Ситуация изменилась в середине 1945 г, когда люди впервые столкнулись с искусственными источниками высокоинтенсивного ИИ, связанными с изготовлением и применением атомного оружия. Наиболее опасными из них стали атомные бомбы, применение которых прямо угрожало жизни и здоровью больших масс людей.

Первое применение атомных бомб произошло 6 и 9 августа 1945 г, когда была осуществлена бомбардировка крупных городов Японии - Хиросимы и Нагасаки, в которых в течение лишь нескольких минут погибло несколько десятков тысяч людей. Еще сотни тысяч жителей этих городов, бывших вне зоны прямого поражения атомных взрывов, выжили, хотя и в течение короткого времени подверглись действию достаточно высоких, но сублетальных доз ИИ. Именно у этих людей, обратившихся за медицинской помощью, осматривавшие их японские, а позднее и американские врачи, впервые описали ранее не встречавшийся и не описанный в литературе весьма своеобразный по проявлениям клинико-лабораторный синдром [2].

Интересно, что из-за необычности клинических проявлений этого состояния врачи, называли его именем одной из самых первых пациенток - "болезнью Мидори Нака". Ею оказалась 36-ти летняя актриса - пережив бомбардировку Хиросимы, 16 августа она добралась до Токио и несмотря на усилия врачей умерла 24 августа. Ее стали считать первым в мире человеком, погибшим от радиационного поражения. Уже позднее, описанный у нее

синдром стали прямо связывать с острым лучевым поражением организма, которое ныне называют "острой лучевой болезнью" (ОЛБ).

В процессе целенаправленного изучения ОЛБ были выделены клинические стадии ее развития и установлено, что в основе патогенеза основных проявлений лежит селективное преимущественное повреждение быстро пролиферирующих тканей и, в первую очередь, эпителия кожи и кишечника, а также кроветворных тканей. Последнее проявляется в форме развития выраженной лейкопении и клеточного "обеднения" и даже "опустошения" костного мозга. Закономерным итогом становилось резкое возрастание частоты инфекционных заболеваний и, в том числе, вызванных условно-патогенными возбудителями, а также заметное удлинение сроков отторжения кожи, пересаженной облученным больным [3].

Последующие эксперименты на животных и наблюдения за людьми, подвергавшимися действию высоких и низких доз ИИ, показали, что если в основе развития ХЛБ и ее типичных последствий лежит дозозависимое стохастическое действие радиации, то возникновение ОЛБ, всегда связано с дозозависимыми детерминированными эффектами радиации.

Это косвенно указывало на то, что развитие более характерных для ХЛБ эффектов воздействия ИИ связано с повреждением генетического аппарата клеток и проявляющихся лишь у потомства организма в форме генетических расстройств и возникновения лейкозов и ЗО.

Напротив, развитие типичных для ОЛБ детерминированных эффектов связано с развитием в самом организме (но не у его потомства) радиационных поражений клеточных структур вплоть до гибели клеток посредством некроза, а чаще, апоптоза. Эти эффекты возникают, когда число клеток, потерявших способность к воспроизводству или нормальному функционированию, достигает критического значения, при котором заметно нарушаются функции пораженных органов [1].

Изначально, большинство биологических эффектов ИИ, как и патогенное действие радиации, объясняли, исходя из различных теоретических концепций, считая основой биологического действия радиации вызванную энергией ИИ ионизацию и возбуждение атомов, из которых построены структуры клеток живых объектов.

Однако, уже к середине 50-х гг XX представления о патогенном действии ИИ стали конкретизироваться. Так, в 1954 г в США Ребекка Гершман (R.Gershman) и ее сотрудники установили, что токсическое действие продуктов радиации на клетки

связано с повышением в клетке химически высокоактивных дериватов кислорода, альтерирующих структурные элементы клетки [4]. На основе этих и ряда других наблюдений в 1956 г американец Денхем Хармен (D.Harman) разработал основы концепции, по которой негативно-деструктивное действие ИИ на клетки, как и при старении, опосредуют повреждающие клетки высокоактивные в химическом отношении свободные радикалы [5].

Однако, уже в начале 60-х гг XX в эта концепция, была дополнена и развита трудами ряда исследователей в форме универсальной биофизической доктрины, получившей название "теории свободных радикалов", которая к концу 80-х гг стала успешно использоваться для объяснения ряда биологических эффектов и патологических процессов.

Согласно этой теории, интегральным метаболическим итогом воздействия ИИ на клетки является вызванное ионизацией резкое повышение интенсивности окислительных реакций (окислительный взрыв), в основе которого лежит активация свободно-радикального окисления, обусловленная сверхактивными метаболитами кислорода. Последние инициирует развитие перекисного окисления липидов (ПОЛ), сопровождающегося множественными химическими повреждениями не только липидных, но и белковых компонентов биомембран.

Поэтому эти процессы ведут к деструкции, в первую очередь, внутриклеточных мембран (в том числе, мембраны оболочечной) и мембранных оргanelл - лизосом и митохондрий.

Повреждение лизосом ведет к выходу в цитоплазму большого количества различных гидролитических ферментов и автолизу внутриклеточных структур. Повреждение митохондрий закономерно ведет к энергетическому "голоданию" клетки, дальнейшей стимуляции ПОЛ, а также к запуску апоптоза посредством "митохондриального" пути.

Повреждения внутриклеточных мембранных структур приводят к трансформации их биологических свойств и нарушению выполняемых ими функций: обеспечения компартментализации клетки, сохранения физиологически целесообразных внутриклеточных градиентов пластических, энергетических регуляторных веществ и, в результате, к грубым изменениям внутриклеточного транспорта веществ и энергии и, в итоге, метаболизма в целом.

Очевидно, что быстрота развития и интенсивность указанных выше процессов и, соответственно, выраженность их клинико-лабораторных проявлений непосредственно зависят от ряда факторов и, важнейшего из них - поглощенной дозы ИИ. Чем она выше, тем интенсивнее развивается повреждение, и даже деструкция клеток-"мишеней".

На конечный результат действия ИИ на клетки и выраженность его патогенных последствий существенное влияние оказывает и комплекс радиозащитных (репарационных) систем. При этом, если при ХЛБ важнейшее значение имеют механизмы, реализуемые на клеточно-молекулярном уровне (механизмы молекулярной репарации повреждений генома), то при развитии ОЛБ на первый план выходят механизмы, ослабляющие патогенное значение непосредственных последствий радиационного воздействия, действующие на уровне целого организма.

Среди них важно наличие и уровень в клетке биохимических систем анти-свободнорадикальной (антиоксидантной) защиты, обеспечивающих немедленную инактивацию накапливающихся в клетке активных метаболитов кислорода (прямой эффект) и осуществляющие их захват и выведение из организма в химически модифицированной форме (непрямой эффект). Очевидно, что при нарушении функций этих систем уязвимость клеток к действию ИИ может повыситься.

Итак, сегодня очевидно, что значение теории свободных радикалов отнюдь не ограничивается объяснением патогенеза лучевых повреждений и, в частности, патогенеза ОЛБ. Она стала идеологическим ключом к разгадке многих пограничных и патологических процессов и, в том числе, приблизила нас к пониманию внутренних механизмов патогенеза целого ряда заболеваний и, в том числе, "болезней цивилизации" и даже стресса и объяснила механизмы терепевтического действия различных факторов и, в частности, противоопухолевых и некоторых противовирусных препаратов.

При этом, если сегодня развитие окислительного стресса рассматривается, как формирующаяся во многих случаях типовая адаптационная реакция, то ОЛБ, на модели которой была изучена роль свободных радикалов, можно считать лишь одним из характерных типовых процессов, обусловленных свободными радикалами.

Литература

1. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. М.: Медицина. 1971;384.
2. Радиобиология. Под ред. Н.П.Лысенко, В.В.Пак. СПб: Лань. 2019;571.
3. Тимофеев-Ресовский Н.В., Савич А.В., Шальнов М.В. Введение в молекулярную радиобиологию: физико-химические основы. М.: Медицина. 1981;319.
4. Gershman R., Gilbert DL., Nye SW. et al. Oxygen poisoning and x-irradiation: a mechanism in common. Science. 1954;119(3097):623-6. DOI: 10.1126/science.119.3097.623.
5. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol. 1956 Jul;11(3):298-300. DOI: 10.1093/geronj/11.3.298.

References

1. Guskova A.K., Baisogolov G.D. Luchevaya bolezni cheloveka [Radiation Disease in Man]. Moscow: Meditsina. 1971;384. (in Russian).
2. Radiobiologiya. Eds. Lysenko H.P., Pak V.V. SPb: Lan. 2019;571. (in Russian).
3. Timofeev-Resovskii H.V., Savich A.V., Shalnov M.V. Vvedenie v molekulyarnuyu radiobiologiyu: fiziko-khimicheskie osnovy. M.: Meditsina. 1981;319. (in Russian).
4. Gershman R., Gilbert DL., Nye SW. et al. Oxygen poisoning and x-irradiation: a mechanism in common. Science. 1954;119(3097):623-6. DOI: 10.1126/science.119.3097.623.
5. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol. 1956 Jul;11(3):298-300. DOI: 10.1093/geronj/11.3.298.

DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11822

К 50-ти летию визуализации вируса гепатита В

Идентификация частиц вируса гепатита В, как важный шаг к постижению природы этого вируса и вызываемой им инфекции

Ф.Р.Ханкишиев

Волгоградский государственный медицинский университет, г.Волгоград, Российская Федерация

Резюме: Очерк посвящен памяти исследователей, которые смогли визуализировать частицы вируса гепатита В (ВГВ) и с помощью электронного микроскопа установить особенности строения этого вируса. Автор отмечает, что эти исследования имели важное значение для дальнейшего прогресса в изучении ВГВ и вызываемой им инфекции.

Ключевые слова: вирус гепатита В, электронная микроскопия.

Для цитирования: Ханкишиев Ф.Р. К 50-ти летию визуализации вируса гепатита В / Идентификация частиц вируса гепатита В, как важный шаг к постижению природы этого вируса и вызываемой им инфекции. Биомедицина (Баку). 2020;18(4):31-34. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11822

Поступила в редакцию: 06.11.2020. Принята в печать: 27.11.2020.

To the 50th anniversary of hepatitis B virus visualisation

Identification of hepatitis B viral particles as an important step in comprehending of nature of this virus and the infection it causes

Khankishiyev F.R.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Abstract: The essay is dedicated to the memory of researchers who were able to visualize particles of the hepatitis B virus (HBV) and, using an electronic microscope, to establish the features of this virus' structure. The author notes that these studies were important for further progress in the study of HBV and the infection it causes.

Key words: hepatitis B virus, electron microscopy.

For citation: Khankishiyev F.R. To the 50th anniversary of hepatitis B virus visualisation / Identification of hepatitis B viral particles as a important step in comprehending of nature of this virus and its infection. Biomedicine (Baku). 2020;18(4):31-34. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11822

Received: 06.11.2020. Accepted: 27.11.2020.

Для корреспонденции:

Ф.Р.Ханкишиев

Студент 6-го курса, лечебно-профилактический факультет, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Российская Федерация.

E-mail: farhadkhankishiyev@gmail.com

Corresponding author:

Khankishiyev F.R.

6th year Medical Student, General Medicine Faculty, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation.

E-mail: farhadkhankishiyev@gmail.com

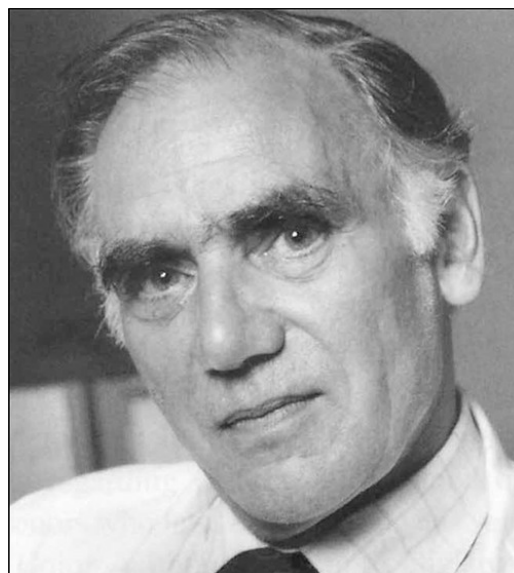
Хотя с легкой руки Ф.МакКэллума с 1947 г для обозначения ранее известного "сывороточного гепатита" стали применять термин "вирусный гепатит В", вопрос о возбудителе этого заболевания оставался без определенного ответа в течение двух десятилетий [1].

Вместе с тем, нельзя не признать, что "свет в конце туннеля" в решении этого вопроса неожиданно для многих появился еще осенью 1963 г, когда американский врач и генетик Барух Бламберг (B.Blumberg) из Национального института здоровья в Бетезде и его коллега Харви Альтер (H.Alter) в крови аборигенов Австралии описали ранее неизвестный белок, который они назвали "австралийским антигеном" (АА). Изначально ученые предположили, что данный антиген может быть связан с лейкозом и синдромом Дауна. И только в 1965 г Бламберг предположил, что АА возможно связан с возбудителем гепатита В (ГВ) [2].

Первое, хотя и косвенное, доказательство обоснованности этого предположения появилось только в 1968 г, когда вирусолог Альфред Принс (A.Prince) из Центра трансфузиологии в Нью-Йорке обнаружил в крови больных ГВ белок, похожий на описанный Бламбергом АА и предположил, что он является антигеном вируса ГВ (ВГВ). Однако, вопрос об идентичности этих белков оставался без ответа, поскольку в то время антиген ВГВ определяли в реакции иммунодиффузии или в иммуноэлектрофорезе и существование связи АА с какими-либо вирусными частицами оставалось недоказанным [3].

В 1969 г английский вирусолог Дэвид Дейн (D.M.Dane) и его коллеги Колин Камерон (C.Cameron) и Мойсей Бриггс (M.Briggs), также работавшие в лондонской больнице Мидлсекс, провели интересное наблюдение. В препарате крови пациента с гемофилией, у которого в реакции иммунодиффузии был выявлен АА, при электронномикроскопическом исследовании проявилась необычная картина.

В частности, в препарате выявлялось огромное количество мелких частиц, а также более крупных сферических структур со средним диаметром 42 нанометра (нм). Более того, там присутствовали и удлиненные структуры большей протяженности, которые в поперечнике также имели размер в 42 нм. Ученые предположили, что наиболее крупная сферическая структура представляет собой частицу вируса, а мелкие структуры, расположенные на поверхности крупной частицы, сформированы белком, входящим в состав АА. Сразу после публикаций этих результатов в 1970 г, крупные частицы стали эпонимически называть "частицами Дей-



Дэвид Дейн
(1923-1998)

на", считая их вирионами ВГВ [4].

Однако, оставалось неясным какая из структур частиц Дейна обладает свойствами АА. Для решения этого вопроса ученые привлекли Джун Алмейда, работавшую в лаборатории Хаммерсмитского госпиталя в Лондоне и признанную блистательным специалистом в области электронной микроскопии вирусов [5].

Для решения этого вопроса Алмейда использовала метод иммуноэлектронной микроскопии (ИЭМ), позволявший иммунологически идентифицировать целые вирионы и их отдельные фрагменты. Допустив, что частицы вируса покрыты липидной оболочкой, до просмотра часть препаратов она обработала разрушающими жиры детергентами.

Оказалось, что периферия частицы Дейна представлена наружной липопротеиновой оболочкой вируса (пеплосом), внутри которой располагается "ядро". Она установила, что ядро, имеющее средний диаметр 28 нм и многогранную (икасаэдрическую) структуру и представляет собой нуклеокапсид ВГВ, заключающий в себе геном этого вируса. При этом, благодаря методу ИЭМ стало ясно, что носителями серологических свойств АА являются поверхностно расположенные мелкие сферические частицы. В силу этого позднее АА получил название "поверхностного антигена ВГВ" - HBsAg [3, 6].

Позднее, уже в 1970 г, сравнивая фото ВГВ, полученные с помощью обычной электронной микроскопии и с помощью ИЭМ, Алмейда обнаружила, что внутри вириона имеется "сердцевина" (core), обладающая антигенными свойствами,

отличающими ее от HBsAg. Поэтому в публикации, посвященной этому аспекту изучения вируса, изданной в 1971 г, данный антиген ВГВ назван "сердечинным" - HBcAg [7].

Упомянутые выше исследования сформировали идеологический и, даже, методологический базис для расширения масштабов дальнейшего изучения как самого вируса, так и вызываемой им инфекции.

Так, важным итогом этих исследований стало наблюдение, проведенное Алмейда и А. Уотерсон (A. Waterson), которые показали, что иммунный ответ, формируемый при ВГВ инфекции, может быть неоднозначным, а его интенсивность может колебаться в широком диапазоне. Это стало основой для гипотезы этих ученых о том, что повреждающее действие ВГВ на клетки печени и, соответственно, клинические проявления ГВ, прямо предопределяются индивидуальной интенсивностью иммунной реакции организма [9]. Это означало, что в ряде ситуаций инфекция может протекать без симптомов - в форме здорового носительства ВГВ. Заметим, что обоснованность этих выводов была полностью доказана только к началу 80-х гг [6].

Уместно отметить и то, что применение методов, использованных для визуализации ВГВ, за-

метно расширило возможности электронной микроскопии не только в дальнейшем изучении этого вируса, но и при разработке более доступных диагностических тестов, позволяющих выявлять антигены ВГВ и антитела к ним.

Интересно и то, что оценивая чувствительность таких тестов, Д. Дейн еще в 1972 г впервые четко высказал мысль о том, что высокая концентрация вируса в плазме крови может способствовать его проникновению в разные биожидкости и, в том числе, секретлируемые половыми органами. Появление же ВГВ в этих биожидкостях создает предпосылку передачи инфекции половым путем, который является одним из проявлений контактного механизма передачи возбудителя. Сегодня мы знаем, что уже к концу 70-х гг XX в были получены убедительные доказательства того, что в естественных условиях ВГВ, главным образом, распространяется посредством именно полового пути.

Таким образом, учитывая изложенные выше данные, можно говорить о том, что визуализация частиц ВГВ, как и в свое время, открытие АА, сыграло важную роль в изучении инфекции и оказалось мощным стимулом для дальнейших плодотворных изысканий в области изучения как гепатита В, так и других вирусных гепатитов.

Литература

1. Мамедов М.К. Фредерик МакКэллум и его вклад в развитие вирусологии. Биомедицина (Баку). 2019;4:4-9. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10022
2. Михайлов М.И., Мамедов М.К. К сорокалетию открытия "австралийского" антигена. Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2004;5:119-124.
3. Михайлов М.И., Мамедов М.К. Эволюция взглядов на этиологию гепатита: от дискразической теории к вирусной. Вирусные гепатиты (Москва). 2004;1:3-7.
4. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. Lancet. 1970;1(7649):695-8. DOI: 10.1016/s0140-6736(70)90926-8.
5. Рубинчик С.М., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. К 90-летию со дня рождения Джун Алмейда / Джун Алмейда и ее вклад в развитие медицинской вирусологии. Биомедицина (Баку). 2020;18(3):21-28. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11814
6. Hedley-Whyte J, Milamed DR. Hepatitis B: Prevalence, Hope. Ulster Med J. 2019;88(2):118-123. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6500415/pdf/umj-88-02-118.pdf>
7. Almeida JD, Rubenstein D, Stott EJ. New antigen-antibody system in Australia-antigen-positive hepatitis. Lancet. 1971 Dec 4;2(7736):1225-7. DOI: 10.1016/s0140-6736(71)90543-5.
8. Almeida JD, Waterson AP. Immune complexes in hepatitis. Lancet. 1969 Nov 8;2(7628):983-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(69)90540-6.

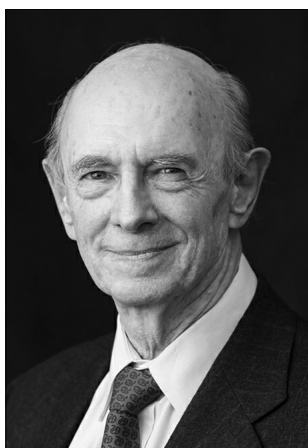
References

1. Concerning 90 years anniversary of antiplague service Azerbaijan. Biomedicine (Baku). 2019;4:4-9. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10022. (In Russian).
2. Mikhailov M.I., Mamedov M.K. K sorakaletiyu otkrytiya "avstraliyskogo" antigena. Zh. mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2004;5:119-124. (In Russian).
3. Mikhailov M.I., Mamedov M.K. Evolyutsiya vzglyadov na etiologiyu gepatita: ot diskrazicheskoy teorii k virusnoy. Viyusnie gepatity (Moskva). 2004;1:3-7. (In Russian).
4. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. Lancet. 1970;1(7649):695-8. DOI: 10.1016/s0140-6736(70)90926-8.
5. Rubinchik S., Dadasheva A.E., Mamedov M.K. To the 90th anniversary of the birth of June Almeida / June Almeida and her contribution to medical virology development. Biomedicine (Baku). 2020;18(3):21-28. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11814
6. Hedley-Whyte J, Milamed DR. Hepatitis B: Prevalence, Hope. Ulster Med J. 2019;88(2):118-123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6500415/pdf/umj-88-02-118.pdf>
7. Almeida JD, Rubenstein D, Stott EJ. New antigen-antibody system in Australia-antigen-positive hepatitis. Lancet. 1971 Dec 4;2(7736):1225-7. DOI: 10.1016/s0140-6736(71)90543-5.
8. Almeida JD, Waterson AP. Immune complexes in hepatitis. Lancet. 1969 Nov 8;2(7628):983-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(69)90540-6.

ХРОНИКА

О присуждении нобелевских премий в 2020 году

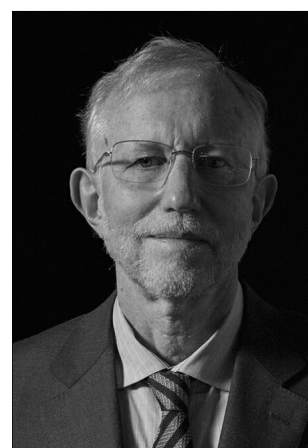
В 2020 г Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена "за открытие вируса гепатита С" трем ученым: Харви Алтеру (H.J.Alter) из США, Майклу Хаутону (M.Houghton) из Великобритании и Чарлзу Райсу (C.Rice) из США.



Харви Алтер



Майкл Хаутон



Чарлз Райс

В представлении Нобелевского комитета особо отмечено, что исследования названных выше ученых, до сих пор продолжающих работу с вирусом гепатита С (ВГС), принесли неоценимую пользу современному человечеству, позволив разработать эффективные меры по диагностике, этой инфекции этого заболевания и его предотвращению.

Х.Алтер впервые в ходе тщательных наблюдений за людьми, которым переливали кровь, не содержащую вирус гепатита В, а позже в опытах на приматах доказал реальное существование самостоятельного вируса, являющегося возбудителем посттрансфузионного гепатита, не связанного с вирусами гепатита А и В. Именно результаты его изысканий стали тем базисом, на которых стала возможным идентифицировать этот вирус.

М.Хаутон был удостоен премии за цикл проведенных руководимой им группой ученых пионерских научных молекулярно-генетических и иммунологических исследований, завершившихся идентификацией ВГС и разработкой метода клонирования его генома, а также созданием и внедрением в широкую практику методов лабораторной (серологической и молекулярно-генетической) диагностики инфекции, вызываемой этим вирусом.

Научными достижениями Ч.Райса признаны его исследования по созданию экспериментальных моделей инфекции на клеточных линиях и животных, использование которых в дальнейшем позволило установить важнейшие особенности биологии ВГС и, в том числе, имеющие существенное значение для репродукции вируса. На основе этих представлений были созданы высокоэффективные лекарственные препараты для лечения гепатита С, появление которых ознаменовало новую эру высокоэффективной терапии этого заболевания.

В 2020 г Нобелевская премия по химии была присуждена Дженнифер Дудна (J.Doudna) из США и Эммануэль Шарпантье (E.Charpentier) из Франции "за исследование метода редактирования генома" и разработку технологии "генетических ножниц".



Дженнифер Дудна



Эммануэль Шарпантье

Авторы идентифицировали у микроорганизмов специальную систему CRISPR, работающую на основе коротких палиндромных повторов, регулярно расположенных кластеров (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), благодаря которой бактерии способны "находить и избавляться" от проникших в них молекул вирусных РНК или ДНК.

Более того, изучив работу этой системы, ученые разработали на основе ее искусственный аналог этой системы, работающий по типу "генетических ножниц" точно и эффективно там, где необходимо самому исследователю в зависимости от поставленных задач.

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ЗАКИРА ОМАР ОГЛЫ КАРАЕВА



24 ноября 2020 г азербайджанская микробиология понесла большую утрату - в возрасте 79 лет скончался Закир Омар оглу Караев, известный ученый-микробиолог и иммунолог, Заслуженный деятель науки, член-корреспондент Национальной Академии наук Азербайджана, академик Международной экоэнергетической академии и Нью-Йоркской академии, профессор, доктор медицинских наук, бывший заведующий кафедрой микробиологии и иммунологии Азербайджанского медицинского университета (АМУ).

З.О.Караев родился 27 ноября 1941 года в селе Геерчин Дилижанского района Западного Азербайджана (ныне Республика Армения). В 1962 г он с отличием окончил лечебно-профилактический факультет Азербайджанского медицинского института им. Н.Нариманова (АМИ) и работал врачом в Гейченском районе Западного Азербайджана. В 1964-1967 гг был аспирантом АМИ по специальности "микробиология" и в 1968 г защитил кандидатскую диссертацию по теме "Влияние полиеновых антибиотиков на иммунорезис". В 1968-1974 гг был директором ЦНИЛ АМИ, а в дальнейшем почти 20 лет работал в г.Ленинграде.

В 1974 г в г.Ленинграде он защитил докторскую диссертацию на тему "Изучение механизма действия антибиотиков на иммунную реактивность организма" по специальностям "микробиология" и "иммунология" и в том же году был избран старшим научным сотрудником лаборатории микологии при кафедре микробиологии Ленинградского института усовершенствования врачей, где работал вместе с профессором П.Н.Кашкиным. С 1975 г по 1982 г он был директором лаборатории, а с 1982 по 1993 г директором Научного центра глубоких микозов Минздрава СССР и одновременно Центра по микозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и в 1980-1994 гг был экспертом ВОЗ по этой проблеме. В эти же годы он был членом Проблемных комиссий по экологии и микробиологии, Междисциплинарного экспертного совета Министерства здравоохранения и медицинской промышленности СССР.

В 1993 г З.О.Караев был приглашен в Азербайджан и назначен директором НИИ вирусологии, микробиологии и гигиены в г.Баку (ныне НИИ медицинской профилактики им. В.Ахундова). Однако из-за разногласий с руководством Минздрава оставил этот пост и с 1995 г до 1998 г был деканом медицинского факультета университета "Хазар". В период 1998-2001 гг работал профессором кафедры микробиологии медицинского факультета Стамбульского университета, а в 2001 г был избран профессором, а вскоре руководителем кафедры микробиологии и иммунологии АМУ.

Эту кафедру он возглавлял до 2018 г и оставался ее консультантом до конца жизни. Лекции, которые он читал как на азербайджанском и русском, так и на английском языках, студенты всегда слушали с большим интересом. Помимо этого он не прекращал научные исследования и руководил работой молодых исследователей.

Профессор З.О.Караев был крупным ученым, известным за пределами Азербайджана. Более 15 лет он возглавлял ученый совет АМУ по защита диссертаций по микробиологии, эпидемиологии и гигиене.

Многие годы он был почетным членом научных обществ медицинских микологов Франции, Германии и Японии, членом редакционной коллегии "Международного журнала микологии, фитопатологии и здоровья" (Германия). За заслуги в развитии микологии в 2007 г он был удостоен "Премии имени П.Н.Кашкина" Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию России.

Он автор и соавтор 4 монографий и учебника по микробиологии на азербайджанском языке, нескольких патентов и порядка 250 научных работ, из которых около полусотни включены в международные каталоги. Под его руководством подготовлены 21 доктор и 70 кандидатов наук, многие из которых сегодня занимают высокие позиции в научных учреждениях и университетах как в нашей стране, так и за ее пределами.

Ушел из жизни не только превосходный педагог и крупный ученый, но и добрый и отзывчивый человек, который всегда стремился помочь не только близким, но и всем, кто к нему обращался. Светлую память о нем навсегда сохранят его друзья, коллеги, ученики и студенты.

Редакционная коллегия журнала "Биомедицина"

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА РАСИМА ДЖАФАР ОГЛЫ ДЖАФАРОВА

8 ноября 2020 г на 74 году жизни после продолжительной болезни скончался Расим Джафар оглы Джафаров, известный онколог, Заслуженный врач, старший научный сотрудник отделения общей онкологии Национального центра онкологии (НЦО), доктор философии по медицине, профессор Международной Экоэнергетической Академии (МЭА).

Он родился 12 февраля 1947 г. Окончив в 1971 г лечебный факультет Азербайджанского медицинского института им. Н.Нарманова, он работал хирургом, а в 1976 г поступил в клиническую ординатуру в НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии в г. Баку (с 1995 г - НЦО). В 1979 г он был принят на работу и проработал в НЦО до конца жизни - ординатором, затем младшим, а позднее, старшим научным сотрудником, а с 1993 г до 2013 г - заместителем Генерального директора по научной работе НЦО.

В 1983 г во Всесоюзном онкологическом научном центре АМН СССР в г.Москве защитил кандидатскую диссертацию. В 1995 г он получил звание доцента, а в 2001 г - профессора МЭА. Он соавтор 2 монографий, изобретений и патентов, а также более 200 научных работ. Много сил он отдал подготовке молодых врачей-онкологов и их приобщения к достижениям клинической онкологии.

Его деятельность получила высокую оценку: в разные годы он был удостоен Почетных грамот Министерства здравоохранения, а также звания "Заслуженный врач".

Р.Д.Джафаров был превосходным специалистом и доброжелательным, интеллигентным и отзывчивым человеком. Будучи равнодушным к проблемам других людей, он завоевал большой авторитет коллег и любовь больных. Его уже нет среди нас, но мы его друзья и коллеги навсегда сохраним о нем самые добрые воспоминания.

Редакционная коллегия журнала "Биомедицина"