

СОДЕРЖАНИЕ
журнала "БИОМЕДИЦИНА"
№ 3, 2006 год

Обзоры

М.К.Мамедов, А.Э.Дадашева, А.А.Кадырова
3 Онкологические аспекты инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека

Оригинальные статьи

А.У.Тугегенова, Н.А.Гунько
11 Стратегия борьбы с фальсификацией лекарственных средств в Республике Казахстан

Н.А.Гунько
14 Борьба с фальсификацией лекарств - один из аспектов фармацевтической биоэтики

Р.К.Таги-заде
17 Подгруппы антигена А и их распространенность у азербайджанцев

З.О.Караев, А.И.Курбанов
21 Антиоксидантная система микроорганизмов

Ф.Э.Садыхова, Х.Т.Кахраманова, Э.Н.Халилов
26 К сорбционным свойствам отечественных, модифицированных катионами цеолитов относительно бактериальной и вирусной флоры

Краткие сообщения

М.К.Мамедов
30 Типы воздействия вирусов на иммунную систему: подходы к классификации иммунологических эффектов

Н.А.Алиева
32 Распространенность инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди пациентов многопрофильного хирургического стационара

Н.Р.Рзаева, А.А.Гулиева, А.А.Рахимов, Н.А.Гамидова
34 Лабораторные показатели периферической крови, отражающие функциональное состояние печени у группы здоровых жителей г.Баку

История биомедицины

36 К двадцатилетию первых исследований ВИЧ-инфекции в Азербайджане

CONTENTS
"BIOMEDICINE" journal
No 3, 2006

Reviews

M.Mamedov, A.Dadasheva, A.Kadiyrova
3 Oncologic aspects of infection caused by human immunodeficiency virus

Original articles

A.Tulegenova, N.Gunko
11 Strategy of struggle with false medicines in Republic of Kazakhstan

N.Gunko
14 The struggle against false medicines - one of aspects of pharmaceutical bioethics

R.Tagi-zadeh
17 Subgroups of antigen A and their spreading among azerbaijanians

Z.Karaev, A.Kurbanov
21 The antioxidant system of microorganisms

F.Sadykhova, Kh.Kakhramanova, E.Khalilov
26 To sorbtional properties of domestic zeolites modified by cations concerning bacterial and virus flora

Brief communications

M.Mamedov
30 Types of viruses influence to immune system: approaches to classification of immunologic effects

N.Aliyeva
32 Spreading of infections caused by hepatitis B and C viruses among patients in multiprofilsed surgical hospital

N.Rzayeva, A.Guliyeva, A.Rahimov, N.Gamidova
34 Laboratory indicators of the blood reflected of the liver functional condition among group of healthy inhabitants of Baku

History of biomedicine

36 To 20-th of first investigations of HIV-infection in Azerbaijan

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Онкологические аспекты инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека

М.К.Мамедов, А.Э.Дадашева, А.А.Кадырова

Национальный центр онкологии, Центр по борьбе с СПИД, г.Баку

Летом 1981 г. в бюллетене американского Центра по контролю за заболеваниями (CDC) появилось сообщение о том, что одним из частых проявлений ранее неизвестного заболевания, которое лишь через год получило название "синдрома приобретенного иммунодефицита" (СПИД), является саркома Капоши (СК). Вскоре было установлено, что среди всех клинических проявлений СПИД онкологические заболевания, а именно - СК и лимфомы (ЛФ), по частоте регистрации уступают лишь "оппортунистическим" и вторичным инфекциям. Это послужило основанием для включения этих заболеваний в качестве диагностических критериев уже в 1-ю клиническую классификацию СПИД, разработанную специалистами CDC в конце 1981 г (15, 32).

Дальнейшие исследования показали, что у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) - возбудителем СПИД, ощутимо повышена частота возникновения и ряда других онкологических заболеваний, отмечаемых более, чем у трети больных с клинически манифестным СПИД. Этот факт привлек к ВИЧ-инфекции внимание онкологов и уже в 1986 г. в программу проходившего в г.Будапеште XIV Международного противоракового конгресса впервые была включена секция, посвященная злокачественным опухолям (ЗО) у больных СПИД. В работе этой секции приняли участие и первооткрыватели ВИЧ - R. Gallo и L. Montagnier, выступившие здесь с проблемными докладами (3).

Доля ЗО, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, в общем балансе онкологической заболеваемости продолжает неуклонно расти, и научно-клиническая значимость ВИЧ-инфекции для онкологии никем не оспаривается (14, 22).

Эта проблема неизменно обсуждается на всех крупных международных онкологических форумах, а в издаваемые в последние годы руководства по онкологии включаются, хотя и не большие по объему, разделы, посвященные клинической характеристике ЗО, наиболее часто встречающихся у ВИЧ-инфицированных лиц. Все чаще ставится вопрос о целесообразности включения в программу первичной специализа-

ции онкологов и повышения их квалификации самостоятельного раздела, посвященного рассмотрению ВИЧ-ассоциированной онкологической патологии (24, 40).

В то же время учебная и даже монографическая литература, содержащая обобщенное рассмотрение онкологических аспектов ВИЧ-инфекции все еще остается ограниченной, а уровень информированности в этой области как инфекционистов, так и онкологов - неудовлетворительным. Более 15 лет назад нами был издан ряд научных обзоров, освещающих эту проблему (1, 2, 9, 10, 19). Однако за эти годы представления о взаимосвязи ЗО и ВИЧ-инфекции заметно расширились. Это и побудило нас вернуться к этой проблеме и попытаться в данном обзоре кратко, в свете существующих сегодня представлений охарактеризовать онкологические аспекты ВИЧ-инфекции.

Сегодня в проблеме изучения взаимосвязи ВИЧ-инфекции и ЗО можно выделить 3 основных аспекта: 1) эпидемиологический, отражающий нозологический спектр ЗО и частоту выявления различных ЗО у ВИЧ-инфицированных лиц; 2) клинико-терапевтический, касающийся особенностей течения ЗО у ВИЧ-инфицированных лиц и возможностей повышения эффективности лечения у них онкологических заболеваний и 3) этиопатогенетический, рассматривающий причины повышения частоты возникновения ЗО у ВИЧ-инфицированных лиц.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ. По частоте регистрации среди всех клинических проявлений ВИЧ-инфекции ЗО уступают лишь вторичным и оппортунистическим инфекциям и наблюдаются почти у половины больных клинически манифестными формами ВИЧ-инфекции. При этом среди регистрируемых у них ЗО, в первую очередь, следует назвать СК, отмечаемую почти у 30% пациентов, и ЛФ, возникающие примерно у 7-10% больных СПИД (24).

СК, впервые описанная венгерским дерматологом Морицем Капоши еще в 1872 г., представляет собой умеренно злокачественную опухоль ангиоцеллюлярного гистогенеза. До "выхо-

да на арену" ВИЧ-инфекции она оставалась редким заболеванием и среди всех ЗО на ее долю приходилось не более 0,03% (идиопатическая или "спорадическая" СК), исключая страны экваториальной Африки, где СК составляла 4-6% всей онкологической патологии ("эндемическая" СК). Кроме того, была известна третья разновидность этой ЗО - "иммуносупрессивная" СК, которая часто возникает у лиц, получивших массивную или длительную иммуносупрессивную терапию (7, 20).

После 1979 г. показатель заболеваемости СК стал эксплозивно расти, а связь такой СК с ВИЧ-инфекцией послужила поводом назвать ВИЧ-ассоциированную СК - "эпидемической СК". Такая СК стала первой ЗО человека, которая приобрела эпидемическое распространение. Согласно расчетам, СК у ВИЧ-инфицированных лиц возникает в 75-100 тысяч раз чаще, чем среди остальной части населения (24).

Уместно отметить, что ряд авторов приводят доказательства того, что СК не является истинной ЗО, а представляет собой реактивную поликлональную гиперплазию сосудистых эндотелиальных, гладкомышечных и адвентициальных клеток, в которых не экспрессированы онкогены и нет мутаций (4).

Патогенез "спорадической" СК связывают с дисбалансом некоторых паракринных цитокинов, влияющих на пролиферативную активность сосудистых клеток и угнетающих их апоптоз. Основным фактором, инициирующим развитие СК, считается хроническая инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 8 типа. В случае "эпидемической" СК, в ее возникновение вносит вклад и продукт экспрессии *tat*-гена ВИЧ, способствующий формированию цитокинового дисбаланса (8, 20).

Тот факт, что у ВИЧ-инфицированных гомосексуалистов СК возникает почти в 10 раз чаще, нежели у лиц из других групп повышенного риска инфицирования ВИЧ, пока не нашел удовлетворительного объяснения, хотя высказано мнение о возможной роли некоторых ростовых факторов, содержащихся в ректально инкорпорируемой сперме, а также инфицирования другими агентами, например, вирусом цитомегалии (4, 23).

Под термином "лимфомы" понимается совокупность всех нелейкемических ЗО гемопоэтического и лимфоидного гистогенеза. ЛФ, описанная в 1832 г. Т.Ходжкиным и прежде именовавшаяся "лимфогранулематозом", ныне называется "ходжкинской ЛФ" (ХЛ). ЗО лимфоидного гистогенеза, не имеющие отношения к ХЛ (первая из них была описана в 1863 г. Р.Вирховым, назвавшим ее "лимфосаркомой") сегодня объединяются под общим названием "неходжкинские лимфомы" (НХЛ).

С 1974 г. была разработана классификация НХЛ, в которой эти опухоли, в зависимости от клеточного происхождения были по иммунофенотипу подразделены на Т-клеточные НХЛ и В-клеточные НХЛ. Такое деление НХЛ сохранилось и в настоящее время, хотя в евро-американской классификации ЛФ (1994) было выделено 12 форм В-клеточных НХЛ и 11 форм НХЛ, относящихся к Т-клеточным и НК-клеточным (происходящим из естественных киллерных клеток) НХЛ, а также 5 форм ХЛ (18).

Среди ЛФ, возникающих у ВИЧ-инфицированных лиц, наиболее часто встречается первичная ЛФ головного мозга: у них эта опухоль регистрируется в 3 тысячи раз чаще, чем у остальной части популяции. Поэтому она, как и СК, принята в качестве одного из главных диагностических критериев клинически манифестной ВИЧ-инфекции (17, 21).

Не менее 90% ЛФ, возникающих у ВИЧ-инфицированных лиц, относятся к НХЛ, имеющим В-лимфоцитарное происхождение - у ВИЧ-инфицированных они возникают, примерно, в 100 раз чаще, чем у неинфицированных. Среди них наибольшее значение имеет ЛФ Беркита, частота регистрации которых на фоне ВИЧ-инфекции в 1000 раз выше, нежели в общей популяции. Несколько реже встречаются ЛФ, относящиеся к "ни-В, ни-Т" фенотипу, диффузные недифференцированные крупноклеточные лимфобластные, лимфоплазмоцитарные и гистиоцитарные иммунобластные ЛФ и другие типы (кроме Т-клеточных) НХЛ (10).

ХЛ составляют не более 10% всех ЛФ, регистрируемых у больных СПИД, хотя частота регистрации ХЛ у них заметно выше (почти в 8 раз), чем у неинфицированных лиц из общей популяции (34).

У ВИЧ-инфицированных лиц выявляются и ангиоиммунобластные лимфаденопатии (болезнь Кастельмана), имеющие некоторое сходство с истинными ЛФ; некоторые авторы считают их "прелимфомами" (20).

Кроме того, среди ВИЧ-инфицированных довольно часто регистрируются рак шейки матки (отнесенный к числу ВИЧ-ассоциированных ЗО только в 1993 г.), плоскоклеточный рак кожи (чаще локализованный в аногенитальной области), назофарингеальный и тестикулярный рак. Другие ЗО, у ВИЧ-инфицированных лиц выявляются реже.

Вместе с тем, нельзя не отметить, что у ВИЧ-инфицированных лиц частота возникновения онкологических заболеваний в целом несколько повышена. Сегодня можно говорить о том, что прежние оценки относительного онкологического риска у ВИЧ-инфицированных лиц оказались ниже реальных. Накопленные с 1981 г. эпидемиологические данные свидетельствуют о значи-

тельно большей частоте некоторых ЗО у этих лиц по сравнению с общей популяцией населения. Так, среди них, по сравнению с общей популяцией, регистрируются чаще: лейкозы - в 11 раз, рак шейки матки - в 4-10 раз, саркомы мягких тканей - в 7 раз, миеломная болезнь в 4-5 раза и рак легкого - в 2-3 раза (24).

КЛИНИКО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АСПЕКТ. Необходимо подчеркнуть, что течение онкологических заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции, в целом, отличается необычайной агрессивностью, отчетливой тенденцией к более быстрому росту и распространению (1, 27).

Кроме того, ЗО, возникшие у больных СПИД, сами по себе, значительно хуже поддаются адекватной противоопухолевой терапии по сравнению с аналогичными ЗО у лиц, не инфицированных ВИЧ. Помимо этого, серьезное отягощение течения и ухудшение прогноза ЗО на фоне ВИЧ-инфекции, как правило, происходит и за счет частого присоединения вторичных интеркуррентных, в том числе, оппортунистических инфекций, отягощающих состояние пациентов.

Все это, так или иначе, отрицательно отражается на состоянии пациентов и ведет к ощутимому сокращению продолжительности жизни больных. Есть единичные сообщения о том, что у больных СПИД даже некоторые доброкачественные опухоли по характеру течения больше напоминают ЗО, отличаясь необычно быстрым ростом и местным распространением (9, 40).

Клиническая картина "спорадической" и "эндемической" СК хорошо известна. Поражая ограниченные участки кожи, в основном, дистальных отделов нижних конечностей, преимущественно у мужчин старше 60 лет и у лиц, подвергшихся массивной иммуносупрессивной терапии, она чаще всего протекает в нодулярной форме (5, 37).

Ее первичные элементы имеют вид мелких безболезненных сине-фиолетовых узелков. Она характеризуется благоприятным течением (8-12 лет), длительными периодическими ремиссиями, сравнительно редко метастазирует и очень хорошо поддается лечению даже самыми "мягкими" противоопухолевыми препаратами (19).

"Эпидемическая" СК, несмотря на свою морфологическую идентичность ее классическим вариантам, существенно отличается от них по клиническим проявлениям и характеру течения (патоморфоз), а также отсутствием собственных "классической" СК длительных ремиссий. На фоне ВИЧ-инфекции это заболевание отмечается преимущественно у лиц молодого и среднего возраста обоего пола (7, 20).

Его отличает преимущественное поражение кожи и значительный полиморфизм проявлений: первичными элементами могут быть пятна с яркой окраской, папулы и узелки красного, тем-

но-вишневого, синюшно-багрового, фиолетового и бурого цветов, покрытые скудными чешуйками, или окрашенные бородавчатые вегетации, величиной до 0,5 см и более. Узелки выступают над поверхностью кожи, часто изъязвляются с образованием длительно незаживающих язв с кровянистонекротическим налетом и бугристым дном. Наряду с этим отмечаются множественные геморрагии в виде пурпуры, экхимозов. Часто развивается отек кожи и подкожной клетчатки (41).

Характерным является преобладание мультифокальных диссеминированных и генерализованных форм с нетипичной для этого заболевания локализацией: более, чем у 90% больных первичные элементы СК располагаются на коже головы, туловища и верхних конечностей.

СК, протекающие на фоне ВИЧ-инфекции, отличаются более злокачественным течением, интенсивным ростом опухоли и частым формированием отдаленных метастазов с быстрым вовлечением в процесс глубоко лежащих лимфоузлов (чаще всего, средостения, забрюшинного пространства), слизистых оболочек и серозных покровов внутренних органов (висцеральная форма) (39).

Наиболее часто поражаются слизистые оболочки рта, носоглотки, легкие, печень, селезенка и кишечник. При кишечной локализации формируется соответствующая клиника, часто отмечается синдром мальабсорбции, а также тяжелые осложнения в виде непроходимости кишечника и его перфорации (синдром Мэлори-Вейса), приводящие к кровотечениям и перитонитам.

У больных висцеральной формой СК часто отмечаются оппортунистические инфекции, примерно в 15% случаев поражающие легкие, и в 10% случаев - органы желудочно-кишечного тракта. Следует отметить, что СК и пневмоцистная пневмония в отдельности или в комбинации друг с другом составляют почти 90% всех клинических проявлений СПИД (9, 23).

Применение средств, обеспечивающих отчетливый терапевтический эффект при "классической" СК в случаях ее развития на фоне ВИЧ-инфекции, чаще всего оказывается малоэффективным. На протяжении только первого года после постановки диагноза СК, показатель летальности достигает 35%, что в несколько раз превышает аналогичный показатель при "классической" СК. Этот же показатель при сочетании СК с "оппортунистическими" инфекциями приближается к 70% (40, 41).

ЛФ, развивающиеся у больных СПИД, также имеют некоторые особенности - в своем большинстве они имеют нетипичное течение, отличаются высокой степенью злокачественности, очень плохо поддаются адекватному лечению.

До 40% ЛФ у больных СПИД характеризуются преимущественно экстранодальной локализацией с преобладанием генерализованных форм и частым иммунобластным поражением внутренних органов (печени, селезенки, костного мозга, легких, средостения и даже миокарда). Зачастую ЛФ развиваются в сочетании с СК и вторичными, в том числе, с "оппортунистическими" инфекциями (38).

Первичные ЛФ головного мозга протекают крайне тяжело, часто осложняются церебральными геморрагиями. Вторичные опухоли мозга при СПИД почти всегда сопровождаются нарушениями, связанными с первичным опухолевым очагом, и чаще всего, экстракраниальными ЛФ.

Лечение ЗО у ВИЧ-инфицированных больных представляет собой довольно сложную терапевтическую задачу, основная трудность которой связана с ограниченностью возможностей использования высокоэффективных средств и методов, широко применяемых в клинической онкологии. Дело в том, что большинство этих методов (лучевая терапия) и средств (противоопухолевые цитостатики) само по себе оказывает выраженный иммунодепрессивный эффект, и их назначение ВИЧ-инфицированным пациентам практически всегда приводит к усугублению уже имеющейся у них депрессии иммунологической реактивности, а зачастую - и к реактивации латентных инфекций, что также препятствует продолжению лечения в необходимом объеме. Попытки применять методы противоопухолевой терапии в сочетании с различными иммуномодификаторами продолжают и считаются весьма перспективными.

Внедрение в широкую практику высокодозной антиретровирусной терапии уже привело к ощутимому снижению показателей заболеваемости СК и ЛФ головного мозга (но не НХЛ, вообще) среди ВИЧ-инфицированных. Более того, есть данные о том, что эта терапия в ряде случаев приводит к стабилизации и даже регрессии ЗО (по крайней мере, СК) и, соответственно, увеличению продолжительности жизни.

Однако, возможности комбинирования этой терапии с противоопухолевым лечением нуждаются в дальнейшем изучении.

Своеобразие клинического течения ВИЧ-ассоциированных ЗО и сложность их терапии в условиях резкого возрастания частоты их регистрации позволяет поставить на повестку вопрос о включении в классификацию ВИЧ-инфекции/СПИД особой формы "онко-СПИД" (24).

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АСПЕКТ. Причины резкого возрастания частоты возникновения ЗО у ВИЧ-инфицированных лиц все еще до конца не ясны, и ни одна из концепций, предложенных еще 20 лет назад для их объяснения, не получила окончательного подтверждения, хотя опреде-

ленные успехи в изучении этого вопроса все же достигнуты.

Первоначальные представления о том, что ВИЧ обладает онкогенными свойствами, оставлены, и сегодня считается, что, несмотря на принадлежность к семейству ретровирусов и таксономическую близость к онкогенным для человека вирусам HTLV-1 и HTLV-2, ВИЧ не является истинно онкогенным вирусом.

Действительно, в геноме ВИЧ не выявляются какие-либо участки, обладающие прямой онкогенной активностью, а экспериментально доказать наличие у него и у его белков трансформирующей активности так и не удалось. Вместе с тем, существует ряд фактов, заслуживающих специального обсуждения.

Прежде всего, это касается способности ВИЧ, как и других ретровирусов, интегрировать ДНК-копию своего генома с геномом клетки. Это наводит на мысль о том, что онкогенные потенции ВИЧ могут реализоваться посредством, по меньшей мере, 2 механизмов.

Первым из них является механизм, известный под названием "вставка промотора" - при интеграции с клеточным геномом ДНК-транскрипта генома ВИЧ (или его фрагмента) находящийся в их составе молекулярный промотор может выполнить функции энхансера и "включить" транскрипцию одного из клеточных протоонкогенов, гиперэкспрессия которого становится причиной трансформации клеток.

Согласно современным представлениям, эту функцию может выполнять один из 4 дополнительных генов ВИЧ - "tat", который помимо трех основных репликативных генов ретровирусов присутствует в геномах как ВИЧ, так и HTLV-I. Продукт экспрессии этого гена - белок с молекулярной массой 42 kD обозначается как "трансактиватор транскрипции" и в случае HTLV-I рассматривается как важнейший инициатор "превращения" протоонкогенов в функционирующие онкогены и, соответственно, процесса трансформации лимфоцитов.

Не исключено также, что аналогичную роль могут играть и другие сайты генома ВИЧ, например, фрагменты длинных концевых повторов (LTR) РНК ретровирусов (и ВИЧ), которые при интеграции способны инициировать неопластическую трансформацию клеток.

В основе второго механизма могут лежать последствия инсерционных мутаций, возникающих при встраивании ДНК-транскрипта вирусной РНК в ДНК клетки и сопровождающихся случайным повреждением какого либо гена-супрессора (антионкогена) в клеточном геноме (29).

Однако, и первый и второй механизмы не дают удовлетворительного ответа на вопрос о том, почему на фоне ВИЧ-инфекции чаще всего

возникают именно СК и ЛФ, а не другие опухоли.

Кроме того, трактуя возможные варианты реализации канцерогенной активности ВИЧ в аналогии с другими ретровирусами, не следует упускать из виду существенные различия между биологическими особенностями и стратегией геномов ВИЧ и онкогенных ретровирусов, послужившие в свое время основанием для обособления ВИЧ1/2 в подсемейство лентивирусов - возбудителей "медленных" инфекций.

Не касаясь деталей этих различий, отметим лишь то, что в отличие от HTLV1/2, ВИЧ оказывает на инфицированные им лимфоциты выраженный цитопатический эффект, обуславливая несравненно более высокий уровень виремии и характеризуется быстрой изменчивостью и формированием множества мутантов.

Большое число приверженцев и сегодня сохраняет точку зрения, согласно которой ЗО, возникающие у ВИЧ-инфицированных лиц, представляют собой вторичные онкологические заболевания, частота развития которых возрастает на фоне обусловленной ВИЧ депрессии естественной противоопухолевой резистентности (ЕПР), т.е. в условиях снижения эффективности иммунологической "самозащиты" организма от постоянно, на протяжении всей жизни возникающих в нем спонтанно малигнизированных клеток. Иными словами, развитие ВИЧ-индуцированного иммунодефицита сопровождается депрессией иммунологически обусловленной неспецифической резистентности, и ЕПР, в частности, что ведет к формированию в организме выраженной вторичной предрасположенности к опухолевому росту и, соответственно, возрастанию частоты возникновения в нем ЗО (35).

Факт депрессии ЕПР у ВИЧ-инфицированных лиц подтверждается результатами многочисленных исследований, демонстрирующих наличие дисфункций макрофагов и, главное, заметное снижение функциональной (цитотоксической в отношении аллогенных, в том числе, опухолевых клеток) активности естественных киллерных клеток (ЕКК), являющихся важнейшими эффекторными иммунными клетками, обеспечивающими ЕПР и уничтожающими аномальные, в том числе, злокачественно трансформированные, клетки по мере их возникновения в организме. Об этом же свидетельствуют и регулярно выявляемые у ВИЧ-инфицированных лиц нарушения процесса продукции интерферонов - важнейших гуморальных факторов ЕПР, а также изменения чувствительности к ним ряда иммунных клеток (6).

Явление возрастания частоты ЗО у лиц с депрессией иммунитета хорошо известно. Так, риск развития ЗО у лиц с врожденными и приобретенными иммунодефицитами в сотни раз превышает таковой у лиц с нормальным иммунным статусом. Это позволяет проводить некоторую,

хотя и условную, аналогию между патогенезом ЗО на фоне ВИЧ-инфекции и другими иммунодефицитными состояниями, хотя имеются данные о том, что относительный риск возникновения онкологических заболеваний у ВИЧ-инфицированных заметно выше, нежели при многих врожденных и приобретенных иммунодефицитах.

Изложенная точка зрения хорошо согласуется с некоторыми фактами. Так, известно, что "спорадическая" СК, генуинно возникающая без участия ВИЧ и поражающая лиц пожилого возраста, в подавляющем большинстве случаев сопровождается депрессией клеточного иммунитета, причем выраженность этой депрессии прямо коррелирует с агрессивностью клинического течения СК (33).

Известно также, что при иммунодефицитных состояниях, особенно, при нарушениях клеточных факторов иммунитета, значительно возрастает частота развития главным образом ЗО, исходящих преимущественно из элементов лимфотканевой системы. Если учитывать данные о гистогенезе СК, то становится понятным, почему не только ЛФ, но в первую очередь, СК являются одним из наиболее частых ЗО, возникающих у реципиентов пересаженных органов и других лиц, получивших массивную иммуносупрессивную терапию.

Еще одним косвенным подтверждением этой гипотезы может послужить обнаруженное еще 20 лет назад феноменологическое сходство проявлений иммуносупрессивного действия ВИЧ и иммунотоксического действия диоксина - при хронической интоксикации последним, помимо иммунологических расстройств, сходных с таковыми при СПИД, отмечается значительное повышение частоты возникновения СК и ЛФ.

Вместе с тем, несмотря на достаточную теоретическую привлекательность, данная гипотеза все же не дает исчерпывающего объяснения причинам очень частой ассоциации ВИЧ-инфекции и некоторых ЗО. К примеру, возрастание частоты возникновения ХЛ, отмечаемое у ВИЧ-инфицированных лиц, не характерно для иммунодефицитов иной этиологии, а тот факт, что частота ЗО при ВИЧ-инфекции ощутимо превышает их частоту при других первичных и вторичных иммунодефицитах, косвенно свидетельствует о существовании каких-то дополнительных факторов, стимулирующих возникновение ЗО у ВИЧ-инфицированных лиц.

Это стало поводом для выдвижения еще одной, достаточно убедительной, на наш взгляд, гипотезы о том, что повышение частоты возникновения ЗО на фоне ВИЧ-инфекции является результатом проявления онкогенной активности других вирусов на фоне иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией. Иначе говоря, последняя рассматривается как фактор, повышаю-

щий перmissивность организма в отношении реализации онкогенных потенциалов других вирусов - т.е. причиной появления ЗО является то, что онкогенные вирусы "воспользовались" возникшим иммунодефицитом (16). Отметим, что обоснованность данной точки зрения уже получила ряд подтверждений (13).

Изучая этиологические факторы СК у больных СПИД, еще в 1994 г. американцы Y.Chang и M.Moog установили, что ее возникновение, специфически связано с онкогенными свойствами вируса герпеса 8 типа, который ныне признается основным этиологическим фактором при СК (26).

Возникновение В-клеточных ЛФ специфически связывается с вирусами Эпштейна-Барр, который, по-видимому, активируя клеточный онкоген "с-тус", приводит клетку к трансформации. Возможно также участие в этом процессе не только Т-лимфотропных ретровирусов человека (HNLV-1/2), но и В-лимфотропного вируса человека (HBLV) из семейства герпесвирусов (вирус 6 типа), а также вируса гепатита С (30). Довольно частое развитие у ВИЧ-инфицированных лиц рака шейки матки, плоскоклеточного рака языка и клоакогенного рака прямой кишки связывают с онкогенными вирусами папилломы человека (35).

Роль вирусов в качестве аддитивных этиопатогенетических факторов при других ЗО, возникающих у больных СПИД, все еще продолжает изучаться, хотя до сих пор остается неясной природа причин появления ЗО на тех стадиях ВИЧ-инфекции, когда иммунологическая недостаточность еще не сформировалась (28, 31).

И, наконец, заслуживает отдельного рассмотрения и концепция, придающая важную, если не определяющую, роль в ВИЧ-ассоциированном канцерогенезе эпигенетическим факторам, в частности, связанными с нарушениями авторегуляции клеточно-тканевого гомеостаза (25).

Еще в конце 80-х гг. XX в. было установлено, что наряду с основным механизмом гибели инфицированных ВИЧ Т-лимфоцитов (образование синцитиев), сопоставимую с ним по значимости роль играют и цитотоксические аутоиммунные реакции, направленные против таких клеток. В основе таких реакций лежит повышенная продукция аутоантител, обеспечиваемая посредством поликлональной активации В-лимфоцитов и их предшественников (о чем косвенно свидетельствует и персистирующая лимфаденопатия) (36).

В этих условиях нарастает истощение резерва не только Т-лимфоцитов, но и В-лимфоцитов, на что организм отвечает повышенной компенсаторной пролиферацией клоногенных и стволовых клеток, способных дифференцировать-

ся в эти клетки. В условиях же ускоренного режима пролиферации сокращается время, необходимое для полноценной дифференцировки клеток - это приводит к преобладанию в общем пуле иммуноцитов малодифференцированных клоногенных и даже стволовых клеток, которые обладая высоким пролиферативным потенциалом (и, разумеется, активированными онкогенами), по фенотипу мало отличаются от малигнизированных клеток. Уменьшение же в пуле иммуноцитов дифференцированных клеток закономерно ведет к снижению продукции киллонов, осуществляющих негативный контроль пролиферации. Продолжающие пролиферировать "молодые" клетки на определенном этапе этого процесса полностью выходят из под контроля тканевого гомеостаза, давая начало опухолевому росту (25).

Резюмируя изложенное, можно заключить, что данная концепция рассматривает ВИЧ-инфекцию как фактор, стимулирующий ускоренную пролиферацию, на фоне которой происходит резкое повышение вероятности непластической трансформации клеток (11, 12).

Эта концепция позволяет понять причины возникновения ЗО при участии не только онкогенных и неонкогенных вирусов, но и инфекционных агентов иной природы. Так, в ее границах получает вполне приемлемое осмысление ранее высказанное предположение о роли микобактерий в возникновении опухолей легких у ВИЧ-инфицированных лиц - они, вызывая хронический воспалительный процесс в легких, становятся причиной стимуляции ускоренной пролиферации клеток, на фоне чего многократно возрастает риск появления трансформированных клеток, которые в условиях депрессии иммунобиологического надзора за гомогенностью клеточных популяций, беспрепятственно размножаются, формируя ЗО (25).

Разумеется, что в действительности связь ЗО с ВИЧ-инфекцией наверняка является более сложной, нежели их трактует каждая из рассмотренных гипотез, поскольку ни одна из них в отдельности не может удовлетворительно объяснить весь накопленный фактический материал. Поэтому следует ожидать, что объяснить связь ЗО и ВИЧ-инфекции, по-видимому, сможет лишь теория мультифакториального генеза, учитывающая как инфекционные и иммунологические, так и генетические и экологические факторы.

В заключение отметим, что независимо от справедливости тех или иных теоретических концепций о механизмах канцерогенеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, интерес к этой патологии со стороны онкологов в обозримом будущем не угаснет в силу ряда объективных причин.

Во-первых, ЗО у ВИЧ-инфицированных лиц

представляют собой своеобразные и весьма интересные, с точки зрения онколога, естественные модели вирусассоциированных иммунонезависимых неопластических процессов. Это означает, что углубленное изучение сопряженных с ВИЧ-инфекцией ЗО позволит в еще большей степени приблизиться к пониманию причинно-следственных взаимоотношений между ОЗ и сопровождающими (или предваряющими) их иммунными нарушениями и сможет оказать стимулирующее влияние на совершенствование существующих и создание новых методов лечения иммунодефицитных состояний у онкологических больных.

Во-вторых, можно ожидать, что часть разработок новых методов и средств для лечения больных СПИД и коррекции иммунной недостаточности у них может обогатить арсенал современной клинической онкологии. Во всяком случае, иммунотропные средства, эффективные при патогенетическом лечении больных СПИД, могут в той или иной степени оказаться полезными для проведения коррекции иммунных сдвигов, неизбежно возникающих в процессе лечения пациентов с ЗО с помощью методов и химиопрепаратов, угнетающих иммунологическую реактивность. Поэтому успехи, хотя пока еще весьма скромные, достигнутые в области патогенетической терапии больных СПИД, постоянно находятся в центре внимания онкологов.

Возможна и обратная связь, заключающаяся в том, что некоторые из цитостатических препаратов, которыми уже располагает или в ближайшем будущем обогатится клиническая онкология, могут в известной степени оказаться пригодными для терапии больных СПИД, когда последний клинически проявляется в форме ЗО. В первую очередь, это относится к все шире используемым в онкологии средствам для поддерживающей терапии (supportive therapy), позволяющим поддерживать качество жизни больных на приемлемом уровне.

В-третьих, несмотря на то, что на пути к созданию вакцины против СПИД стоят серьезные методические препятствия, интенсивное развитие и широкое применение современных биотехнологических подходов позволяет надеяться на то, эти вакцины будут созданы. И, возможно, что они смогут стать средством профилактики не только СПИД, но и некоторых ЗО, наиболее часто встречающихся у ВИЧ-инфицированных лиц, подобно тому, как вакцина против вирусного гепатита В стала эффективным средством профилактики гепатоцеллюлярного рака печени.

В-четвертых, учитывая доминирующую роль парентерального механизма инфицирования и множественность возможных путей передачи ВИЧ, при госпитализации больных СПИД со ЗО в онкологические и онкогематологические учреж-

дения возникает опасность инфицирования не только медицинского персонала этих клиник, но и других больных. Для предотвращения такой возможности необходимо обеспечить широкую осведомленность всего персонала о путях передачи ВИЧ и важность неукоснительного соблюдения им всех необходимых мер предосторожности, в сочетании с организацией и постоянным проведением в стационарах указанного профиля рационально спланированного комплекса санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий.

Однако, главным является обеспечение своевременного выявления всех ВИЧ-инфицированных пациентов в момент их госпитализации. Для этого могут быть использованы два подхода. Первый из них состоит в оснащении лабораторий онкологических учреждений оборудованием, позволяющим оперативно проводить скрининг крови всех поступающих больных на специфические маркеры инфицирования ВИЧ. Второй путь сводится к организации централизованного исследования крови этих больных, транспортируемой в учреждения, непосредственно занятые профилактикой ВИЧ-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К. Некоторые онкологические аспекты инфекции, обусловленной вирусом иммунодефицита человека. - Вопросы онкологии, 1990, N.5, с.515-522; 2. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Зейналов Р.С. К проблеме синдрома приобретенного иммунодефицита в онкологии. - Азерб. мед. Ж., 1989, N.7, с.75-79; 3. Алиев Ю.Ю., Мамедов М.К. На XIV Международном раковом конгрессе.- Азерб. мед. Ж., 1987, N.2, с.79-80; 4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. ВИЧ-инфекция. - В кн.: Основы общей патологии. СПб.: Элби, 1999, с.486-489; 5. Змушко Е.И., Белозеров Е.С.ВИЧ-инфекция.СПб: Питер, 2000, 318 с.; 6. Кадырова А.А. Экспериментальные и клинико-лабораторные подходы к оценке и лекарственной коррекции неспецифической иммунологической резистентности. Дисс... доктора мед. наук. Баку, 2004, 298 с.; 7. Каламкарян А.А., Акимов В.Г., Казанцева И.А. Саркома Капоши. Новосибирск: Наука, 1986, с.3-25; 8. Кравченко А.В., Груздев Б.М., Шахгильдян В.И. и др. Саркома Капоши: клинико-лабораторные проявления, терапевтические подходы. - Гематология и трансфузиология, 2000, N.1, с.25-28; 9. Мамедов М.К. Синдром приобретенного иммунодефицита с точки зрения онколога. - Мед. рефер. журнал, 1989, разд.6, N5, с.57; 10. Мамедов М.К. Синдром приобретенного иммунодефицита: некоторые онкологические аспекты. - Ж. микробиол., 1989, N.12, с.26-33; 11. Мамедов М.К. О предрасположенности к опухолям. - Азерб. Ж. онкологии, 2001, N.2, с.99-108; 12. Мамедов М.К. На пути к единой концепции происхождения опухолей. - Биомедицина, 2003, N.3, с.3-11; 13. Мамедов М.К. Неонкогенные вирусы и злокачественные опухоли человека. - Биомедицина, 2005, N.3, с.3-11; 14. Мамедов М.К. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека: успехи, перспективы и проблемы. - Биомедицина, 2006, N.1, с.41-47; 15. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. О синдроме приобретенного иммунодефицита. - В кн.: Актуальн. вопр. рентгенологии, радиологии и онкологии. Баку, 1987, т.17, с.241-247; 16. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Вирусы, вирусные инфекции и злокачественные опухоли. Баку: Билик, 1992, 187 с.; 17. Мамедов М.К., Зейналов Р.С. Подходы к клиническому выявлению синдрома приобретенного иммунодефицита. - Азерб. мед. Ж., 1988, N.12, с.58-62; 18. Мамедов М.К., Оруджев Э.М. Развитие номенклатуры и классификации лимфом. - Азерб. Ж. онкологии, 1997, N.1-2, с.3-5; 19. Мамедов М.К., Гаибов Н.Т., Рустапов Р.Ш. Синдром приобретенного иммунодефицита. Баку: Ишг, 1991, 143 с.; 20. Молочков В.А., Снарская Е.С., Лезкинская

Е.М. Саркома Капоши. - В кн.: Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И.Давыдова. М.: РЛМ, 2004, с.362-363; 21. Новохатский А.С., Дрынов И.Д., Сергиев В.П. Синдром приобретенного иммунодефицита. - В кн.: Итоги науки и техники. - Вирусология. - М.: ВИНТИ, 1987, т.14, 180 с.; 22. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция наступает. - Терапевтический архив, 2004, N.4, с.9-14; 23. Рахманова А.Г., Виноградова Е.Н., Воронин Е.Е., Яковлев А.А. ВИЧ-инфекция. СПб.: ООО Двадцать первый век, 2004, 694 с.; 24. Хайленко В.А., Агафонов В.А. Онко-СПИД - новая угроза. - В кн.: Мат-лы 4-го съезда онкологов и радиологов СНГ. Баку, 2006, с.26; 25. Черезов А.Е. Общая теория рака. Тканевой подход. М.: Издво МГУ, 1997, 251 с.; 26. Beral V., Newton R., Sitas F. Human herpesvirus 8 and cancer. - J. Natl. Cancer Inst., 1999, v.91, p.1440-1441; 27. Biggar R., Horm J., Green M., Fraumeni J. Cancer trends in a population at risk of acquired immunodeficiency syndrome. - J.Natl. Cancer Inst., 1985, v.74, p.793-797; 28. Booth W. Combining the earth for ouves to cancer and AIDS - Science, 1987, v.237, p.969-970; 29. Bower M., Fife K. AIDS-related cancer. - In: Treatment of cancer. Eds. P.Price, K.Sikora. London-NY-New Delhi: Arnold, 2002, p.1055-1074; 30. DeMario M., Leibowitz D. Lymphomas in the immunocompromised patients. - Semin. Oncology, 1998, v.25, p.492-497; 31. Feigal E. AIDS-associated malignancies: research perspectives. - Biochim. Biophys. Acta, 1999, N.1, p.1423-1431; 32. Friedman-Kien A., Laubenstein L., Marmor M. et al. Kaposi's sarcoma and pneumocystis pneumonia among homosexual men. New York and California. - Morbidity and Mortality Weekly Report, 1981, v.30, p.250-254; 33. Gallo R. The enigmas of Kaposi's sarcoma. - Science, 1998, v. 282, p.1837-1839; 34. Johnson C. Cancer incidence among HIV-infected cohort. - Amer. J. Epidemiol., 1997, v.146, 470-475; 35. Kadyrova A.A. Non-specific immunological-mediated resistance: significance, laboratory identification and drug stimulation. - In: 8-th Int. Congr. Ecoenergetics.Baku, 2005, p.403-407; 36. Lyons S., Leibowitz D. The role of human viruses in the pathogenesis of lymphoma. - Semin. Oncology, 1998, v.25, p.461-463; 37.

Poeschla E., Cuchschager G., Wong-Staal F. Human immunodeficiency virus. - In: Cancer. Principles and practice in oncology. Eds. V.De Vita et al. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p.154-155; 38. Soulier J., Grollet, Oksenhendler E. et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castelman's disease. - Blood, 1995, v.86, p.1276-1280; 39. Tirelli U., Spina M., Carbone A., Monfardini S. Neoplastic complications of AIDS. - In: Oxford textbook of oncology. Eds. R.Souhami et al. NY: Oxford Univ. Press, 2002, p.2477-2491; 40. Volberding P., Palefsky J. Viral and immunological malignancies. BC Decker Inc.: Hamilton, 2006, 420 p.; 41. Wang C., Brodland D., Su W. et al. Skin cancer associated with AIDS.- Proc. Mayo Clin., 1995, v.70, p.766-767.

SUMMARY

Oncologic aspects of infection caused by human immunodeficiency virus
M.Mamedov, A.Dadasheva, A.Kadlyrova

The review contains the basic information reflected main oncologic aspects of HIV-infection: epidemiologic, clinical-therapeutical and etiopathogenic.

The authots breafly characterized malignant tumors most frequently registered in HIV-infected persons, discussed main possible mechanisms of relation between AIDS and malignant tumors and presented data concerning of peculiarity of its clinical course in HIV-infected persons.

Поступила 13.09.2006

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Стратегия борьбы с фальсификацией лекарственных средств в Республике Казахстан

А.У.Тулегенова, Н.А.Гулько

РГП "Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники" Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г.Алматы

Одной из проблем, вызывающих серьезное беспокойство в области обращения лекарственных средств (ЛС), является фальсификация ЛС. Производство поддельной фармацевтической продукции представляет собой угрозу как здоровью населения, так и экономике. Фальсифицированные ЛС наносят ущерб потребителям, добросовестным производителям, системам здравоохранения и государствам в целом (8).

Фальсифицированные ЛС сопровождали человечество на протяжении всей его истории. Первые сообщения о недоброкачественных ЛС содержатся в документах 4 века до н.э. В 90-х годах XX века эта проблема привлекла к себе серьезное внимание широких профессиональных кругов. В 1985 г. вопросы фальсификации ЛС были обсуждены на Международной конференции экспертов по рациональному использованию ЛС, проходившей под эгидой ВОЗ в Найроби. Собранные затем данные свидетельствовали о том, что до 10% всех ЛС, находящихся на мировом фармацевтическом рынке, являются фальсифицированными (7). В период 1982-1999 гг. ВОЗ получила 771 сообщение о фальсифицированных препаратах, при этом в 60 % фальсификатов отсутствовали активные компоненты, 17 % фальсификатов содержали неправильные компоненты, 16 % - недеklarированные компоненты, лишь 7 % - правильные компоненты. Около 70 % сообщений было получено из развивающихся стран, в первую очередь, из Африки.

В последние годы увеличилось присутствие фальсифицированных ЛС и в развитых странах, включая государства с высоким уровнем регулирования ЛС и фармаконадзора. Факторами, способствующими попаданию фальсифицированных препаратов на территорию этих стран, являются либерализация торговли и широкое распространение аптек online. Крупный нелегальный фармацевтический бизнес был обнаружен во Флориде (США). Количество уголовных дел, касающихся производства фальсифицированных ЛС в этом штате, выросло с 0 в 1990 г. до

50 в 1999 г. Количество расследований, проводимых FDA по фактам фальсификации ЛС, увеличилось с 5 в 1990 г. до 20 в начале 2000 г. (9).

В Европе одним из очагов фальсификации ЛС стала Россия. Первое сообщение о выявлении фальсификаций появилось в 1997 г. В 1998 г. было установлено уже 6 наименований 9 серий, в 1999 г. - 14 наименований 32 серий, в 2000 г. - 45 наименований 105 серий (4), а в 2002 г. было обнаружено 62 наименования фальсифицированных ЛС (6). Еще несколько лет назад считалось, что фальсифицированные лекарства в Россию попадают исключительно из-за границы. В настоящее время почти две трети из них изготавливаются внутри страны (1). По данным фармацевтической инспекции в 2003 г. на долю фальсификатов приходилось около 300-350 млн. долларов США в общем объеме продаж ЛС в России (2). На I Всемирном форуме по борьбе с контрафакцией в фармации было высказано мнение, что проблема фальсификации ЛС еще более обширна, чем принято считать на данный момент, а риск, связанный с использованием контрафактных препаратов в развивающихся странах, выше риска, обусловленного СПИДом и малярией вместе взятыми.

Фальсификация распространяется как на оригинальные, так и на воспроизведенные ЛС. Фальсифицируются препараты всех фармакологических групп, однако первенство принадлежит, по данным ВОЗ, антибактериальным препаратам. Среди 771 случая фальсификации антибиотиков составили почти половину - 45,3 %. В целом существует тесная связь объемов продаж ЛС фармакотерапевтических групп и поддельной фармацевтической продукцией, то есть фальсифицируются в первую очередь препараты, пользующиеся наибольшим спросом.

Фальсификация ЛС к концу 20 века приобрела характер глобальной международной проблемы. ВОЗ при содействии Объединенного проекта Управления и политики в области лекарственных средств и Программы действий по ос-

новным лекарственным средствам по фальсифицированным лекарствам в течение 1995-1997 г.г. разработала Руководство по мерам борьбы с фальсифицированными лекарственными препаратами (далее Руководство ВОЗ). Документ констатирует, что факторы, способствующие возникновению поддельных медикаментов, дифференцированы в различных странах. Наиболее часто встречающимися являются следующие факторы (7):

- отсутствие законодательных положений, налагающих запрет на фальсификацию лекарств;
- слабые карательные санкции;
- слабость или отсутствие национальных органов по регулированию лекарственных средств;
- дефицит и/или беспорядочность в поставках лекарственных средств;
- отсутствие контроля за экспортируемыми лекарствами;
- торговля при наличии нескольких посредников и свободных торговых зон;
- коррупция и конфликт интересов.

Важно, что универсальное решение проблемы, применимое во всех странах, не существует. Руководство ВОЗ содержит лишь план действий по борьбе с фальсифицированными лекарствами. Однако каждая страна должна выработать стратегию на основе своей собственной ситуации, принимая во внимание имеющуюся инфраструктуру, человеческие и другие ресурсы, а также разработать комплексный план действий по борьбе с фальсифицированными лекарствами. Последний должен охватывать все заинтересованные стороны - правительство и его структуры, фармацевтическую промышленность, импортеров и дистрибьюторов лекарств, специалистов здравоохранения и их ассоциации, потребителей и соответствующие международные, региональные и неправительственные организации.

В комплексном плане должны быть предусмотрены следующие разделы:

- 1) оценка характера и степени распространенности фальсифицированных лекарств, изучение источников и путей распространения подделок;
- 2) меры по повышению результативности национальной контрольно-разрешительной системы, включая развитие соответствующих человеческих ресурсов, позволяющих этим органам выполнить свои обязанности;
- 3) оценка существующего законодательства на предмет его соответствия поставленной задаче - предотвращать появление поддельных лекарств в национальных каналах распространения лекарств, а при необходимости - действия по внесению исправлений и дополне-

ний, способствующих обнаружению и искоренению фальсифицированных лекарств;

4) действия по ужесточению законодательства, в том числе уголовного, позволяющие добиваться наказания лиц, виновных в подделках;

5) действия по совершенствованию судебной системы для вынесения надлежащих приговоров в отношении осужденных преступников;

6) меры по укреплению сотрудничества и взаимодействия на национальном, региональном, межрегиональном и международном уровнях.

В настоящее время официальные сведения о фальсификации ЛС в Республике Казахстан отсутствуют. Однако ряд объективных фактов, таких, как наличие протяженной прозрачной границы с Россией, географическая близость со странами, причисленными к производителям фальсифицированных ЛС (страны Юго-Восточной Азии (5)), слабая законодательная база, отсутствие скоординированных действий по выявлению, регистрации фактов фальсификации и механизма изъятия из оборота контрафактной продукции делает Казахстан привлекательным рынком для сбыта фальсификатов. Перечисленное позволяет также предполагать, что уровень присутствия фальсифицированных ЛС в республике не ниже, чем в России.

На сегодняшний день в Республике Казахстан стратегия и национальная программа по борьбе с фальсификацией лекарств отсутствует. Меры по пресечению фальсификации носят разрозненный характер. Тем не менее определенные действия по совершенствованию законодательной базы были предприняты. До недавнего времени в Казахстане не предусматривалась административная или уголовная ответственность за производство и продажу фальсифицированных ЛС. Причиной тому было отсутствие в Указе Президента Республики Казахстан, имеющего силу Закона от 23 ноября 1995 г. "О лекарственных средствах", определения фальсифицированного ЛС. Оно было определено статьей 1 Закона РК от 13 января 2004 г. № 522 - II ЗРК "О лекарственных средствах". В соответствии с приведенным определением фальсифицированное ЛС - это ЛС, не соответствующее по составу, свойствам и другим характеристикам оригинальному или воспроизведенному средству изготовителя, противоправно и преднамеренно снабженное поддельной этикеткой. Согласно пункту 3 статьи 27 указанного Закона ЛС, пришедшие в негодность, фальсифицированные, с истекшим сроком годности и другие, не соответствующие требованиям законодательства Республики Казахстан, считаются не пригодными к реализации и медицинскому применению и подлежат уничтожению субъектом в сфере обращения ЛС, в распоряжении которо-

го они находятся.

Однако нормативные правовые акты по нормированию процедуры оповещения участников фармацевтического рынка и медицинских учреждений о выявленных фактах фальсификации ЛС в республике, а также система сбора информации и механизм оперативного срочного изъятия из обращения обнаруженных фальсификатов отсутствуют. По этой причине поддельные лекарства могут долго находиться в аптечной сети даже после выявления факта фальсификации ЛС.

В настоящее время в республике сложились достаточно традиционные пути выявления фальсифицированных ЛС:

- случайная информация о наличии фальсифицированных ЛС;
- периодические проверки фармацевтической деятельности аптечных и медицинских учреждений инспектором Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан;
- целенаправленное обследование представителями иностранных фармацевтических компаний медицинских учреждений и аптек на предмет наличия фальсифицированных ЛС;
- обязательная процедура сертификации ЛС.

При этом выявлением фальсифицированных ЛС в большей степени занимаются фирмы-производители с целью исключения или сокращения экономических убытков и предупреждения нанесения ущерба имиджу компании, имеющих место при фальсификации их продукции.

В настоящее время в РГП "Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники" (НЦЭЛС) Министерства здравоохранения Республики Казахстан начата работа по созданию электронной базы данных внутренней (первичной) и внешней (вторичной) упаковки лекарственного препарата. Согласно приказу МЗ РК от 25 августа 2003 г. № 635 "Об утверждении нормативных правовых актов, регламентирующих государственную регистрацию, перерегистрацию, внесение изменений в регистрационное досье и экспертизу лекарственных средств, в том числе медицинских изделий" заявитель обязан предоставить на государственную регистрацию в составе части I "Общая документация" регистрационного досье цветные макеты упаковок и этикеток на бумажном и электронном носителе. Создание информационного фонда упаковок, идентификаторов и обеспечение доступа к указанной информации на первом этапе фармацевтической инспекции позволит повысить эффективность выявления фальсификатов путем сравнения фактической упаковки ЛС со стандартной, утвержденной при государственной регистрации.

По нашему мнению в Республике Казахстан сложилась ситуация, требующая срочных мер по пресечению и искоренению фальсификации ЛС. В первую очередь должна быть разработана стратегия и национальная программа по борьбе с фальсификацией лекарств. План мероприятий в этой области должен иметь четкие, реальные и достижимые цели, при его разработке должны быть использованы рекомендации ВОЗ и положительный международный опыт. План должен содержать мероприятия для всех заинтересованных сторон и обеспечить координацию действий Министерства здравоохранения, Государственного таможенного комитета, правоохранительных структур, судебной системы. Важно то, что деятельность по осуществлению плана должна периодически отслеживаться и оцениваться, что позволит, основываясь на анализе результатов, выявлять успехи или неудачи и своевременно принимать корректирующие меры.

Исходя из национальной специфики ситуации в республике и с учетом специальных мер, рекомендованных Руководством ВОЗ (7, 3), по нашему мнению, необходим следующий комплекс ответственных действий:

1) возложить обязанности по сбору, анализу информации о фальсификации ЛС и инспектированию участников фармацевтического рынка на предмет выявления фальсификатов, а также по взаимодействию с международными организациями (ВОЗ) и идентичными структурами в странах СНГ на Комитет Фармации МЗ РК;

2) вовлечь в процесс выявления фальсификатов всех участников фармацевтического сектора и медицинскую общественность;

3) разработать и довести до всех владельцев лицензий на фармацевтическую деятельность и их сотрудников, а также медицинских работников методические рекомендации по выявлению фальсифицированных ЛС, распознаванию по физическим признакам и порядку сообщения в Комитет Фармации о фактах выявления фальсификатов и подозрительных медикаментов;

4) создать при НЦЭЛС информационный фонд идентификаторов, банк данных о выявленных в республике фальсификациях ЛС, одновременно приняв участие в создании подобного информационного фонда стран СНГ, а также обеспечив обмен информацией с соответствующим информационным фондом ВОЗ;

5) обеспечить доступ для всех участников фармацевтического рынка и медицинских работников к упомянутым информационным фондам;

6) провести обучение фармацевтических инспекторов методам выявления фальсификатов и проведения служебного расследования каналов поставки и реализации медикаментов, изъ-

тию образцов на анализ, осуществлению мер по остановке реализации подозрительной продукции до получения результатов экспертизы, процедуре полного извлечения партии фальсифицированного ЛС, а также вопросам взаимодействия со всеми заинтересованными ведомствами;

7) провести расследование всех случаев фальсификации ЛС, своевременно доводя информацию о его результатах (при необходимости) до сотрудников легальной фармацевтической системы снабжения, медицинских работников и потребителей;

8) разработать методы экспресс-анализа лекарственных препаратов для подтверждения подлинности и количественного определения активного вещества, используя, в первую очередь, метод хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ);

9) совершенствовать систему сертификации ЛС, организовать сотрудничество фармацевтической инспекции с Государственным таможенным комитетом и провести на начальном этапе экспресс-анализы подозрительных партий фармацевтической продукции, а в последующем - всех партий и серий ЛС на таможенной границе;

10) активизировать международное сотрудничество по рассматриваемой проблеме.

Осуществление предложенных мер по борьбе с фальсификацией ЛС позволит реально защитить потребителей от некачественной фармацевтической продукции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ассоциация международных фармацевтических производителей, Коалиция в защиту интеллектуальной собственности. Отчет о ходе реализации плана действий по борьбе с фальсифицированными лекарственными средствами в России. Июнь 2002; 2. Колета Ю. Минздрав России разработал формулировку понятия фальсифицированного лекарства. 27/10/2003, http://www.recipe.ru/news/3/1154_1.shtml; 3. Международная конференция "Борьба с фальсифицированными лекарственными средствами в России". - Фарматека, 2001, N.11, с.3-9; 4. Минздрав тоже хочет сажать. Волгоград: МК, 2001, N.84, с.26; 5. Николашкин А.Н. Фальсификация лекарств - как это делается и методы борьбы за здоровье людей. - Фармацевтический вестник, 2001, 16 октября; 6. Что такое "фальсифицированные лекарства"? <http://old.informeco.ru/page=print&what=article&id=705>; 7. Department of Essential Drugs and Other Medicines. Guidelines for the Development of Measures to Combat Counterfeit Drugs. - Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999, WHO/EDM/QSM/99.1; 8. Pharmaceutical Counterfeiting, Tampering and Diversion. Prepared by American B Note Holographics, inc., Dec. 2002; 9. Rudolf P.M., Bemstein I.B.G. Counterfeit Drug. - N Engl J Med., 2004, v.350, p.1384-86.

SUMMARY

Strategy of struggle with false medicines in Republic of Kazakhstan

A.Tulegenova, N.Gunko

Data presented in the article regarding actuality of false medicines problem in the world's pharmaceuticals. It is shown the facts supporting to producing of false medicines and efforts of WHO on the way to improve mechanisms of struggling with false medicines.

It is shown the ways of controlling and regulation of situation in Republic of Kazakhstan.

Поступила 11.08.2006

Борьба с фальсификацией лекарств - один из аспектов фармацевтической биоэтики

Н.А.Гулько

Ассоциация импортеров фармацевтической продукции
Республики Казахстан, г.Алматы

Биоэтика представляет собой важный раздел философского знания. Формирование и развитие биоэтики связано с процессом трансформации этики вообще, медицинской и биологической этики в частности и обусловлено прежде всего бурным развитием биотехнологий и резко усиливающимся вниманием к правам человека. В медицине - это права пациента, испытываемого при исследовании лекарств, разработке новых медицинских технологий. Термин "био-

этика" был предложен В.Р. Поттером в 1969 г. Биоэтика объединяет два наиболее важных и необходимых элемента - биологическое знание и общечеловеческие ценности (2).

Фармацевтическая биоэтика - это одно из направлений биоэтики, изучающее моральные правовые, социальные, экологические и юридические проблемы, возникающие при разработке, доклинических и клинических испытаниях, регистрации, производстве, распределении и

потреблении лекарственных средств (ЛС). Фармацевтическая биоэтика начала свое становление в 90-х годах прошлого века. Целью фармацевтической биоэтики является улучшение здоровья и качества жизни каждого человека и населения в целом, обеспечение физической и психической неприкосновенности личности, защита человеческого достоинства и социальной справедливости при обеспечении доступа к качественным ЛС. В мире получил распространение социальный взгляд на качество ЛС, качественные ЛС приносят большую пользу всему обществу, некачественные ЛС могут нанести непоправимый ущерб нации. В широких кругах общественности приходит осознание значимости вопросов морали, нравственности при осуществлении фармацевтической деятельности.

Этический Кодекс фармацевтов был принят в 1997 г. в Ванкувере (Канада). Основными положениями Этического Кодекса являются следующие положения:

- ответственность фармацевта перед пациентом;
- недопущение дискриминации в обслуживании пациентов;
- уважение права пациента участвовать в выборе лечения;
- уважение права пациента на информацию личного характера;
- сотрудничество с коллегами-работниками здравоохранения;
- честность и добросовестность в профессиональном общении;
- обязанность служить интересам не только пациента, но и обществу в целом;
- поддержание и совершенствование профессиональных знаний и навыков;
- поддержание непрерывности обслуживания.

В 1993 г. в Токио на совещании, посвященном теме: "Качественные фармацевтические службы - польза для государства и общества", была сформулирована Концепция фармацевтического обслуживания (Pharmaceutical Care). Фармацевтическое обслуживание направлено на защиту каждого пациента и всего населения. Концепция фармацевтического обслуживания была положена в основу "Надлежащей фармацевтической (аптечной) практики" (GPP), текст документа которой был разработан Международной фармацевтической федерацией (FIP) совместно со специалистами ВОЗ и опубликован в 1999 г. (5).

Требования GPP основаны на следующих ключевых идеях:

- первейшей заботой фармацевта в любых обстоятельствах должна быть забота о пациенте;
- сущностью фармацевтической деятельности должны быть отпуск лекарств надлежащего

качества, предоставление необходимой информации и советов пациенту, прослеживание эффектов от предоставленных лекарств.

Фальсификация ЛС полностью противоречит принципам фармацевтической биоэтики.

ВОЗ определяет фальсификат как продукт, преднамеренно и противоправно снабженный ложной маркировкой в отношении его подлинности и/или изготовителя (источника). По данным ВОЗ большинство фальсифицированных препаратов не соответствует стандартам качества, безопасности и эффективности. Проведенный анализ показал, что 60 % фальсификатов не содержали активного вещества, 19 % включали неправильное количество активного вещества, 16 % содержали активные вещества, отличные от указанных в маркировке (4). Результаты исследований, проведенных британской консалтинговой компанией "Reconnaissance International" подтвердили выводы ВОЗ - более половины всех фальсифицированных ЛС не содержат активных веществ или содержат не те активные вещества, которые указаны в маркировке, при этом около 10 % содержат загрязненные или токсические вещества (6).

Фальсификация ЛС приобрела размер проблемы международного уровня. В 1999 г. в Барселоне FIP было принято заявление, в котором отмечена серьезная озабоченность в связи с риском для общественного здравоохранения, связанным с практикой подделки лекарств. Распространение фальсифицированных ЛС грозит кризисом системам здравоохранения во всем мире. Кроме того, фальсифицированные лекарства вызывают недоверие к фармацевтическим и медицинским работникам и системе здравоохранения в целом.

Фальсификация лекарств является двойным преступлением, нанося вред экономике и вред здоровью тысяч людей. Из-за фальсификатов производители и государства претерпевают значительные финансовые потери. Экономический ущерб государству обусловлен потерей налоговых сборов от торговли лекарствами и постоянным увеличением затрат на меры по обеспечению подлинности и качества лекарственных препаратов (7). Для фармацевтических компаний фальсификация означает потерю прибыли, так как производители криминальной продукции продают фальсификаты по низким ценам ввиду отсутствия затрат на разработку, исследования и продвижение на рынок ЛС. Только британской фармацевтической промышленности теневая торговля обходится в 1 млрд. фунтов стерлингов в год (3). Кроме того, производители сталкиваются с проблемой юридической и моральной ответственности, так как в их обязанности входит обеспечение качества, безопасности и эффективности ЛС. Низкое качество фальсификатов

способно подорвать репутацию компании на многие годы. Для потребителей применение фальсификатов чревато развитием серьезных осложнений или даже летальных исходов.

Фальсификации подвергаются в первую очередь ЛС, пользующиеся повышенным спросом. По данным ВОЗ чаще всего фальсифицируются антибактериальные препараты - 45,3 % от всех зарегистрированных случаев фальсификации. В развивающихся странах в последние годы широкое распространение получила подделка средств для лечения ВИЧ-инфекции и малярии. Антивирусные препараты находятся среди лидеров контрафактной фармацевтической продукции в США. Подделка антибактериальных и противовирусных препаратов представляет опасность как для конкретного больного, так и в целом для общества, поскольку, помимо неэффективности, фальсифицированные антимикробные средства являются фактором риска возникновения резистентности патогенных микроорганизмов.

По данным ВОЗ фальсифицированные противомаларийные средства ежегодно являются причиной примерно 200 тысяч неоправданных смертей от малярии. Критериям качества в 7 африканских странах не отвечали от 20 до 90 % противомаларийных препаратов. В Нигерии обнаружены "противомаларийные препараты", действующим веществом в которых были анагетик. В Юго-Восточной Азии более 38 % противомаларийных препаратов, содержащих артезунат, являются контрафактными (8).

В 2002 г. во Флориде было найдено 11 тысяч флаконов Прокрита (эпоитин альфа), большая часть которых содержала только 5 % от заявленного количества действующего вещества. FDA не смогло установить факты гибели людей в результате применения фальсифицированного Прокрита, хотя предполагается, что такие случаи были, но остались незамеченными. Имеются сведения, что фальсифицированный гентамицин, поступивший в США из Китая, был причиной не менее 66 смертей и сотен побочных реакций (6).

В России официально не зарегистрированы случаи смерти вследствие употребления фальсифицированных ЛС, однако нанесение ущерба здоровью наблюдалось неоднократно. Например, в Волгограде более тысячи человек были госпитализированы в связи с осложнениями, развившимися при применении поддельного инсулина (1).

Серьезную угрозу здоровью населения представляют и фальсифицированные противотуберкулезные средства. За счет их низкой эффективности повышается количество летальных исходов, фальсификаты становятся одной из основных причин развития и распространения

мультирезистентных форм туберкулеза. Отсутствие чувствительности микобактерий переводит туберкулез в категорию практически неизлечимых заболеваний. Стоимость лечения мультирезистентной формы туберкулеза в 1400 раз дороже, чем формы, вызванной чувствительными микобактериями.

Фальсификаты несут с собой еще одну угрозу - повышение рисков побочных реакций. В погоне за прибылью производители фальсификатов используют субстанции низкого качества, что становится причиной роста числа побочных реакций и увеличения силы их проявления. Помимо того, во многих странах законодательством предусмотрено изъятие из оборота и уничтожение фальсифицированных препаратов. Уничтожение фальсификатов становится фактором загрязнения окружающей среды и опосредованно наносит ущерб здоровью людей, так как человек является частью живой природы, и все происходящее в ней, так или иначе, сказывается на его здоровье и здоровье потомства.

Фальсификация ЛС становится глобальной проблемой, решить которую можно только совместными усилиями всего сообщества. Каждая страна должна разработать комплексный план действий по борьбе с фальсифицированными лекарствами, который должен охватывать все заинтересованные стороны:

- правительство и его структуры;
- фармацевтическую промышленность;
- импортеров и дистрибьюторов лекарств;
- специалистов здравоохранения и их ассоциации;
- потребителей;
- соответствующие международные, региональные и неправительственные организации.

В 1998 г. в рамках ежегодного конгресса FIP проведен симпозиум по проблеме фальсифицированных лекарств, где было отмечено повышение качества подделок и возрастание трудностей их выявления с помощью традиционных мер контроля (инспектирования, выборочного фармакопейного анализа и т.п.). Нарушение положений законодательства полностью обусловлено человеческим фактором. По мнению экспертов, занимавшихся этой проблемой, наиболее надежным средством противодействия их проникновению в легальные каналы фармацевтического снабжения является строгое выполнение профессиональных обязанностей всеми работниками системы и, в первую очередь, фармацевтами, занятыми в аптечной сети. Главными факторами в ограничении доступности фальсифицированных препаратов являются честность работников, занятых в производстве и распределении ЛС, их добросовестное отношение к своим обязанностям, строгое выполнение правил GPP.

В связи с важностью рассматриваемой проблемы особое значение приобретает воспитание у специалистов высоких биоэтических принципов. Необходимо в каждой стране не только разработать и принять этический кодекс фармацевта, но и сделать так, чтобы он стал кодексом чести каждого специалиста. Целесообразным является включение в учебные планы до и последилового обучения профессиональных кадров дисциплины "Фармацевтическая биоэтика" или представительного ее раздела в программы специальных дисциплин.

Обучение фармацевтических кадров методам распознавания и тактике борьбы с фальсификацией ЛС, а также воспитание их в духе высоких принципов биоэтики повысят эффективность принимаемых мер в решении этой острой проблемы человечества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ассоциация международных фармацевтических производителей, Коалиция в защиту интеллектуальной собственности. Отчет о ходе реализации плана действий по борьбе с фальсифицированными лекарственными средствами в России. - Июнь 2002; 2. Лопатин П.В. Фармацевтическая биоэтика как основа философии фармацевтической деятельности. Второй национальный конгресс по биоэтике 29 сентября-2 октября 2004, Киев, 2004, с.216; 3. Шейнин Э.Б. Контрафакция в фармацевтике. Семинар по фармацевтическим системам и стандартам качества. - М., 2003; 4. Department of Essential Drugs and Other Medicines.

Guidelines for the Development of Measures to Combat Counterfeit Drugs. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999. - WHO/EDM/QSM/99.1; 5. Good pharmacy practice in community and hospital pharmacy setting. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty fifth Report. - Geneva, 1999, TRS 885. p.93-101; 6. Goodman P.S. Chinas Killer Headache: Fake Pharmaceuticals. Washington Post Foreign Service, 2002, August 30, p.A01; 7. Pharmaceutical Counterfeiting, Tampering and Diversion. Prepared by American B Note Holographics, inc., Dec. 2002; 8. WHO launches drive to stamp out fake drugs FT.COM, 2003, November 12.

SUMMARY

The struggle against false medicines - one of aspects of pharmaceutical bioethics
N. Gunko

In the article the author showed the main principles of bioethics and pharmaceutical bioethics as a part of philosophy. It is shown efforts of international pharmaceutical society and WHO in carrying out discussed problem of false medicines. It is shown the role of bioethics in controlling and regulating "Pharmaceutical Care" concept based on main ideas of pharmaceutical bioethics.

It is shown necessity of creation of pharmaceutical ethical codex of Republic of Kazakhstan. In the article shown reasonability of "Pharmaceutical bioethics" discipline introduction of to pre- and post-diploma educational process.

Поступила 11.08.2006

Подгруппы антигена А и их распространенность у азербайджанцев

Р.К.Таги-заде

НИИ Гематологии и трансфузиологии, г.Баку

В настоящее время известно более 250 антигенов эритроцитов. Среди них системы ABO, Rhesus, MNSs, Kell, Levis, Kidd и другие. Наиболее важна в клинической практике система ABO. Это единственная система, в которой присутствуют естественные антитела - агглютинины а и b против антигенов эритроцитов человека А и В (2). При изучении изоантигенов и соответствующих им изоантител было отмечено наличие так называемых "слабых" вариантов антигена А, для которых в 1930 г. Landsteyner и Levin предложили обозначения А₁ и А₂. До недавнего времени считалось, что выявление вариантов антигена А не имеет значение при выборе крови для трансфузий, так как эритроциты А₁ и А₂ имеют

различия только в количестве антигенных детерминат. Считалось, что экстраагглютинины а₁, присутствующие иногда в крови у лиц-носителей антигена А₂, наиболее активны при температуре 20°C, а при температуре 37°C теряют активность и, следовательно, не имеют клинического значения. В то же время известны случаи посттрансфузионных осложнений у реципиентов - носителей антигенов А₂ и А₃ после переливания им эритроцитов А₁, обусловленного наличием в сыворотке реципиента антител а₁, активных при температуре 37°C. В последние десятилетия доказана возможность выработки анти-А₁ антител, принадлежащих к классу IgG, у реципиентов с антигеном А₂ имевших трансфузии крови, со-

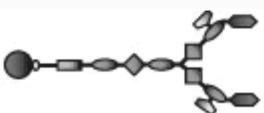
Субгруппы антигена А	
Антиген А	Название и расположение
	Тип 2А – на А1 и А2 клетках
	Тип 3А – только на А1 клетках
	Тип 4А – только на А1 клетках

Рис. 1. Субгруппы антигена А

держателю антигена А₁, а также иммунных анти-А антител при пересадках органов реципиентам с А₂ от доноров с А₁ (4, 15).

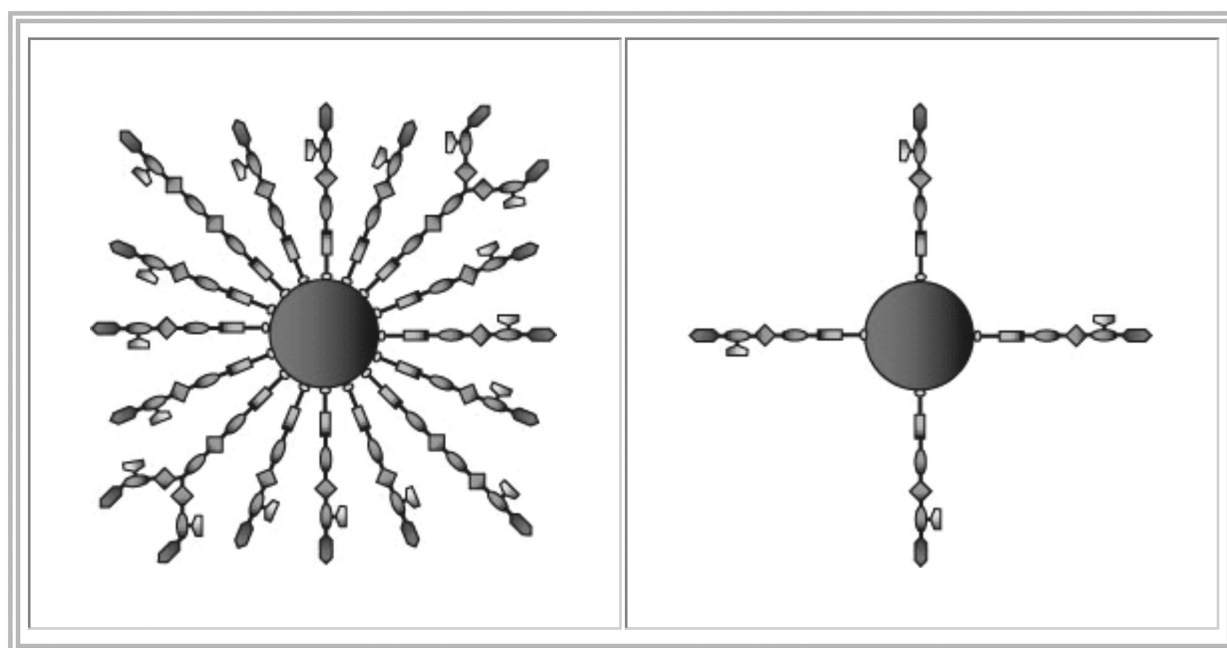
В отличие от первой и третьей групп крови, существует множество разновидностей второй группы. Обладатели второй группы крови чаще всего встречаются среди западных европейцев. Подгруппа А₁ составляет около 95% всех носителей второй группы. Подгруппа А₂ встречается главным образом среди северокавказских народов. А₂ также широко распространена в Исландии и Скандинавии, преимущественно среди саамов, древнейшего народа, проживавшего в этой области. Этот народ можно считать уникальным по концентрации второй группы крови вообще и самой высокой в мире степени распространенности подгруппы А₂ (доля носителей А₂ в одной группе составляет 42%). Ген А₂ является "визитной карточкой" кавказских народов (1).

Максимальные значения частоты гена А отмечаются в некоторых локальных популяциях народов Средней Азии (у каракалпаков - 0,459, горцев Памира - 0,573); высокие - на Кавказе (у армян - 0,380 и народов Дагестана - 0,410) и в

Европейском регионе (у башкир - 0,379 и саамов - 0,453). Минимальные значения частоты гена А отмечены в основном в сибирских популяциях: у бурят - 0,098, восточных эвенков - 0,098, манси - 0,089, лесных ненцев - 0,083, а также в Средней Азии в одной из популяций таджиков - 0,086. Этническое и популяционное вариационные распределения частот аллеля А имеют вид кривых нормального распределения. Размах популяционных частот гена А - 0,05-0,55, а средних этнических частот - 0,05-0,40. Большая часть популяций и этносов имеет частоты гена А от 0,15 до 0,30, общая для Северной Евразии средняя частота (0,223) находится в том же интервале. На территории Северной Евразии антигены А₁ и А₂ изучены неравномерно. Большая часть полученных данных (около 70%) относится к народонаселению Сибири и Дальнего Востока. Высокие значения частоты аллеля А₁ (более 0,200) отмечены в популяциях марийцев, белорусов, узбеков, нганасан, а у алеутов частота этого аллеля достигает максимального значения (0,344). Минимальное значение частоты аллеля А₁ наблюдалось у лесных ненцев (0,059). Максимальная частота аллеля А₂ отмечена у абхазов

Антиген-составляющие						
Эритроцит	Керрамиды	Глюкоза	Галактоза	Н-ацетилглюкозамин	Фукоза	Н-ацетилгалактозамин
						

Рис. 2. Антиген-составляющие антигена А



Антиген А1

Антиген А2

Рис. 3. Дифференциация А1 от А2

(0,079). У многих народов Сибири и Дальнего Востока, а также у казахов и узбеков концентрация аллеля A_2 равна 0 или близка к нему (1).

Различия между А1 и А2

Имеются как качественные, так и количественные различия между А1 и А2 антигенами. Эритроциты А1 имеют приблизительно около миллиона А антигена в каждой клетке. В то время как эритроциты А2 имеют только 250 000 А антигена в каждой клетке, что в 4 раза меньше чем эритроциты А1 (11).

Антиген, содержащийся в эритроцитах обеих подгрупп называют 'Тип 2А'; однако, клетки крови подгруппы А1 имеют еще две дополнительных формы антигена такие как : 'Тип 3А' и 'Тип 4А', не встречающиеся на клетках крови подгруппы А2 (Рис. 1).

Антиген Н (fucose) - предшественник А и В антигенов. Он присутствует на поверхности эритроцитов всех групп системы АВО - А, В, АВ, и О. Зрелые клетки имеют 1.7 миллиона копий антигена Н в каждой клетке. Ген А1 - намного лучше преобразует вещество Н (или антиген 'О') чем - ген А2. Поэтому, А2, клетки имеют намного больше антигена Н чем, клетки А1. Количество антигена Н в эритроцитах распределяется следующим образом: $O > A_2 > B > A_2B > A_1 > A_1B$.

А1 и А2 трансферазы отличаются также по рН фактору (рН фактор - щелочная или кислая среда в зависимости от которой фермент имеет максимальную потенцию и эффективность). Так для А1 и А1В, оптимальный рН фактор - 6,0, в то время как для А2 и А2В оптимальный рН фак-

тор - 7,0. А2 трансфераза функционирует лучше всего в менее кислой среде, чем трансфераза А1 (13).

Дифференциация А1 от А2

Для дифференциации А1 и А2 используют "анти-А" lectin, *Dolichos biflorus*. В чистом виде, lectin *Dolichos biflorus* реагирует как "анти-А", так как агглютинирует и А1 и А2 клетки. Однако при использовании его в определенном разведении, lectin реагирует непосредственно с А1 и А1В, и не реагирует с А2 или А2В клетками. Если эритроциты агглютинируются, значит, эта кровь относится к подгруппе А1. Если никакой агглютинации не наблюдается то наиболее вероятно, что кровь относится к группе А2. Еще одна редкая группа крови, которая тоже может дать агглютинацию с *Dolichos biflorus* - Aint.

Другие подгруппы

А3 - довольно редкая подгруппа (1/1000). Особенностью клеток А3 -является так называемая смешанная агглютинация с "анти-А" и "анти-В". Ах (Ао) Это - редкая подгруппа (1/40,000). Главной особенностью Ах является то, что А антиген настолько слаб, что может обнаруживаться только при использовании "анти-А", В; и анти-А1. Если "анти-А", В не используется, клетки Ао могут быть неправильно дифференцированы как группа О. Наследование фенотипа Ах не всегда происходит по законам Менделя. Недавно проведенные исследования доказывают, что к образованию этого фенотипа могут привести мутации. Это означает, что тип Ах является генетически гетерогенным. Подгруппа Aint наследуется по такому же принципу (6).

Таблица. Распространенность A1 и A2 у доноров крови и больных талассемией

Антиген	Частота встречаемости среди доноров n=2134	Частота встречаемости среди больных талассемией n=216
A ₁	64,48 %	66,67 %
A ₂	35,52 %	33,33 %

Имеются еще и другие подгруппы антигена A - A4, Abantu, Afinn, Aint (промежуточные формы A1-A2), Ael, Acl (различные генотипы - AO1, AO1var, AO2), Aend, Ay и Aweak. Например, в африканских поселениях помимо A2, обнаруживались подгруппы Aint и Abantu.

В эволюционном отношении между A1 и A3 и Ael. A3 и Ael имеется общность - все они являются результатом мутации клеток A1. Подобные же эволюционные отношения существуют между A2 и Aend и Aweak. Большинство людей этих подгрупп - гетерозиготы. Это означает, что они имеют две различных аллели, они, к примеру, не - A3A3, а могут, например, быть - A3A1 (13).

Значение в трансфузионной медицине

Качественные и количественные различия между антигенами A1 и A2 могут иметь значение в практике переливания эритроцитсодержащих компонентов крови (10). В мировой практике идентификация наиболее часто встречающегося ослабленного антигена A2 входит в алгоритм проведения иммуногематологических исследований крови доноров и реципиентов. Определение антигенов A1 и A2 в эритроцитах осуществляется с помощью специальных реагентов анти-A1 (лектин) и анти-A слабый (моноклональные антитела). Кроме того, в сложных случаях применяется современная технология определения групп крови ABO - гелевый тест (2).

При рутинном типировании нет необходимости в специальном выделении подгрупп A2 (II) и A2B (IV), так как обычно у людей с антигеном A2 отсутствуют антитела против антигена A1 и им можно переливать кровь согласно общим правилам. Наличие таких "избыточных" антител выявляется при перекрестном определении группы крови и в пробе на индивидуальную совместимость. Частота встречаемости анти-A1 антител составляет у людей группы A2 (II) 1-8% и у людей A2B (IV) - 22-35%. При обнаружении анти-A1 антител у таких лиц полезно подтвердить наличие антигена A2 специальными реагентами. Лицам групп A2 (II) и A2B (IV) с анти-A1 антителами можно переливать эритроциты только с антигенами A2 или A2B, соответственно. Имеются работы, в которых авторы обнаружили в 0,05% случаях ошибки, связанные с невыявлением слабого антигена A2. Так, при обследовании 7192 доноров группы A, у 1183 обнаружили слабый вариант A2 (16,44%). Из 1958 доноров группы AB выявлено 377 человек, имеющих подгруппу A2B

(19,25%). Кроме того, группа крови A2 может быть неправильно определена как O, A2B - как B. Наиболее часто это имеет место при предварительном исследовании крови больных. При наличии на эритроцитах антигена A2 в сыворотке крови такого образца могут содержаться экстрас агглютинины анти-A1 (избыточные, иррегулярные антитела). Экстра агглютинины относятся к иммуноглобулинам класса M, активны при комнатной температуре, поэтому могут затруднять проведение пробы на совместимость по системе ABO на плоскости.

Случаи аллоиммунизации к антигенам эритроцитов особенно высоки у пациентов с гемоглобинопатиями (14), достигая 18% у пациентов с β-талассемией. Аллоиммунизация у этих пациентов может привести к ряду проблем при длительных переливаниях крови. Большинство этих проблем относится к подбору соответствующей антигеннегативной крови. Трансфузия эритроцитов пациентам с анти-донорскими антителами (несовместимая трансфузия) может привести к летальному гемолизу индуцированному антителами (9). Кроме того, имеются сообщения о том, что если в прошлом у пациента сформировались антитела, то вероятность выработки дополнительных антител возрастает в 3,3 раза (7, 10).

Однако точное фенотипирование эритроцитов сложно проводить у пациентов с повторными переливаниями из-за наличия в их крови эритроцитов перелитых в прошлом (3, 5). Недавно были установлены молекулярные механизмы, связанные с экспрессией многих антигенов. Это позволило разработать целый ряд реакций основанных на ПЦР для определения антигенов групп крови путем тестирования ДНК. Новые методы дали возможность проводить полное фенотипирование и преодолеть некоторые ограничения при проведении реакции геммагглютинации (8).

Среди обследованных нами 2134 доноров азербайджанской национальности с группой крови A, у 1397 определялся слабый вариант антигена A - A₁ (64,48%), у 757 определялся антиген A₂ (35,52%). Из 124 доноров группы AB выявлено 23 человека, имеющих подгруппу A₂B (19,25%). Кроме того, обследованы 216 больных талассемией. Частота встречаемости анти-A₁ антител среди пациентов группы A₂ составляла 2,9% , в группе A₂B - 37,7% (Таблица).

Как видно из таблицы, подгруппа A2 достаточно распространена среди населения Азер-

байджана и среди больных талассемией в частности, вследствие чего в целях профилактики осложнений гемолитического типа необходимо производить скрининг на антитела у реципиентов группы A2 и A2B получающих множественные трансфузии крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Генофонд населения России и сопредельных стран. - Под ред. Ю.Г.Рычкова., Санкт-Петербург., 2000., с.339-373;
2. Техническое рук-во ААБК 2000 г. Перевод под ред. Токарева Ю.Н.;
3. Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, Chandrasekaran V. Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. - Transfusion. 2002; 42(1), p.37-43;
4. Breimer M., Molne J., Norden G. et al. Blood Group A and B Antigen Expression in Human Kidneys Correlated to A1/A2/B, Lewis and Secretor Status., - Transplantation, 2006, 82(4):479-485;
5. Henk Schonewille, Haak H., van Zijl A. Alloimmunization after blood transfusion in patients with hematologic and oncologic diseases - Transfusion, 1999, v.39, N.7, p.763;
6. Heier H, Namork E, Calkovska Z, Sandin R, Kornstad L Expression of A antigens on erythrocytes of weak blood group A subgroups. - Vox Sang, 1994, 66(3), p.231-6;
7. Henk Schonewille, Hans L. Haak, Annette M., van Zijl. RBC antibody persistence. - Transfusion., 2000., v.40, N.9, p.1127;
8. Iwasaki M, Kobayashi K, Suzuki H., [Blood genotyping of patients with ABO-group transformations in hematologic disorders. - Pinsho Ketsueki, 1996, 37(2), p.116-22;
9. Josobel Saverimuttu, Tony Greenfield, Irene Rotenko et al. Implications for urgent transfusion of uncrossmatched blood in the emergency department: The prevalence of clinically significant red cell antibodies within different patient groups. - Emergency Medicine, 2003, v.15, N.3, p.239;
10. Julmy F,

Achermann F, Schulzki T et al. PLTs of blood group A1 donors express increased surface A antigen owing to apheresis and prolonged storage. - Transfusion, 2003, 43(10), p.1378-85;- 11. Medina A, Jimenez JM, Caso F, Rodriguez JM. [AEL: a rare variant of blood group A]. - Sangre (Barc), 1994, 39(1), p.49-51;
- 12. Maryse St-Louis, Josee Perreault, and Real Lemieux, Extended blood grouping of blood donors with automatable PCR-ELISA genotyping. - Transfusion, 2003, v.43, N.8, p.1126;
- 13. Olsson ML, Chester MA. Heterogeneity of the blood group Ax allele: genetic recombination of common alleles can result in the Ax phenotype. - Transfus Med, 1998, 8(3), p.231-8;
- 14. Rakic S, Belic B, Erceg S et al. Complications in the use of blood transfusions-alloimmunization in polytransfused patients. - Med Pregl., 1999, 52(9-10), p.375-8;
- 15. Sorensen JB, Grant WJ, Belnap LP et al. Transplantation of ABO group A2 kidneys from living donors into group O and B recipients. - Am J Transplant., 2001, 1(3), p.296-9.

SUMMARY

Subgroups of antigen A and their spreading among azerbaijanians
R.Tagi-zadeh

In the presented article the author shows some variants of erythrocytes antigens variations. The main role from clinical point of view belongs to ABO system. This system is unique because of presence of natural antibodies - agglutinins a и b against human erythrocyte antigens A and B.

The author shows regularities of spreading of A antigen subgroups among Azerbaijan population.

Поступила: 15.08.2006

Антиоксидантная система микроорганизмов

З.О.Караев, А.И.Курбанов

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Антиоксидантная система микроорганизмов (АСМ) содержит ряд ферментов как каталаза, пероксидаза, супероксиддисмутаза (СОД), система ДНК-репарации, а также различные субстраты, участвующие в нейтрализации свободных радикалов. Исследования, посвященные изучению АСМ начались сравнительно давно. Первые работы в этом плане были посвящены изучению их структур, физико-химических свойств, роли в защите от окислительного стресса, действующего в ходе метаболических процессов. В последнее время ведутся интенсивные исследования о роли АСМ в защите от окислительного стресса фагоцитов, действующего

щего в ходе инфекционного процесса.

Известно, что в биологических средах кислород (O_2) служит конечным акцептором электронов. При биологическом окислении из O_2 образуются многочисленные токсические продукты, пероксидный ион (O_2^{2-}), супероксидный ион ($O_2^{\cdot-}$). Реакция, приводящая к образованию $O_2^{\cdot-}$, катализируется цитохромоксидазой, вследствие одновременного переноса четырех электронов в молекулу O_2 . Реакция с образованием O_2^{2-} характерна для некоторых ферментов, содержащих флавины. С помощью этих ферментов O_2 восстанавливается до иона пероксида - O_2^{2-} , который, реагируя с протонами образует H_2O_2 . Еще

одна реакция, катализируемая оксидазами (НАДФ-оксидаза, ксантинооксидаза и др.), переносит на молекулу O_2 только один электрон. При этом образуется супероксид ион - $O_2^{\cdot-}$.

Все перечисленные токсические продукты, приняты назвать свободными кислородными радикалами, которые очень реакционноспособны и токсичны для клеток. Поэтому в клетках существуют антиоксидантные ферменты, нейтрализующие эти продукты. Так, супероксидный ион ($O_2^{\cdot-}$) превращается в перекись водорода (H_2O_2) с помощью фермента супероксиддисмутазы (СОД). Перекись водорода также токсична для клеток, фермент каталаза расщепляет перекись водорода на молекулярный кислород и воду, таким образом, нейтрализует ее. Защитное действие в этом отношении оказывают и пероксидазы, с помощью которых органические вещества окисляются с перекисью водорода, но при этом получается молекула воды. Таким образом, ферменты СОД и каталазы превращают супероксидные радикалы в безвредный кислород (25, 26).

Флавинодержащие ферменты катализируют образование O_2^{2-} и таким образом H_2O_2 существует у всех аэробных организмов, поэтому эти организмы обладают и ферментом каталазы. Из-за отсутствия этого фермента у анаэробных микроорганизмов аэробное дыхание приводит к накоплению H_2O_2 и тем самым к их уничтожению (11). В настоящее время хорошо изучены функции каталазы у разных микроорганизмов. При этом фермент в основном получен в чистом виде, в некоторых случаях определили молекулярную массу и другие физико-химические свойства. Так, полученная из штамма *Escherichia coli* K12 каталаза содержала равные количества двух субъединиц с молекулярной массой 90 Кд и 92 Кд. Молекулярная масса нативной каталазы составляла 532 Кд, что свидетельствовало о ее гексомерной структуре, необычной для каталазы. При изучении химической структуры установлена, что каждая субъединица каталазы содержит одну гемовую группу и один атом Fe, причем гемовая группа также необычна для каталаз, как по спектральным свойствам, так и по растворимости (38). Полученная в чистом виде каталаза нового типа из *Klebsiella pneumoniae*, оказалась необычной и представляла собой димер. Молекулярная масса одной субъединицы равна 80 Кд, в качестве простетической группы гем типа хлорина. Фермент оказался активным в очень широком диапазоне pH от 2,8 до 11,8 (27).

Установлено, что у некоторых микроорганизмов каталаза имеет и пероксидазную активность. Nadler V. et al. (44) сравнительно изучали фермент каталазы у разных бактерий. Ими показано, что каталаза из *Rhodopseudomonas capsulata* и *E.coli* в отличие от типичных каталаз об-

ладают активностью пероксидазы. Авторы предложили рассматривать каталазу из *R.capsulata* и *E.coli* в качестве нового класса гидропероксидаз, названных каталазами-пероксидазами, которые имеют свойства промежуточных между свойствами типичных каталаз и типичных пероксидаз. Бесклеточные экстракты *E.coli* содержали две фракции, одна из которых (медленномигрирующая) являлась конститутивной и не обладала пероксидазной активностью. Быстромигрирующий фрагмент, наоборот, являлся индуцибельным и демонстрировал пероксидазную активность (41). Очищенная каталаза из грамотрицательной бактерии *Vitreosella sp.* имела молекулярную массу 272 Кд, содержала две субъединицы с молекулярной массой 64 Кд в виде тетрамера и обладала также пероксидазную активность (12). Каталазная активность пероксидазы также обнаружена у пропионовых кислотных бактерий (7) и *Bacillus stearothermophilus* (9).

У грибов фермент каталазы находится в основном в пероксисомах. Дрожжи *Klaeckera sp.* известные как штамм *Candida boidinii* синтезируют каталазу, локализованную в пероксисомах (43). Очищенный фермент имеет мол. массу 240 Кд и состоит из 4 идентичных субъединиц с мол. массой по 62 Кд. Оптимум для активности при pH 7,2. Данная каталаза способна также окислять метанол до формальдегида в присутствии H_2O_2 , что указывает на ее пероксидазную активность. По иммунохимическим свойствам эта каталаза имела определенную степень сходства с каталазой из грибов *Candida tropicalis*.

Таким образом, у микроорганизмов обнаружено три типа геминсодержащих гидропероксидаз: монофункциональная каталаза, монофункциональная пероксидаза и дифункциональная каталаза-пероксидаза, осуществляющую каталазную ($2 \Rightarrow H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$) и пероксидазную ($A + H_2 + H_2O_2 \Rightarrow A + 2 H_2O$) активность.

В некоторых исследованиях обнаружена, что фермент каталазы является индуктивным ферментом. Так, при обработке клеток *Salmonella typhimurium* низкими концентрациями H_2O_2 , сопровождающейся их адаптацией к H_2O_2 , индуцировался синтез 30 белков, 5 из которых кодируется геном *oxy R* (42). Под влиянием внешнего H_2O_2 , как окислительного стресса у бактерий рода *Shigella* и других грамотрицательных кишечных бактерий, наблюдалось значительное повышение каталазной активности по сравнению с интактными (контрольными) бактериями. При этом наблюдалось прямая корреляция между уменьшением числа живых бактерий и увеличением каталазной активности после действия внешнего H_2O_2 (36). Jamieson D.J. et al (34) обнаружили, что обработка *Candida albicans* с низкими концентрациями H_2O_2 или супероксид-

генерирующим агентом (менадионом) вызывает адаптивный ответ, который защищает грибов от летальных эффектов последующего действия с высшими концентрациями этих оксидантов.

Каталаза-негативный *Streptococcus pyogenes* демонстрировал индуктивный ответ к действию пероксидгенерирующего агента (параквата), а также пероксида, при обработке их сублетальной дозой перекиси. Мутанты *S. pyogenes* по недостатку одного или двух генов кодирующих алкилгидропероксидазы и глутатионпероксидазы выживали при анаэробных условиях как дикий тип. Тем не менее, они были более чувствительными к действию параквата и гидропероксида (37). Культура экспоненциальной фазы каталазадефицитных мутантов *Haemophilus influenzae* (19) и мутанты *Legionella pneumophila* Kat A и Kat B (15) были более чувствительны к экзогенному H_2O_2 , чем дикий тип, что указывает на значительную роль каталазы при защите от окислительного стресса.

СОД является одним из главных ферментов антиоксидантной защиты. Как указывалось выше, этот фермент превращает супероксидный радикал в перекись водорода. Существует три типа СОД: содержащие марганец, железо, меди и цинк. У микроорганизмов встречается все три типа СОД: Fe-СОД более характерна как для некоторых высших растений, так и для прокариотов; Cu-СОД для эукариотов; Cu-Zn-СОД для эукариотов и некоторых прокариотов. Некоторые бактерии (как *E. coli*) содержат более одной СОД. Эти бактерии содержат три СОД, отличающиеся по локализацию и экспрессию. Fe-СОД и Mn-СОД находится в цитоплазме и защищает бактериальную ДНК и протеинов от окисления. Cu-Zn-СОД, находясь в периплазме, защищает мембранных и периплазматических структур от экзогенного воздействия супероксидов (16, 25, 26).

Наиболее полно изучена структура Cu-Zn-СОД. Этот фермент, полученный из разных источников, имеет молекулярный вес около 32 Кд, формируется из двух идентичных субблоков, каждый из которых имеет один атом меди и один атом цинка. Медь участвует в каталитической деятельности, а цинк играет только структурную роль (22, 31).

Кроме внутриклеточной Cu-Zn-СОД существует и внеклеточная Cu-Zn-СОД, названная ЕС-СОД. Внеклеточная ЕС-СОД обнаружена у разных растений, бактерий, паразитов нематодов, *Schistosoma*. Новый фермент, обнаруженный у *Streptomyces* - никельсодержащий СОД (СОД С) имеет гомотетрамERICкую структуру с субъединицами с мол. массой 13 Кд (26).

Изучение влияния окислительного стресса на рост и мутагенез *E. coli* K12 показало, что СОД более важна, чем каталаза в предохране-

нии кислород-зависимого угнетения прироста и индукции мутации (47). СОД-дефицитные мутанты *Staphylococcus xylois* были более чувствительными к гипербарической оксигенизации и параквату, что позволило сделать вывод, что СОД играет важную роль при защите от оксидативного стресса (17). СОД-В мутанты *Helicobacter pylori*, которые обладают сниженной активностью СОД по сравнению с дикими, были более чувствительны к O_2 , а также к H_2O_2 , а частота мутации у них почти 15 раз превышала дикого типа (46). В некоторых исследованиях (29, 34) показано, что СОД, как каталаза является индуктивным ферментом, количество которого зависит от внешнего окислительного стресса.

Кроме вышеперечисленных ферментов, как каталазы, пероксидазы и СОД в микробных клетках, возможно, существуют и другие противooksидательные субстраты. Так как, у *S. mutans* обнаружен ген *dpr*, ответственным за синтеза белка с мол. массой 20 кД, связанный с железом. Этот белок дополнил дефект, вызванный удалением антиоксидантных генов. Синтез Dpr белка индуцировался экспозицией воздухом и поэтому придавал аэротолерантность к бактериальным клеткам (49). Водорастворимый белок из *Saccharomyces cerevisiae* с мол. массой 25 кД, названный thiol-зависимым протекторным протеином, может играть прямую роль в клеточной защите против окислительного стресса, функционируя как противooksидательный белок (13). Установлено, что клеточные экстракты *Lactobacillus plantarum* содержат белковые компоненты, которые имитируют СОД деятельность. Так, Mn^{2+} содержащие молочнокислые бактерии росли лучше аэробно, чем анаэробно. Кроме того, бактерии рода *Lactobacillus*, содержащие высокий внутриклеточный уровень Mn^{2+} , были более резистентны к кислородзависимой токсичности, вызванной плумбагина, чем бактерии, содержащие низкие уровни Mn^{2+} (14, 28).

Установлено, что пигменты микроорганизмов могут обладать антиоксидантной активностью. Так, штаммы *Sarcinia lutea* и *S. aureus*, содержащие каротиноиды, более резистентны к летальному действию синглетного кислорода, чем штаммы других грамположительных бактерий с недостаточным количеством каротиноидов (24). Доказано, что пигмент меланин у *Cryptococcus neoformans* и *Aspergillus fumigatus* играет значительную роль в вирулентности (30).

Поскольку, свободные радикалы реагируют фактически с любыми биомолекулами, действие их может направляться и на молекулу ДНК. Например, H_2O_2 - потенциальный бактерицидный агент может реагировать с Fe^{2+} и образовать гидроксильный радикал ($OH\cdot$), который с окисле-

нием может повреждать молекулу ДНК (32). В любой живой клетке существуют механизмы, способные полностью или частично восстанавливать исходную структуру поврежденной ДНК. Совокупность ферментов, катализирующих реакции коррекций повреждений ДНК, объединяются в так называемые системы репарации. С помощью этих ферментов дефектные участки цепи ДНК вырезаются и заменяются новыми нуклеотидами. Таким образом, система ДНК-репарации направлена не на нейтрализацию свободных радикалов, а на устранение их эффектов на молекуле ДНК. Разумеется, действие других антиоксидантных ферментов, связывающих свободные радикалы, так же может препятствовать повреждению молекулы ДНК. Buchmeier N.A. et al. (21) в проведенных опытах на каталазадефицитных мутантах по недостаточности системы ДНК-репарации, установили, что при защите от оксидативного стресса штаммов *S.typhimurium* система ДНК-репарации более важна, чем каталаза: мутанты с недостаточностью системы ДНК-репарации были более чувствительными к действию экзогенного H_2O_2 , чем каталазадефицитные мутанты.

В последнее время ведутся интенсивные исследования о роли АСМ в защите от окислительного стресса фагоцитов, действующего в ходе инфекционного процесса. Известно, что основной механизм в обезвреживании микроорганизмов при их фагоцитозе является кислородозависимый механизм. При этом фагоциты убивают поглощенные микроорганизмы самыми разными кислородными радикалами. Эти радикалы нейтрализуются АСМ, таким образом, микроорганизмы приобретают резистентность и адаптацию к характерному для фагоцитов окислительному стрессу, вследствие они выживают в очаге воспаления, а нередко и внутри фагоцитов (2, 10). Так, штаммам *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans*, обладающим максимальным количеством каталазы и СОД, характерна относительно высокая выживаемость внутри макрофагов по сравнению со штаммами с минимальным содержанием этих ферментов (5, 8, 9). Обнаружено, что разные штаммы *Mycobacterium tuberculosis* по уровню каталазы-пероксидазы и alkyl-hydroperoxide reductase оказывают разную устойчивость к внешнему H_2O_2 и отличаются по скорости размножения внутри моноцитов периферической крови человека (40). Изучением вирулентности шести штаммов *M. tuberculosis* было показано (33), что низкий уровень вирулентности связана с восприимчивостью этих бактерий к H_2O_2 . Также установлено, что в ходе инфекционного процесса (при переходе из фазы альтерации к фазе персистенции) активность СОД и каталазы-пероксидазы *S.aureus* увеличи-

вается, что указывает важную роль данных ферментов в устойчивости стафилококков к кислородозависимым бактерицидным механизмам нейтрофильных фагоцитов (6). Richard W. et al. (46) изучена роль СОД *Helicobacter pylori* в колонизации слизистой оболочки желудка экспериментальных животных. В модели на мышах колонизация обнаружена только у 1 из 23 мышей, которых инокулировали СОД-дефицитным штаммом, в то время как, колонизация слизистой обнаружена у 15 из 17 мышей, инокулированных диким типом. Установлено, что у лабораторных штаммов *S.aureus*, *E.coli*, *P. aeruginosa* и *C.albicans* с высокой активностью каталазы и СОД, вирулентность по LD50 для белых мышей значительно больше, чем у штаммов с низкой активностью этих ферментов (3). Также установлено относительно высокое содержание каталазы и СОД у свежесделанных от больных штаммов *S.aureus*, *E.coli* и *P.aeruginosa* по сравнению с лабораторными штаммами этих бактерий (4). Мутанты *C.neoformans* var. *gatti* с дефицитом Cu-Zn-СОД, полученный с трансформацией, ни чем не отличались от дикого типа, но мутанты обладали значительно меньшей вирулентности для мышей и были очень чувствительными к киллингу человеческими нейтрофилами (45).

Интересные результаты получены при изучении роли каталазы и СОД в формировании иммунного ответа против микроорганизмов. Нами впервые установлено, что штаммы микроорганизмов с минимальным содержанием антиоксидантных ферментов индуцируют относительно более выраженный иммунный ответ на ранние сроки после заражения, по сравнению со штаммами с максимальным содержанием этих ферментов. На дальнейшие сроки после заражения, интенсивность иммунного ответа против штаммов микроорганизмов с минимальным содержанием этих ферментов была ниже, чем интенсивность иммунного ответа против штамма с максимальным содержанием ферментов (1).

Изучение состояния АСМ стало научной базой для синтеза некоторых химиотерапевтических препаратов. Так, у *Trypanosoma cruzi* отсутствует каталазная защита против H_2O_2 и подобных субстратов. Метаболическая утилизация H_2O_2 осуществляется в основном с помощью глутатионредуктазной системы (20). Поэтому для лечения болезни Чагаса (Американского трипаномоза) предложен препарат нифуртимокс, который является сильным ингибитором глутатионредуктазы: соответственно образовавшаяся H_2O_2 не инактивируется, а взаимодействует с токсическими окислами с образованием ОН-групп, повреждающих клеточные структуры паразитов (35).

Интенсивно изучается также гены, ответственные за синтезом ферментов АСМ.

Экспрессия Fe СОД кодируется геном *sod B*, Mn-СОД - геном *sod A*, Cu-Zn-СОД - геном *sod C* (25, 26). Экспрессию каталазы кодируют различные *Kat* гены. Ключевым регулятором адаптивного ответа к H_2O_2 является ген *Oxy R*. H_2O_2 окисляет транскрипционный фактор *Oxy R*, а окисленный *Oxy R* индуцирует гены *Kat G* (гидропероксидаза I), *dps* (неспецифический ДНК-связывающий протеин), *arh CF* (алкилгидропероксид-редуктаза) и *gor* (глутатионредуктаза). Регуляторами адаптивного ответа к супероксидному иону ($O_2^{\cdot-}$) являются гены *SoxR* и *SoxS* (*SoxRS-regulon*). Супероксидный ион активизирует транскрипционный фактор *SoxR* путем окисления 4Fe - 4S кластеров, окисленный *SoxR* индуцирует другой транскрипционный фактор - *SoxS*, который обеспечивает транскрипцию генов (*SoxRS-regulon* генов) - *micF* (PHT-регулятор), *sod A* (Mn-СОД), *ina A* (ген неизвестной функции), *fpr* (НАДФ-ферродоксин редуктаза) и др. (48).

Таким образом, АСМ защищает их от окислительных метаболитов, образующихся не только в метаболических процессах, а также образованных фагоцитирующими клетками в процессе фагоцитоза и тем самым играет роль как фактор патогенности. Поэтому АСМ имеет большое значение в патогенезе заболеваний, вызванных микроорганизмами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Qurbanov A.İ. Mikroorqanizmlərin antioksidant sistemi və immun cavab. Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası Mikrobiologiya institutunun elmi əsərləri. - Bakı, 2006, c.3, s.107-111; 2. Qurbanov A.İ. Mikroorqanizmlərin faqositozunda oksigendən asılı mexanizmlər. - Azərbaycan tibb jurn. 2005, N.4, s.139-142; 3. Qurbanov A.İ. Mikroorqanizmlərin virulentliyinin onların antioksidant sisteminin vəziyyətindən asılılığı. "Sağlamlıq" jurnalı, 2006, N.4, s.67-6; 4. Qurbanov A.İ., Qarayev Z.O. Bakteriyaların klinik izolyatlarında və laborator şammlarında antioksidant sistemin vəziyyətinin öyrənilməsi. - Azərbaycan tibb jurn. 2005, N.3, s.38-39; 5. Qurbanov A.İ., İbrahimova S.A., Hacıyeva S.V., Ağayeva N.A. Staphylococcus aureus şammlarının katalaza və superoksid-dismutaza aktivliyinin onların siçan makrofaqları tərəfindən in vitro faqositozunda rolu. - Allergologiya, immunologiya və immunoreabilitasiya üzrə Azərbaycanın II Milli Konqresinin materialları, Bakı, 2004, s. 209-212; 6. Брудастов Ю.А., Сбороц Т.С., Дерябин Д.Г. Активность каталазы и супероксиддисмутазы Staphylococcus aureus при их персистрировании в макроорганизме. - Журн. Микробиол., 2001, N.2, с.13-16; 7. Воробьева Л.И., Аль-Судани С., Краева Н.И. Пероксидаза пропионовокислых бактерий. - Микробиология. 1986, 55 (5): 750-753; 8. Курбанов А.И. Внутриклеточные антиоксидантные ферменты C.albicans при фагоцитозе макрофагами. - Материалы VIII Научно-практической конференции по медицинской микологии, Санкт-Петербург, 2005. - Проблемы медицинской микологии, 2005, т.7, N.2, с.105-106; 9. Курбанов А.И., Караев З.О. Роль каталазы и супероксиддисмутазы микроорганизмов при их фагоцитозе макрофагальными клетками. - Биомедицина, 2005, N.3, с.44-45; 10. Рябиченко Е.В., Бондаренко В.М., Рябиченко

- В.В. Роль активных форм кислорода генерируемых фагоцитами в патогенезе заболеваний. - Журн. Микробиол. 2000, N.4, с.65-71; 11. Стейннер С., Эдельберг Э., Инграм Дж. Мир микробов /перевод с английского/ - М.:Мир, 1979; 12. Abrams J.J., Webster D.A. Purification, partial characterization, and possible role of catalase in the bacterium Vitreosella. - Arch. Biochem. and Biophys.1990, 279(1): 54- 59; 13. Ahn S.M., Lee S.M., Chung T. et al. Yeast thiol-dependent protector protein expression enhances the resistance of Escherichia coli to hydrogen peroxide. - Biochem. Mol.Biol.Int. 1996, 39 (5): 1007-1015; 14. Archibald F.S., Fridovich I. Manganese, superoxide dismutase, and oxygen tolerance in same lactic acid bacteria. - J. Bacteriol. 1981, 146 (3): 928-936; 15. Bandyopadhyay P., Steinman H.M. Catalase-peroxidases of Legionella pneumophila: cloning of the katA gene and studies of katA function. - Jour. Bacteriol. 2000, 182 (23): 6679-6686; 16. Bannister J.V., Bannister V.H., Rotilio G. Aspects of the structure, function, and application of superoxide dismutase. - CRC Crit. Rev. Biochem. 1987, 22 (2): 111-180; 17. Barriere C., Bruckner R., Talon R. Characterization of the single superoxide dismutase of Staphylococcus xylois. - Appl. Env. Microbiol. 2001,67 (9): 4096-4104; 18. Barriere C., Leroy-Setrin S., Talon R. Characterization of catalase and superoxide dismutase in Staphylococcus xylois 833 strain. - J. Appl. Microbiol. 2001, 91 (3): 514-519; 19. Bishai W.R., Howard N.S., Winkelstein J.A. et al. Characterization and virulence analysis of catalase mutants of Haemophilus influenzae. - Infect. Immun. 1994, 62 (11): 4855-4860; 20. Boveris A., Sies H., Martino E.E. et al. Deficient metabolic utilization of hydrogen peroxide in Tripanosoma cruzi. - Biochem J. 1980, 188 (3): 643-648; 21. Buchmeier N.A., Lybby S. J., Xu Y. et al. DNA repair is more important than catalase for Salmonella virulence in mice. - J.Clin.Invest. 1995, 95 (3): 1047-1053; 22. Carliz A. Touati D. Isolation of superoxide dismutase mutants in Escherichia coli: is superoxide dismutase necessary for aerobic life? - EMBO J. 1986, 5 (3):623-630; 23. Clements M.O., Watson S. P., Foster S. J. Characterization of the mayor superoxide dismutase of Staphylococcus aureus and its role in starvation survival, stress resistance, and pathogenicity. - Journal of Bacteriology. 1999, 181 (13): 3898-3903; 24. Dahl T.A., Midden W.R., Hartman P.E. Comparison of killing of gram-negative and gram-positive bacteria by pure singlet oxygen. - J. Bacteriol. 1989, 171 (4): 2188-2194; 25. Fridovich I. Superoxide anion radical and superoxide dismutases. - Annu. Rev. Biochem. 1995, 64: 97-112; 26. Fridovich I. Superoxide anion radical ($O_2^{\cdot-}$), superoxide dismutases, and related matters. - JBC Online, 1997, 272 (30): 18515-18517; 27. Goldberg I. Hochman A. Purification and characterization of a novel type of catalase from the bacterium Klebsiella pneumoniae. - Biochem. et biophys.acta.Gen.Subj. 1989, 991(2): 330-336; 28. Gotz F., Elstner E. F., Sedewitz B., et al. Oxygen utilization by Lactobacillus plantarum. II. Superoxide and superoxide dismutation. - Arch. Microbiol. 1980, 125(3): 215-220; 29. Gunasekaran U., Yang R., Gunasekaran M. Regulation of superoxide dismutase synthesis in Candida albicans. - Mycopathologia, 1998, 141 (2):59-63; 30. Hamilton A.J., Holdom M.D. Antioxidant systems in the pathogenic fungi of man and their role in virulence. Med. Mycol. 1999, 37 (6):375-389; 31. Hassan H. M. Superoxide dismutases. - Ciba Found Symp. 1980, 79:125-142; 32. Imlay J.A., Linn S. DNA damage and oxygen radical toxicity. - Science, 1988, 240: 1302-1309; 33. Jackett P.S., Aber V.R., Lowrie D.B. Virulence and resistance to superoxide, low pH and hydrogen peroxide among strains of Mycobacterium tuberculosis. - J. Gen. Microbiol. 1978, 104 (1): 37-45; 34. Jamieson D.J., Stephen D.W., Terriere E.C. Analysis of the adaptive oxida-

tive stress response of *Candida albicans*. - FEMS Microbiol. Lett. 1996, 138 (1):83-88; 35. Jockers-Scherubl M.C., Schirmer R.H., Krauth-Siegel R.L. Trypanothione reductase from *Trypanosoma cruzi*. Catalytic properties of the enzyme and inhibition studies with trypanocidal compounds. Eur J Biochem. 1989, 180(2): 267-72; 36. Khanduja V., Kang G., Rajan D.P. et al. Oxidative stress response in *Shigella* and nonpathogenic gut bacteria. - Indian J. Med. Res. 1998, 108: 3-7; 37. King K.Y., Horenstein J.A., Caparon M.G. Aerotolerance and peroxide resistance in peroxidase and PerR mutants *Streptococcus pyogenes*. - J. Bacteriol. 2000, 182 (19): 5290-5299; 38. Loewen P.C., Switala J. Purification and characterization of catalase HP II from *Escherichia coli* K 12. - Biochem and Cell. Biol. 1986, 64 (7): 638-646; 39. Loprasert S., Negoro S., Okado H. Thermostable peroxidase from *Bacillus stearothermophilus*. J. Gen. Microbiol. 1988, 134 (7): 1971-1976; 40. Manca C., Paul S., Barry C.E. et al. Mycobacterium tuberculosis catalase and peroxidase activities and resistance to oxidative killing in human monocytes in vitro. Infect. Immun. 1999, 67 (1): 74-79; 41. Meir E., Yagil E. Further characterization of the two catalases in *Escherichia coli*. Curr. Microbiol. 1985, 12 (6): 315-320; 42. Morgan R.W., Chrisman V.F., Jacobson F.S. et al. Hydrogen peroxide-inducible protein in *Salmonella typhimurium* overlaps with heat shock and other stress protein. - Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1986, 83 (21):8059-8063; 43. Mozaffar S., Ueda M., Kitatsuji K. et al. Properties of catalase purified from methanol-grown yeast, *Kloeckera sp.* 2201. - Eur. J. Biochem. 1986, 155 (3): 527-531; 44. Nadler V., Goldberg I., Hochman A. Comparative study of bacterial catalase. Biochim. Biophys. Acta. Gen. Subj. 1986, 123 (2): 234-241; 45. Narasipura S.D., Ault J.G., Behr M.J. et al. Characterization of Cu, Zn super-

oxide dismutases (SOD1) gene knock-out mutant of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*: role in biology and virulence. Mol. Microbiol. 2003, 47 (6): 1681-1694; 46. Richard W., Seyler R.W., Olson J.W., Maier R.J. Superoxide dismutase-deficient mutant of *Helicobacter pylori* are hypersensitive to oxidative stress and defective in host colonization. - Infect. Immun. 2001, 69 (6): 4034-4040; 47. Schellhorn H.E., Hassan H.M. Response of hydroperoxidase and superoxide dismutase deficient mutants of *Escherichia coli* K-12 to oxidative stress. - Can. J. Microbiol. 1999, 34 (10): 1171-1176; 48. Storz G., Imlay G.A. Oxidative stress. - Curr. Microbiol. 1999, 2: 188-194; 49. Yamamoto Y., Higuchi M., Poolle L.B. et al. Role of the dpr product in oxygen tolerance in *Streptococcus mutans*. - J. Bacteriol. 2000, 182 (13): 3740-3747.

SUMMARY

The antioxidant system of microorganisms

Z. Karaev, A. Kurbanov

In this review were analyzed the essential substrates of antioxidant system of microorganisms, particularly catalase, peroxidases, superoxide dismutase (SOD) etc. Here also are represented the data as relating to physico-chemical characteristics of these substrates, their role in the protection of microorganisms from oxidative stress in the course of different metabolic processes and during the phagocytosis of microorganism in the course of infectious process.

Поступила: 18.08.2006

К сорбционным свойствам отечественных, модифицированных катионами цеолитов относительно бактериальной и вирусной флоры

Ф.Э. Садыхова, Х.Т. Кахраманова, Э.Н. Халилов

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, Международный научно-технический комплекс "ИНТЕРГЕО-ТЕТИС", г. Баку

Известная полирезистентность многих бактерий к антибактериальным препаратам, увеличение частоты побочных явлений, связанных с их использованием выдвигают принцип усиления патогенетической терапии и даже возможности отказа от назначения антибактериальных препаратов, в частности при острых кишечных инфекциях, с целью минимального неблагоприятного воздействия на организм больного [5, 11].

С этой точки зрения представляется целесообразным поиск препаратов-сорбентов, сочетающих в себе свойства детоксикации с кор-

рекцией гомеостаза при инфекционном процессе, а также сорбцию бактерий и вирусной флоры.

Применение энтеросорбентов при инфекционных заболеваниях может явиться этиологическим и патогенетическим способом терапии, так как сорбенты, в силу их строения и природы поверхностных свойств, способны селективно поглощать из многокомпонентных растворов эндо и экзотоксины, а вещества с макро- и мезопорами кроме того могут фиксировать на своей поверхности возбудителей бактериальной и

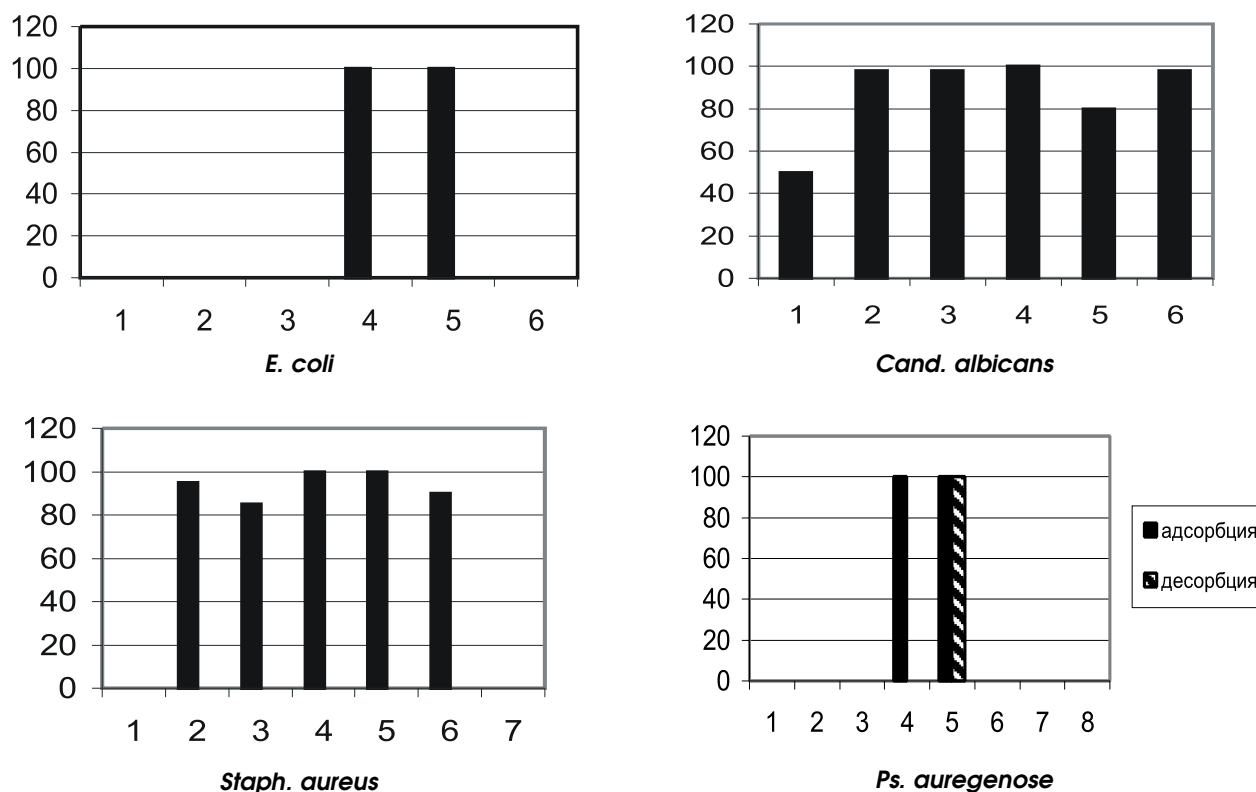


Рис. 1. Адсорбция бактерий на цеолитах.

1) Исходный клиноптилолит; 2) NH_4 -клиноптилолит; 3) Таблетки "АЗЕОМЕД"; 4) Ag -клиноптилолит; 5) Cu -клиноптилолит; 6) Zn -клиноптилолит.

вирусной природы, выключая их таким образом из патологического процесса.

С этой точки зрения представляют интерес исследования В.И. Лучшева (5) по "Энтеросорбции в комплексной терапии острых кишечных инфекционных заболеваний" с применением нового препарата - энтеросорбента фильтрума. Были получены статистически достоверные данные по укорочению продолжительности основных клинических симптомов у больных с острой дизентерией, гастроинтестинальной формой сальмонеллеза и пищевыми токсикоинфекциями в группе, где наряду с базисной терапией применяли энтеросорбент на основе лигнина по сравнению с контрольной, где была использована только базисная терапия.

Интересны исследования Санкт-Петербургского Государственного Технического Университета по "Применению цеолитов в качестве лечебно-профилактических пищевых добавок" (9). Наряду с целым рядом описанных эффектов привлекает внимание рекомендации авторов по использованию цеолитов при инфекционной патологии: при ревматоидном полиартрите, экземах (как внутрь, так и наружно), крапивнице, псориазе, бронхиальной астме для профилактики обострений в период ремиссии, нейродермита, гломерулонефрита.

Отмечено, что цеолиты проявляют также ан-

тимикотическую активность, вследствие связывания грибковых нитей с алюмосиликатным каркасом. Цеолиты лучше других средств (лактабактерин, бифидумбактерин) способствуют лечению при дисбактериозе. Выявлено местное действие цеолитов, которые оказывают местный антиоксический противовоспалительный, сорбционный, регенераторный эффекты, проявляющиеся при дерматитах, фурункулезе, лишаях различных видов, ожогах, отморожениях, пролежнях, долго незаживающих ранах, язвах, ранах, угрях, розовом воспалении, экземах, герпетической инфекции, флегмонах.

Исследованиями Л.Е.Панина (НИИ биохимии, Новосибирск) "Энтеросорбент широкого спектра действия - ЦЕОСОРБ" описан лекарственный препарат, изготовленный на основе цеолитов Сибирских месторождений. Автором предлагается использование препарата в качестве радиопротектора, иммуностимулятора, средства для выведения радионуклидов из организма, лечения аллергических заболеваний, снижения интоксикации в организме при почечной и печеночной недостаточности (1, 7).

Что касается вирусной инфекционной патологии, то известно, что более 80% всех инфекционных заболеваний обусловлены вирусами. Но успехи в области химиотерапии вирусных инфекций более, чем скромны, в связи со специ-

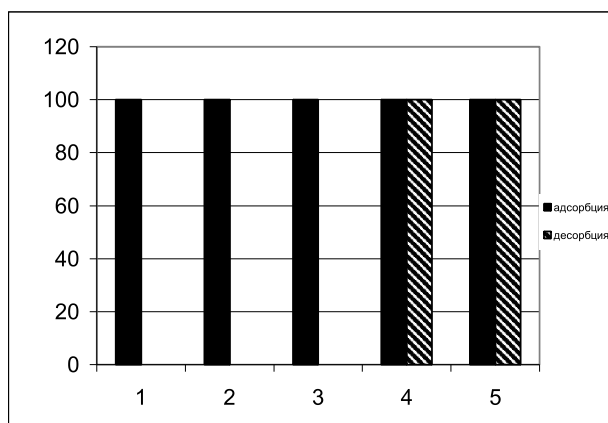


Рис. 2. Адсорбция и десорбция вирусов полиомиелита 1,3 типов (вакцинные штаммы) на модифицированных катионами клиноптилолите и таблетках "АЗЕОМЕД".
 1) Таблетки "АЗЕОМЕД"; 2) Ag-клиноптилолит;
 3) NH₄-клиноптилолит; 4) Cu-клиноптилолит;
 5) Zn-клиноптилолит.

фикой репродукции вирусной популяции. Вирусы, являясь внутриклеточными паразитами на генетическом уровне, обуславливают затруднения в поиске антивирусных веществ избирательного действия, т.е. специфически блокирующих вирусную инфекцию, но не повреждающих клетки организма хозяина.

В связи с отмеченным целью наших исследований было изучение сорбционных возможностей модифицированного катионами отечественного природного цеолита-клиноптилолита, модифицированного катионами, относительно бактериальной и вирусной флоры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В опыт были взяты: бактериальные культуры - *E. coli*, *St. aureus*, *Candida albicans*, *Ps. aeruginosa*; вирусные культуры - вирусы полиомиелита 1,3 типов (вакцинные штаммы); культура перевиваемой линии клеток L-20B (фибробласты эмбриона мыши, происходящие от трансгенной мыши).

Изучались сорбционные свойства цеолитов: 1) Клиноптилолит природный; 2) NH₄-клиноптилолит; 3) Таблетки "АЗЕОМЕД"; 4) Ag-клиноптилолит; 5) Cu-клиноптилолит; 6) Zn-клиноптилолит.

В эксперименте использованы общепринятые в бактериологии (4, 6, 10) и вирусологии (2, 3, 8) методы исследования.

В опыт были взяты цеолиты в количестве 500 мг на основе выявленной нетоксичной дозы препарата (цеолита) на культуре ткани L-20B в количестве 0,0005 мг/мл (5-ая нетоксичная доза).

Опыт по выявлению сорбционных свойств цеолитов относительно отмеченных выше бактерий заключался в наложении определенной дозы (10^{-7}) бактериальной флоры в количестве 1 мл на цеолит с выдержкой в 2 часа, затем следовал высеив культуры из надосадочной жидкости на электролитные среды и сравнение количества колоний после десорбции с контрольным высевом (бактериальный стандарт мутности на 2 миллиарда (млд) в 1 мл

бульона).

Учет результатов опыта проводился через 24 часа после инкубации при 37°C методом "счета колоний".

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты опыта выявили наибольшую активность Cu и Ag-цеолита, которые сорбировали все 7000 ЕД всех взятых в опыт бактерий в том числе *E. coli*.

Отмечая вышеуказанное следует подчеркнуть совершенную неактивность исходного цеолита, NH₄-цеолита и Zn-цеолита относительно *E. coli*, что подтверждает уже имеющиеся исследования, указывающие на слабые адгезивные свойства указанных бактерий. Исходный цеолит адсорбировал лишь 50% *Cand. albicans*, Таблетки "АЗЕОМЕД" и Zn-клиноптилолит сорбировали 90% *Staph. aureus* и 80% *Cand. albicans*. (Рис. 1).

Представляет интерес в плане возможных сфер использования цеолита и фактор десорбции. Десорбцию сорбировавшихся бактерий производили наложением физиологического раствора в количестве 1 мл на цеолит после предварительного отсасывания надосадочной жидкости, оставшейся после адсорбции. Контакт цеолита с десорбентом был в течение 1 часа. После чего из надосадочной жидкости делали посев на чашки Петри с электролитной для каждой культуры средой с сравнивали с контрольным высевом.

Результаты опыта выявили 100% отсутствие десорбции с Ag-цеолита всех исследованных бактерий.

В случае с Cu-цеолитом следует отметить также 100% отсутствие десорбции относительно *E. coli*, *Staph. aureus*, *Cand. albicans* и 100% десорбцию *Ps. aeruginosa*.

Фактор десорбции может быть положительным моментом при использовании отмеченных цеолитов, как сорбентов при индикации бактерий из больших объемов вод при широких эпидемиологических исследованиях.

Выявление сорбционных свойств природных цеолитов, модифицированных катионами относительно вирусной флоры, заключалось в наложении 1 мл вирусосодержащей жидкости в 100 ТЦД₅₀ (доза вируса определялась титрованием модельных вирусов полиомиелита 1,3 типов (вакцинных штаммов) на культуре ткани L20-B на цеолит в количестве 500 мг.

После экспозиции в 2 часа заражали культуру ткани надосадочной жидкостью в количестве 0,2 мл на флакон, инкубировали при 37°C и учитывали в течение ряда дней результаты цитопатогенного действия (ЦПД) вируса, возможно оставшегося после "истощения" изучаемыми цеолитами. Результаты ЦПД учитывали по 4+ системе с учетом взятых в опыт контролей: модельных вирусов в 100ТЦД₅₀ (10^{-3}) и культуры тканей L20-B (мышинные фибробласты - методом генетичес-

кой инженерии созданные линии мышинных клеток, обладающих рецепторами к полиовирусу).

Анализ результатов исследования выявил высокие сорбционные свойства всех исследованных цеолитов относительно вирусов полиомиелита 1,3 типов (Рис. 2). Это объясняется, по-видимому, известным фактом, что наиболее активно происходит адсорбция низкомолекулярных соединений (1). Молекулярная масса вириона $-8 \cdot 10^6$ - $9 \cdot 10^6$, коэффициент седиментации - 140-165 S.

Опыт по десорбированию вирусов выявил совершенное отсутствие десорбции с NH_4 -цеолита, Ag-цеолита и таблеток "АЗЕОМЕД", что указывает на возможность их использования для агрегации вирусной флоры и выведения их из организма.

Установлен факт десорбции (100%) вирусов с Cu и Zn-цеолита как и в случае с бактериальной флорой, что может быть использовано при индикации энтеровирусов из различных вод в том числе сточных вод, используемых при эпидрасследовании.

Резюмируя полученные данные возможно применение комбинаций цеолитов с выявленными адсорбционными свойствами относительно бактериальной и вирусной флоры. Выявленная сорбция вирусно-бактериальной флоры может явиться одним из способов ирадикации возбудителя и методом детоксикации организма при его инфицировании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов В.Б. Современные представления о применении методов экстракорпоральной детоксикации у пациентов с бактериальными инфекциями. - РМЖ, 2000, т.2, N.1, с.66; 2. Жданов В.М., Гайдамович С.Я. Вирусология. - М.: Медицина, 1966; 3. "Руководство по вирусологическим исследованиям полиомиелита". Глобальная программа по вакцинации и иммунизации. Расширенная программа иммунизации ВОЗ (Женева). - Москва, 1998; 4. Лебедева М.Н. Руководство к практическим занятиям по медицинс-

кой микробиологии, М.: Медицина, 1973; 5. Лучшев В.И., Ватужина О.В., Шахмарданов М.З. Энтеросорбция в комплексной терапии острых кишечных инфекционных заболеваний, 1993; 6. Мудрецова-Висс К.А., Колесник С.А., Гринюк Т.И. Руководство к лабораторным занятиям по микробиологии. - М.: Экономика, 1975; 7. Панин Л.Е. (Патент) Энтеросорбент широкого спектра действия. - "ЦЕОСОРБ" НИИ СОРАМН, Новосибирск, 1995; 8. Букринская А.Г. Вирусология. - М.: Медицина, 1986; 9. Утевский Н.Л. Элементы медицинской микробиологии и микробиологической техники. - Медгиз, 1952; 10. Hagiwara et al. United State Patent 4,911,898. Zeolite particles retaining silver ions having antibacterial properties, 1998; 11. Санкт-Петербургский Государственный Технический Университет ИСФ Отделение "Инженерные системы зданий и сооружений ПНИПКУ "Венчур". "Применение цеолитов в качестве лечебно-профилактических добавок", 1999.

SUMMARY

To sorbtional properties of domestic zeolites modified by cations concerning bacterial and virus flora

F.Sadykhova, Kh.Kakhramanova, E.Khalilov

In the presented article authors investigated sorptive properties of natural clinoptilolite and also tablets "AZEOMED". In experiment standard methods of research in bacteriology and virology are used. Results have revealed the greatest activity of Cu-zeolite and Ag-zeolite, which sorbed all 7000 U all bacteria taken in experience, including E.coli, possessing weak adhesion properties. It is of interest by way of possible spheres of use of zeolite and the factor of desorption. Results of experience have revealed 100% absence desorption from Ag-zeolite of all investigated bacterias and 100% absence desorption of E.coli, Candida albicans and Ps. aeruginosa from Cu zeolite.

The analysis of results of research has revealed high sorptive properties of all investigated zeolites concerning viruses has revealed the perfect absence desorption with NH_4 -zeolite, Ag-zeolite and tablets "AZEOMED".

Поступила: 21.08.2006

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Типы воздействия вирусов на иммунную систему: подходы к классификации иммунологических эффектов

М.К.Мамедов

Национальный центр онкологии, г. Баку

Важнейшие механизмы патогенного действия вирусов уже хорошо изучены: известно, что наряду с их способностью вызывать острые и хронические цитодеструктивные процессы и принимать участие в процессе канцерогенеза, они могут выступать в качестве мутагенов (точнее, модификаторов клеточного генома), действующих на эпигенетическом уровне стимуляторов пролиферации клеток, а также факторов, оказывающих, то или иное, воздействие на функциональную активность клеточных и гуморальных элементов иммунной системы (1, 4, 6).

Во многих современных литературных источниках, посвященных рассмотрению вопросов патогенеза вирусных инфекций, встречаются прямые или косвенные указания на способность, тех или иных, вирусов оказывать негативное влияние на иммунологическую реактивность. Вместе с тем, в абсолютном большинстве этих публикаций механизмы такого влияния и его характер не раскрываются. Более того, в литературе отсутствуют какие-либо данные, отражающие возможность классификации такого влияния.

Это побудило нас попытаться, на основе анализа имеющихся в литературе данных по этому вопросу, рассмотреть возможность классификации типов воздействия вирусов на иммунную систему и кратко охарактеризовать важнейшие механизмы иммунотропного воздействия вирусов и их последствия.

Обсуждение этого вопроса следует начать с того, что стоя на позициях антропоцентризма, на которой зиждятся все воззрения медиков на биологические процессы, вообще, нельзя не признать, что воздействие вирусов (и, в том числе, возбудителей инфекционных заболеваний) на иммунную систему может быть не только негативным (т.е., вредным для инфицированного ими человека), но и позитивным.

Реальность последнего подтверждается тем,

что многие вирусы, неся в своем составе "сильные" антигены, выступают в качестве модуляторов иммунной системы и активаторов функций иммуноцитов и индуцируют мощный протективный иммунный ответ, который, в итоге, приводит к элиминации вируса из организма. Именно этот тип воздействия вирусов на иммунную систему лежит в основе иммунопрофилактики вирусных заболеваний (3).

Возвращаясь к общей характеристике негативного воздействия вирусов на иммунную систему, способному приводить к развитию процессов, неблагоприятных для организма человека, в целом, прежде всего подчеркнем, что оно не однозначно как по характеру действия на клеточные и гуморальные факторы иммунной системы, так и по механизмам его реализации (2, 5). По всей вероятности, именно эти обстоятельства и затрудняют классификацию этого воздействия по какому-либо признаку.

Тем не менее, взяв за основу феноменологически оцениваемые важнейшие негативные для инфицированного организма последствия воздействия вирусов на иммунную систему, можно условно выделить три его основных типа, которые также представлены в таблице.

Первый тип воздействия, названный "стимулирующим", отражает способность проникших в организм вирусов модулировать протективный иммунологический ответ в форме индукции антител к вирусным антигенам и формировании клонов Т-лимфоцитов, прекомитированных в отношении к этим антигенам.

Второй тип обозначен как "иммуносупрессивное действие вирусов", поскольку к нему относятся те варианты взаимодействия вирусов и иммунной системы, в результате которых происходит депрессия иммунологической реактивности. Известно, что такое воздействие может быть направлено как на иммуноциты, обеспечивающие антигензависимые компоненты иммунного ответа, так и на факторы, ответственные за

Таблица. Типы воздействия вирусов на иммунную систему

Тип действия	Механизмы воздействия вирусов	Результат
Иммуностимулирующее	Модуляция иммунного ответа	1. Синтез антител 2. Прекомитация иммуноцитов
Иммуносупрессивное	Прямое - при инфицировании	Гибель или дисфункция иммуноцитов
	Опосредованное – при инфицировании других клеток	
Проиммунопатологическое	Обусловленное вирусными антигенами и антителами к ним	Развитие ауто-иммунных реакций и их последствия
	Обусловленное аутоантигенами и аутоантителами	
“Анти-иммунопротективное”	Генетические: персистенция геномов вирусов в клетке Эпигенетические: "маскировка" или "ослабление" антигенов вирусов Смешанные	Неэффективность противовирусного иммунообусловленного "ответа" на инфекцию

неспецифическую иммунологически обусловленную резистентность. Однако, этот тип воздействия удобнее рассматривать исходя из механизмов его реализации, выделяя повреждения, связанные и не связанные с непосредственным инфицированием иммуноцитов.

Третий тип действия вирусов на иммунную систему можно назвать "проиммунопатологическим", семантически вкладывая в последний термин указание на способность вирусов индуцировать развитие в организме иммунопатологических процессов, в основе которых лежит токсико-патогенное действие на ткани и органы циркулирующих иммунных комплексов и другими "участниками" реакций, протекающими между антигенами и антителами. При этом, можно выделить два типа таких реакций - между вирусными антигенами и антителами к ним, а также между аутоантигенами, сформировавшимися в процессе развития вирусной инфекции и индуцированными ими аутоантителами.

И, наконец, четвертый тип, который мы условно назвали "анти-иммунопротективным". Он охватывает большую группу процессов, которые, в итоге, ведут к несостоятельности протективной функции иммунной системы в отношении конкретных вирусов и феноменологически проявляются в том, что иммунная система оказывается неспособной к инактивации этих вирусов и их элиминации из организма. Последнее позволяет формально оценить эти феномены как признаки нарушения основной функции иммунной системы, условно признавая их следствием воздействия на нее вирусов.

Выделение этого типа негативного "действия" вирусов на иммунную систему мы считали целесообразным с точки зрения обеспечения более полной систематизации возможных вариантов взаимоотношений иммунной системы и

вирусов. Вместе с тем, принималось во внимание, что низкая эффективность противовирусного иммунообусловленного "ответа" на инфекцию на сама деле является не результатом действия на иммунную систему со стороны вирусов, а представляет собой лишь проявление некоторых биологических свойств самих вирусов, наличие которых позволяет им "ускользать" из под контроля иммунологического надзора или, по меньшей мере, ослабить действие иммунологических факторов противовирусной защиты.

В зависимости от природы механизмов, обеспечивающих вирусам способность "избегать" неблагоприятного действия иммунных факторов этот, условно выделенный тип "действия" вирусов можно подразделить на связанный с генетическими или эпигенетическими процессами, а также смешанный, в обеспечении которого принимают и те, и другие процессы.

Завершая характеристику этих типов воздействия вирусов на иммунную систему, в самом общем виде, необходимо подчеркнуть, что приведенные в таблице механизмы реализации каждого из этих типов достаточно сложны, поскольку каждый из выделенных типов требует самостоятельного и более детального рассмотрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Букринская А.Г., Жданов В.М. Молекулярные основы патогенности вирусов. М.: Медицина, 1991;
2. Йегер Л. Иммунопатология инфекционных болезней. - В кн.: Клиническая иммунология и аллергология. М.: Медицина, 1990, т.2;
3. Семенов Б.Ф., Варгин В.В. Иммуномодуляция при вирусных инфекциях и вакцинации. - В кн.: Итоги науки и техники. Серия: Вирология. М.: ВИНТИ, 1989, т.17;
4. Collier L., Oxford J. Human virology. NY: Oxford University Press, 2006;
5. Mims C. Interaction of viruses with immune system. - Clin. Exp. Immunol., 1986, v. 66, p.1-16;
6. Virology. Eds. B.Fields et al. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

SUMMARY

Types of viruses influence to immune system: approaches to classification of immunologic effects

M.Mamedov

The author demonstrated the principal possibility separating of four main types of viruses influ-

ence to immune system: immunostimulating, immunosuppressive, immunopathological and "anti-immunologic". He supposed that such division of viruses and immune system interaction is able to put in the basis of classification.

Поступила: 23.08.2006

Распространенность инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди пациентов многопрофильного хирургического стационара

Н.А.Алиева

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

Несмотря на большие успехи в изучении многих эпидемиологических аспектов вирусных гепатитов В (ГВ) и С (ГС), роль всех потенциальных факторов и условий, способствующих распространению этих инфекций в медицинских учреждениях изучена не до конца. Так, в частности, недостаточно глубоко изучен круг вопросов, касающихся особенностей распространения ГВ и ГС в крупных лечебных учреждениях, характеризующихся массовым проведением медицинских парентеральных манипуляций (хирургических вмешательств, эндоскопических процедур, экстракорпоральной обработки крови, инъекций, гемотрансфузий и т.д.), способных послужить причиной парентеральной передачи этих гепатотропных вирусов (1).

Это обстоятельство и побудило нас попытаться оценить широту распространения этих инфекций среди контингента больных многопрофильного хирургического стационара.

Данное сообщение суммирует результаты,

осуществленного нами соответствующего серологического исследования сывороток крови больных с хирургической патологией, находившихся в НИИ клинической медицины им.М.Топчибашева на протяжении 2003-2005 гг. (2, 5) и пациентов, подвергавшихся лечению с использованием методов экстракорпоральной обработки крови (гемодиализ и пламоферез) (3).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Серологические исследования на наличие в сыворотках поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) и антител к ВГС (anti-HCV) проведены совместно с сотрудниками лаборатории медицинского центра "Biosis". Выявление указанных маркеров осуществляли иммуноферментным методом на основе использования коммерческих наборов для специфической диагностики ГВ и ГС, изготовленных фирмой "Диагностические тест-системы" (г.Нижний Новгород).

Результаты исследования сывороток больных были сравнены нами со средними результатами, высчитанными с нашим участием по данным, ранее полученными при серологическом здоровых

Таблица. Частота выявления HBsAg и anti-HCV у больных, находившихся в многопрофильном стационаре и средняя частота выявления этих же маркеров у здоровых жителей г.Баку

Категории обследованных больных	Число больных	Выявлен HBsAg	Выявлены anti-HCV	Выявлены оба маркера
с острой патологией	441	3,6%	5,7%	0,7%
с хроническими патологией	776	6,7%	9,4%	1,3%
ВСЕГО	1207	5,6%	8,0%	1,1%
лечившиеся гемодиализом	88	10,2%	21,6%	3,4%
лечившиеся плазмаферезом	295	5,4%	6,8%	1,0%
ВСЕГО	383	6,5%	10,2%	1,6%
ИТОГО	1590	5,8%	8,6%	1,2%
среди здоровых жителей г.Баку		3,4%	4,5%	0,6%

жителей г.Баку, сдававших кровь в качестве безвозмездных доноров (4).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В общей сложности было осуществлено исследование 1207 сывороток крови больных с различными хирургическими заболеваниями и 383 пациентов, получивших лечение методами экстракорпоральной обработки крови. Среди последних 88 пациентов подвергались программному гемодиализу (ГД), а 295 других пациентов - плазмаферезу (ПФ). Полученные результаты серологических исследований сведены в таблицу.

Как следует из данных, представленных на таблице, частота выявления HBsAg в сыворотках крови больных с хирургической патологией более, чем в полтора раза выше таковой у здоровых жителей г.Баку. Частота выявления anti-HCV у этих же больных почти в 1,8 раз превосходил аналогичный показатель у здоровых лиц.

Эти факты позволили сделать вывод о том, что частота выявления основных серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС у больных с хирургической патологией, находившихся в многопрофильном хирургическом стационаре была лишь несколько выше, чем у группы здоровых лиц, проживающих в г.Баку.

Иная картина выявилась у пациентов, которые получали лечение с использованием ГД и ПФ.

Частота выявления HBsAg в группе больных, подвергавшихся ГД в 3 раза превышала таковую у здорового населения г.Баку, а частота выявления anti-HCV у этих пациентов - в почти в 5 раз превосходила аналогичный показатель у здоровых лиц и в 2 раза - у больных с хирургической патологией.

Частоты выявления как HBsAg, так и anti-HCV у больных, которые подвергались ПФ примерно в полтора раза превосходили аналогичные показатели у здоровых лиц.

На основании приведенных выше данных мы пришли к заключению о том, что инфицированность ВГВ и ВГС больных, находившихся на ГД модифицирована значительно выше, чем у здорового населения, проживающего в том же регионе, что и эти больные. В то же время, инфицированность

ВГВ и ВГС у больных, подвергавшихся ПФ оказалась несколько выше, чем у здоровых лиц, но ниже, чем у больных, получавших лечение с использованием ГД.

В то же время, инфицированность ВГВ и ВГС у больных, подвергавшихся лечению с помощью методов экстракорпоральной обработки крови оказалась лишь несколько выше, чем у пациентов с хирургической патологией, в лечении которых эти методы не использовались.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Н.А. Значение выявления маркеров инфицирования вирусами трансфузионных гепатитов у больных в многопрофильном хирургическом стационаре. - В кн.: Мат-лы научно-практич. конференц., посвящ. 75 летию со дня рождения А.Т.Аббасова. Баку, 2003, с.7; 2. Алиева Н.А., Рахмани С.А., Ахундова Д.М., Мамедов М.К. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С и тигерминотрансферазemia у больных в многопрофильном хирургическом стационаре. - Хирургия, 2006, N.2, с.63-65; 3. Алиева Н.А., Ахмедов М.Б., Гусейнов Х.М. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С среди больных, подвергавшихся экстракорпоральной обработке крови.- Азерб. Ж. онкологии и гематологии, 2006, N.1, с.129-131; 4. Таги-заде Р.К., Ибрагимов З.Н., Алиева Н.А. и др. Показатели распространения вирусных гепатитов В и С среди населения г.Баку и г.Нахчыван: подходы к аппроксимации результатов сероэпидемиологического обследования. - Экоэнергетика, 2006, N.1, с.54-55; 5. Aliyeva N.A., Rakhmanee S.A. Serologic markers of hepatitis B and C among patients of multiprophilized surgical hospital. - Azerb. J. Oncology, 2004, N.1, p.161.

SUMMARY

Spreading of infections caused by hepatitis B and C viruses among patients in multiprofilised surgical hospital
N.Aliyeva

The article summarized data obtained during serologic examinations of the blood serums of 1207 patients with acute and chronic surgical diseases, 88 patients underwent programmed hemodialysis and 295 patients treated with the help of plasmapheresis for detecting of hepatitis B and C viral infection's markers.

Поступила: 23.08.2006

Лабораторные показатели периферической крови, отражающие функциональное состояние печени у группы здоровых жителей г.Баку

Н.Р.Рзаева, А.А.Гулиева, А.А.Рагимов, Н.А.Гамидова

Азербайджанский институт усовершенствования врачей им.А.Алиева;
Семейно-оздоровительный центр; Национальный центр онкологии;
Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Несмотря на то, что заболевания печени во всем мире занимают существенное место в патологии человека, сведения о функциональном состоянии печени среди здорового населения и, в частности, об особенностях распространения субклинических (клинически компенсированных) дисфункций печени у внешне здорового населения во всем мире по-прежнему остаются весьма скудными (7). Между тем, только факт широкого распространения инфекций, вызванными вирусами гепатитов В и С, которые в преобладающем большинстве случаев протекают без каких либо клинических проявлений, позволяет полагать, что субклинические формы патологии печени могут иметь довольно широкое распространение и среди здорового населения. Это предположение нашло подтверждение в результатах ранее проведенного нами небольшого исследования, свидетельствовавших о том, что у части здоровых лиц выявляется повышенная активность некоторых "печеночных" ферментов (1, 5).

Так, к примеру, в доступной нам литературе мы нашли лишь три сообщения о частоте выявления биохимических признаков дисфункций печени среди здоровых жителей г.Баку (2, 3, 8).

Это обстоятельство побудило нас, провести скрининговое лабораторное исследование сывороток крови, полученных у группы здоровых жителей г.Баку и составить объективное суждение о частоте выявления у них биохимических признаков дисфункции печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Был осуществлен скрининг сыворотки крови 1130 безвозмездных доноров крови и лиц, проходивших профилактическое обследование в возрасте от 18 до 62 лет, проживающих в г.Баку не менее 5 лет. Ни у одного из упомянутых лиц не было отмечено каких-либо жалоб на дисфункцию печени и клинических признаков заболевания этого органа.

При выборе методов лабораторной индикации нарушений функций печени у обследованных нами больных мы полагали, что важнейшими наиболее чувствительными лабораторными признаками дисфункций печени являются повышение в сыворотке крови активности аланин-аминотранс-

феразы (АлАТ) и аспартат-аминотрансферазы (АсАТ) и, в меньшей степени, повышение показателя тимоловой пробы (4). Поэтому во всех образцах сывороток были определены активность этих "печеночных" ферментов и все они были использованы для постановки тимоловой пробы.

Повышенной активности АлАТ и АсАТ считали повышенными в тех случаях, когда их значения превышали на 20% общепринятую верхнюю границу диапазона колебаний их у здоровых лиц. Тимоловую пробу считали повышенной, если ее результат превосходил 5 SH eg (2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Судя по полученным результатам, активность АлАТ оказалась повышенной в 32 (2,8%) случаях, а активность АсАТ - лишь в 11 (1,0%) случаях. Отметим, что в активность АлАТ оставалась нормальной лишь в 2 сыворотках, в которых была повышена активность АсАТ. При этом, коэффициент деРитиса ни в одном случае не превышал 1,3.

Результат тимоловой пробы был повышен только в 6 (0,5%) случаях, причем во всех этих 6 сыворотках было выявлено повышение активности обоих печеночных ферментов.

Принимая во внимание, что повышение активности АлАТ является наиболее чувствительным показателем деструкции гепатоцитов, можно с высокой вероятностью предположить, что у лиц с гиперминотрансфераземией имелись какие-то, возможно, транзиторные, нарушения функции печени. В то же время, наличие субклинической дисфункции печени у лиц с повышенным показателем тимоловой пробы не оставляло сомнений.

Трактуя причины случаев гиперферментемии у здоровых лиц, мы рассматривали две, наиболее вероятные, из них.

Во-первых, в основе обнаруженных случаев гиперферментемии у здоровых лиц могли лежать преходящие или перманентные субклинические нарушения функции печени, связанными с эпизодическим или систематическими нарушениями пищевого режима и приемом с пищей гепатотоксических веществ (например, алкоголя), создающих чрезмерные "нагрузки" на печень (6).

Во-вторых, другой причиной гиперферментемии могли быть субклинически протекающие

хронические диффузные заболевания печени (хронические гепатиты или гепатозы). Наиболее важными среди них представлялись заболевания, этиологически связанные с инфекциями, вызванными вирусами гепатита В и гепатита С, а также другими, пока не идентифицированными гепатотропными вирусными агентами.

Значимость такой возможности достаточно велика, поскольку упомянутые инфекции широко распространены среди внешне здорового населения и очень часто протекают в виде либо "здорового" носительства (при гепатите В), либо в форме, так называемого, "минимального" гепатита (при гепатите В и, особенно, при гепатите С). Кроме того, гиперферментемия могла быть связана с недавно перенесенным вирусным гепатитом (метагепатитный синдром).

И, наконец, разумеется, что могли существовать и другие факторы, однако, их значение на популяционном уровне нам представлялось не столь значимым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бекирзаде Г.М., Джалилова С.А., Адигезалова Д.А., Рзаева Н.Р. Биохимические признаки субклинических гепатопатий у здоровых доноров крови. - В кн.: Сборник научных трудов, посвященный 70-ти летию Азербайджанского института усовершенствования врачей им.А.Алиева. Баку, 2005, с.191-194;
2. Гаиров Н.Т., Ахмедова А.Н., Оруджи Р.Н. Активность аланин-аминотрансферазы, щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы у доноров крови в г.Баку. - Азерб. Ж.

- онкологии, 2000, с.84-85; 3. Кулиев Ш.Ш., Исмаилов Ф.А., Векилова Ф.М., Ахмедова А.Н. Субклинические гепатопатии у больных с патологией желудка и толстого кишечника. - Азерб.Ж.онкологии, 1998, N.1, с.80-81; 4. Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Биохимические анализы в клинике. М.: МИА, 2001; 5. Рзаева Н.Р. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С и активность аминотрансфераз у здоровых жителей г.Баку. - В кн.: Сборник научных трудов, посвященный 70-ти летию Азербайджанского института усовершенствования врачей им.А.Алиева. Баку, 2005, с.167-169 (на азерб. языке); 6. Deems R., Friedman I., Friedman M. et al. Relationship between liver biochemical tests and dietary intake in patients with liver diseases. - J. Clin. Gastroenterol., 1994, v.18, p.304-306; 7. Kuntz E., Kuntz H. Hepatology. Berlin: Springer, 2002, p.367-416; 8. Vekilova F., Akhmedova A., Gaibov N. Distribution of biochemically detected subclinic hepatic dysfunction among healthy blood donors and healthy children. - Azerb.J.oncology, 1998, v.4, p.93.

SUMMARY

Laboratory indicators of the blood reflected of the liver functional condition among group of healthy inhabitants of Baku

N.Rzayeva, A.Guliyeva, A.Rahimov, N.Gamidova

The authors presented results shown the presents biochemical signs of subclinic hepatic disorders among healthy population of Baku. Those disorders were expressed in about 3% of tested persons in form of increasing of some enzymes in the blood.

Поступила: 25.08.2006

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

К ДВАДЦАТИЛЕТИЮ ПЕРВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

Служба профилактики ВИЧ-инфекции в Азербайджане

Степень потенциальной опасности глобального распространения СПИД мировое сообщество начало осознавать уже спустя два года после доказательства вирусной этиологии этого заболевания.

На это с определенностью указывает тот факт, что еще в 1983 г. под эгидой ВОЗ начала свою работу группа международных экспертов, которая, детально проанализировав данные о клинических и эпидемиологических особенностях ВИЧ-инфекции, в 1985 г. разработала международную классификацию этой инфекции.

В начале 1986 г. ВОЗ, по поручению Генеральной Ассамблеи ООН разработала и утвердила "Глобальную программу по борьбе со СПИД". Вскоре на основе соответствующих рекомендаций ВОЗ в ряде стран были приняты специальные правила, регламентирующие порядок профилактической и противоэпидемической работы, направленной на предотвращение дальнейшего распространения ВИЧ-инфекции, а также разработаны Национальные научные программы по интенсивному и всестороннему изучению этой инфекции.

Между тем, позиция высшего политического руководства бывшего Советского Союза, строившаяся на убежденности в том, что в СССР нет и, в принципе, не может быть социальных условий, в которых эта инфекция может приобрести сколь-нибудь серьезное значение, создавала непреодолимое препятствие началу целенаправленной работы по предотвращению возможного эпидемического распространения ВИЧ-инфекции среди населения СССР.

Однако, начиная с зимы 1985-1986 гг., в СССР стали регистрироваться первые случаи заболевания СПИД иностранных граждан. В этой связи такие крупные ученые, как академики В.М.Жданов и Р.В.Петров, выступили с мнением о настоятельной необходимости безотлагательного развертывания комплекса мероприятий по обеспечению профилактики, ВИЧ-инфекции и созданию условий для лабораторной ее

диагностики, а также подготовки соответствующего кадрового потенциала, необходимого для проведения этой работы.

Несмотря на это, правительство СССР решило работу в этом направлении ограничить лишь научными исследованиями в этой области. Весной 1986 г. Министерство здравоохранения СССР и Академия медицинских наук СССР, совместно с рядом учреждений АН СССР, начали и летом того же года завершили разработку "Комплексной научной программы по изучению СПИД", предполагавшую привлечение к научным исследованиям в этой области ученых не только из ведущих научных учреждений (НИИ вирусологии им.Д.И.Ивановского АМН СССР, НИИ иммунологии МЗ СССР и др.), но и из нескольких регионов страны.

По рекомендации председателя Координационного научного совета по этой проблеме, академика В.М.Жданова ответственным за выполнение исследований в этой области в Азербайджане в сентябре 1986 г. Министерство здравоохранения СССР назначило вирусолога, кандидата медицинских наук М.К.Мамедова, имевшего опыт практической работы в области применения твердофазного иммуноферментного метода в серологической диагностике вирусных инфекций. В число региональных учреждений-разработчиков этой научной программы был включен НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии (ныне Национальный центр онкологии) Минздрава Азербайджана.

По распоряжению Главного управления карантинных инфекций Минздрава СССР из Института вирусологии АМН СССР в НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии в г.Баку, были переданы наборы тестсистем для проведения диагностических исследований на СПИД. И уже в ноябре 1986 г. здесь были осуществлены первые в Азербайджане исследования по выявлению антител к ВИЧ у онкологических больных и доноров крови.

В этих исследованиях, в ходе которых были протестированы сыворотки крови нескольких сотен лиц, для количественного учета результатов иммуноферментной реакции был приспособлен и использован полуавтоматический фотометрический биохимический анализатор финского производства.

Следует отметить, что лабораторию, в которой проводились эти исследования, посетили десятки врачей г.Баку, которые именно здесь впервые познакомились с подходами к лабораторной диагностике СПИД.

Заметим также, что первый научный обзор, посвященный проблеме СПИД, в Азербайджане был подготовлен и опубликован сотрудниками этой лаборатории в 1987 г. в сборнике научных трудов НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии.

Тем временем, с начала 1987 г. стали выявляться первые случаи инфицирования ВИЧ среди советских граждан. Быстрое увеличение числа таких случаев наконец побудило Минздрав СССР начать работу по созданию в стране специализированной службы, занятой лабораторной диагностикой и профилактикой этой инфекции.

30 апреля 1987 г. Минздравом СССР под грифом "Для служебного пользования" был издан приказ №621 "О выполнении задач по борьбе со СПИД", который определил основные задачи и объем необходимых мер по профилактике и борьбе со СПИД и предписал считать проведение этих мер обязательными, определяя его выполнение важнейшим разделом в деятельности органов и учреждений здравоохранения, а также медицинской науки и практики.

Данный приказ обязал союзные министерства здравоохранения создать при республиканских станциях переливания крови профилизованные диагностические лаборатории для обеспечения обязательного серологического обследования всей переливаемой крови на наличие антител к ВИЧ и лиц, принадлежащих к группам высокого риска инфицирования ВИЧ.

25 мая 1987 г. Министерство здравоохранения Азербайджанской ССР издало приказ №133 "О мероприятиях по борьбе со СПИД в Азербайджанской ССР", в котором содержалось распоряжение о создании при Минздраве Координационного Совета по борьбе со СПИД и организации лаборатории по диагностике СПИД в Республиканской станции переливания крови (РСПК) в г.Баку.

Всего за полтора месяца в РСПК были созданы надлежащие условия для организации такой лаборатории, которая была оснащена первым в Азербайджане иммуноферментным анализатором "Multiscan". В кратчайший срок 3 сотрудника РСПК прошли необходимую профессиональную подготовку в ведущих профиль-

ных научных учреждениях г.Москвы и г.Ленинграда. 18 июня 1987 г. первая в Азербайджане "Диагностическая лаборатория по выявлению СПИД" была открыта. Заведующей лабораторией была назначена врач З.Б.Гусейнова.

2 августа 1987 г. глава Глобальной программы ВОЗ по борьбе со СПИД доктор Джонатан Манн провел в г.Москве в Минздраве СССР брифинг и для работы по проблеме СПИД отобрал 5 советских специалистов, среди которых был и М.К.Мамедов, ранее прошедший подготовку по линии ВОЗ и работавший в составе противозидемических групп за рубежом. В качестве эксперта он был включен в кадровую группу Минздрава СССР, сформированную для работы по этой проблеме, проводимой под патронажем ВОЗ. В сентябре 1987 г. он же был назначен научным консультантом РСПК по вопросам диагностики и профилактики СПИД и оставался им до августа 2000 г.

25 августа 1987 г. в СССР был принят первый законодательный акт, официально признававший государственное значение мер по профилактике ВИЧ-инфекции среди советских граждан и необходимость широкого международного сотрудничества в этой области - Указ Верховного Совета СССР "О мерах профилактики заражения вирусом СПИД".

В середине сентября 1987 г. в лаборатории РСПК были выявлены первые в Азербайджане ВИЧ-инфицированные лица, которыми оказались иностранные студенты Азербайджанской нефтяной академии, прибывшими из Танзании, Уганды и Кении. После подтверждения этого результата в иммуноблотинге, проведенном в Москве, все пять ВИЧ-инфицированных лиц были депортированы из страны. Уже до конца 1987 г. в этой лаборатории было обследовано более 27 тыс человек (из них более 23 тысяч доноров крови).

Далее в 1988 г. было исследовано более 388 тыс человек (из них более 77 тысяч доноров), в 1989 г. - более 373 тысяч человек (из них 63 тысячи доноров), а в 1990 г. - почти 135 тысяч (из них более 27 тысяч доноров). За этот период было выявлено еще 7 инфицированных иностранных граждан, депортированных из нашей страны.

Вместе с тем, роль названной лаборатории не ограничивалась лишь проведением диагностических исследований. Здесь были подготовлены врачи и десятки лаборантов, которые и ныне успешно работают в лабораториях других учреждений г.Баку и районов страны.

Немалая работа была проведена и в области санитарного просвещения населения. Были опубликованы несколько статей в газетах, а в 1988 г. большим тиражом была выпущена первая брошюра о ВИЧ-инфекции на русском и

азербайджанского языка.

Здесь же были проведены и первые в Азербайджане научные исследования, посвященные совершенствованию процедуры постановки иммуноферментной реакции при поиске антител к ВИЧ и разработке упрощенного варианта иммуноферментного метода, описанного в одном из ведущих российских журналов.

Сотрудники лаборатории совместно с коллегами из НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии опубликовали ряд обзоров по клинической и лабораторной диагностике ВИЧ-инфекции, оригинальные научные обзоры, посвященные различным аспектам ВИЧ-инфекции, в числе которых были и первые в бывшем Советском Союзе обзоры, посвященные онкологическим аспектам СПИД. Наконец, именно здесь было подготовлено и издано в г.Москве одно из первых в бывшем СССР руководств по диагностике и профилактике СПИД, предназначенное для широкого круга врачей.

В 1988 г. в г.Баку, в составе Республиканской СЭС (ныне Республиканский центр гигиены и санитарии) была организована вторая диагностическая лаборатория, осуществляющая серологическую диагностику ВИЧ-инфекции.

Функцией этой лаборатории стало обследование крови всех obligatных групп населения, а за лабораторией РСПК (а также за созданной в тот же период в НИИ гематологии и переливания крови небольшой лабораторией) была оставлена работа по обследованию в основном донорского контингента и исследованию переливаемой крови.

Надо признать, что лаборатория РСПК еще ряд лет сохраняла за собой ведущую роль в работе по обследованию донорской крови: лишь за последующие 6 лет в ней была исследована кровь почти 50 тысяч доноров. За этот период было выявлено еще 7 инфицированных иностранных граждан, депортированных из нашей страны.

К тому времени ситуация с распространением СПИД в бывшем СССР стала заметно ухудшаться: число советских граждан, инфицированных ВИЧ, продолжало увеличиваться, а в нескольких городах страны были отмечены случаи группового внутрибольничного инфицирования ВИЧ. Это послужило поводом для того, чтобы осенью 1989 г. Министерство здравоохранения СССР подготовило распоряжение о необходимости создания во всех республиках специализированных региональных центров по профилактике и борьбе со СПИД.

17 ноября 1989 г. Министерство здравоохранения Азербайджанской ССР издало приказ №396 "Об организации Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД". Уже в марте 1990 г. Такой центр был создан пу-

тем реорганизации вышеуказанной диагностической лаборатории Республиканской СЭС.

В составе Республиканского центра борьбы со СПИД Минздрава Азербайджана (РЦБ), который разместился в здании Республиканской СЭС, кроме диагностической лаборатории, выполнявшей свои прежние функции, было организовано и несколько других подразделений, которым было поручено плановое проведение профилактической работы и осуществление санитарного просвещения населения в отношении СПИД.

Директором РЦБ была назначена Л.И.Мамедова, работавшая в аппарате Главного санитарно-эпидемиологического управления Министерства здравоохранения Азербайджана и остававшаяся на этой должности до конца 1996 г. В период 1997-2006 гг. директором РЦП являлся Г.М.Алиев.

Практически одновременно с созданием в г.Баку РЦБ были организованы диагностические лаборатории в ряде других городов Азербайджана. Это стало началом нового этапа в работе по диагностике ВИЧ-инфекции в Азербайджане.

23 апреля 1990 г. В СССР был принят закон СССР "О профилактике заболевания СПИД", а 4 октября 1990 г. Министерство здравоохранения СССР утвердило разработанные на основе этого закона "Правила медицинского освидетельствования на выявление заражения ВИЧ (заболевание СПИД)". Однако, известные события, связанные с распадом СССР, не позволили эффективно реализовать эти документы, и перед обретшей политическую суверенность Азербайджанской Республикой стала задача по созданию самостоятельной Национальной службы, способной обеспечить профилактику ВИЧ-инфекции и эффективно вести борьбу со СПИД.

16 апреля 1996 г. Милли Меджлис Азербайджанской Республики принял Закон "О предотвращении заболевания, вызванного вирусом иммунодефицита человека", а 14 июня того же года - Закон "О донорстве крови и ее компонентов".

Принятие этих законов в суверенном Азербайджане ознаменовало начало современного этапа развития не только диагностики, но и борьбы с ВИЧ-инфекцией. Однако, немалые экономические трудности, возникшие в связи с реформированием государственной системы затрудняли этот процесс, хотя деятельность РЦБ и региональных лабораторий не прекращалась ни на один день.

Постепенно были решены проблемы с регулярной поставкой наборов для серологической диагностики из России и стран дальнего зарубежья. В лаборатории РЦБ было начато использование метода иммуноблотинга для подт-

верждения позитивных результатов первичного серологического исследования сывороток.

Минздравом Азербайджанской Республики были изданы несколько нормативных документов, регламентировавших порядок обследования различных групп населения Азербайджана и иностранных граждан, проживающих в нашей стране и пребывающих в ней короткое время. Они были обобщены и изданы на азербайджанском языке в форме ниги, изданной в г.Баку в 2001 г. Кроме того, был издан и ряд популярных брошюр о ВИЧ-инфекции и СПИД.

В 2002 г. решением Минздрава для РЦБ было выделено отдельное типовое трехэтажное здание, расположенное на территории Городской клинической больницы №1. Это дало возможность не только расширить лабораторию и оснастить ее оборудованием и для осуществления молекулярной диагностики ВИЧ-инфекции, но и выделить помещение для организации в РЦБ клинического отделения.

Сегодня РЦБ осуществляет методическое руководство деятельностью 12-ти региональных диагностических лабораторий, расположенных в разных городах нашей страны и проводящих первичное серологическое обследование на ВИЧ-инфекцию среди жителей соответствующих районов и соседних с ними регионов. Иначе говоря, вся территория страны находится под эпидемиологическим надзором.

Масштабы деятельности РЦБ демонстрируются тем, что за минувшие годы здесь было осуществлено серологическое исследование крови на ВИЧ более 2 млн человек. За период с 1992 г., когда были обнаружены первые 3 ВИЧ-инфицированных жителя нашей страны, общее число инфицированных в начале 2006 г. превысило 700 человек.

Отметим и то, что здесь ведется и определенная научная работа. Так, на основе данных, собранных в РЦБ и отражающих особенности распространения ВИЧ-инфекции, подготовлена и успешно защищена первая в Азербайджане кандидатская диссертация по этой проблеме.

В 2006 г. началось заметное расширение области сотрудничества РЦБ с рядом международных организаций. При непосредственном участии Министерства здравоохранения эти организации уже выделили целевое финансирование на улучшение оснащения РЦБ и всех региональных диагностических лабораторий современным оборудованием. Более того, эти организации взяли на себя обязательство принять участие в обеспечении нуждающихся в лечении больных СПИД лекарственными препаратами для проведения высокоактивной антиретровирусной терапии.

Итак, за 20 лет, прошедшие со времени первых лабораторно-диагностических исследований крови на СПИД, в нашей стране сформировалась работоспособная специализированная служба, целенаправленно осуществляющая по нескольким направлениям работу по профилактике ВИЧ-инфекции в Азербайджане. Сегодня с полным основанием можно рассчитывать, что она и в дальнейшем сумеет обеспечить надлежащий уровень эффективности проводимых в нашей стране профилактических мероприятий, направленных на защиту ее населения от ВИЧ-инфекции.

А.А.Кадырова, А.Э.Дадашева
Республиканский Центр по борьбе
с СПИД, г.Баку