

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ

# **ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

**инфекционных  
и паразитарных  
заболеваний**

МАТЕРИАЛЫ ЮБИЛЕЙНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ  
БЕЛОРУССКОГО НИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ  
И МИКРОБИОЛОГИИ

МИНСК  
«НАВУКА І ТЭХНІКА»  
1995

УДК 616.9+616.991-084-085(082)

**Профилактика и лечение инфекционных и паразитарных заболеваний: Материалы юбилейной конференции Белорусского НИИ эпидемиологии и микробиологии.**— Мн.: Навука і тэхніка, 1995.— 288 с.— ISBN 5-343-01639-1.

Сборник посвящен актуальным проблемам медицинской вирусологии, паразитологии и эпидемиологии и содержит приоритетные результаты, полученные сотрудниками Белорусского НИИ эпидемиологии и микробиологии в течение последних лет исследований прикладных и фундаментальных аспектов инфекционной патологии. В первом разделе сборника представлены статьи, посвященные эпидемиологическому надзору за важнейшими инфекционными заболеваниями. Второй раздел содержит материалы по лабораторной диагностике инфекционных и паразитарных болезней. В третьем разделе суммированы результаты изучения патогенеза и разработки основ этиопатогенетической терапии инфекционных заболеваний.

Сборник предназначен для широкого круга специалистов — научных работников и врачей практических учреждений здравоохранения (вирусологов, эпидемиологов, инфекционистов, врачей-лаборантов, невропатологов, терапевтов, патоморфологов).

Табл. 63. Ил. 5.

Ответственный редактор —

д-р мед. наук проф. П. Г. Рытик

Редакционная коллегия:

канд. мед. наук О. Т. Андреева, акад. РАЕН, РАМН В. И. Вотяков, канд. мед. наук Н. В. Грибова, канд. мед. наук В. Н. Ковчур (отв. секретарь), канд. мед. наук А. Г. Коломиец, канд. биол. наук Л. Б. Левкович, д-р мед. наук И. С. Лукашевич, ст. инж. Е. Ф. Паньшина, канд. мед. наук А. С. Петкевич (зам. отв. редактора), д-р мед. наук, проф. И. И. Протас, д-р мед. наук Э. В. Фельдман

616090000—001

П — Доп. — 95

М 316(03)—95

© БелНИИ эпидемиологии  
и микробиологии, 1995

ISBN 5-343-01639-1

УДК 577.151.042:577.334

*В. Н. НИКАНДРОВ*

**КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЕ РЕАКЦИИ ПРОТЕОЛИЗА:  
СУЩНОСТЬ ГИПОТЕЗЫ, ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ  
И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ**

Одним из важнейших физико-химических механизмов физиологии и патологии живых организмов является протеолиз — разрушение белков путем расщепления пептидных связей. Он реализуется практически во всех структурах различных клеток организма и во внеклеточных жидкостях. Без протеолиза немислимы регуляция кровяного давления, свертывание крови, тромболизис, иммунный ответ, гистогенез, онкогенез, споруляция патогенных микроорганизмов, инвазия их и ряда вирусов в организм хозяина и другие процессы [28].

Различают тотальный и ограниченный протеолиз.

В первом случае расщепление белка идет до малых пептидов и аминокислот, что обычно при пищеварении, разрушении чужеродных или собственных «отработанных» белков, проникновении в биосистему патогенных агентов. Во втором случае расщепляются всего несколько пептидных связей или даже одна, а аминокислотный состав исходной и модифицированной молекул белка может быть идентичен. Это типично для регуляции следующих биохимических процессов [28]:

экспрессии генов путем расщепления белков хроматина;

инициации биосинтеза белков вследствие отщепления специфического аминокислотного остатка;

процессинга белков (активации зимогенов; формирования третичной структуры или сборки белков, например фибрина, путем отщепления вспомогательной части нативной цепи пробелка; отщепления лидерной или сигнальной последовательности при транспорте молекулы белка через биомембраны);

высвобождения биологически активных поли- и олигопептидов из соматотропина, тиреойодглобулина и т. д.

Раскрытие механизмов протеолиза и его регуляции составляет одну из стратегических проблем биологии и медицины, но она далека от решения. Считают, что протеолиз катализируют протеиназы и он является истинно гидролитическим процессом. Расщепление пептидной связи рассматривают как пример общего кислото-основного катализа с нуклеофильной атакой соответствующего атома субстрата [1]. Но в протеиназах нет групп с достаточно высокой для этого реакционной способностью: ведь свободная энергия гидролиза пептидной связи равна  $500 \text{ кал} \cdot \text{М}^{-1}$ . Поэтому предполагают наличие особых путей повышения реакционной способности отдельных аминокислотных остатков в протеиназах или связанных с ними молекул воды [1].

Истинный механизм каталитической функции протеиназ все еще не ясен. К тому же протеолиз могут инициировать факторы, лишённые протеиназной активности: белки  $\beta$ -гемолитических стрептококков (стрептокиназа) или патогенных стафилококков (стафилокиназа и стафилокоагулаза) [32]. Все это препятствует решению ряда сопряженных проблем, в том числе созданию ингибиторов протеиназ. Важность их велика для ряда нозологических форм, например острого панкреатита или эмфиземы

легких, ведущим механизмом патогенеза которых является дефицит ингибиторов протеиназ (при эмфиземе  $\alpha_1$ -антитрипсина). До сих пор в качестве их ингибиторов используют либо реагенты, модифицирующие группы активного центра энзима (это сильные яды), либо белки (а также олиго- или полипептиды), образующие с протеиназами непродуктивные комплексы (в том числе используемые в медицине контрикал, тразилол, гордокс).

В 1980 г. в нашей лаборатории в связи с созданием отечественного лечебного препарата целиазы и обоснованием технологии его производства начаты исследования структурно-функциональной специфики стрептокиназы — одного из сильнейших активаторов плазминогена. К тому времени пространственная структура стрептокиназы была изучена крайне недостаточно, а в отношении ее плазминоген-активаторной функции доминировала гипотеза «активаторного комплекса», объясняющая эту функцию обязательным образованием устойчивого эквимольного комплекса стрептокиназы и плазмин(оген)а [32]. Полагали, что в составе комплекса молекула плазмин(оген)а деформируется, у зимогена частично обнажается активный центр (у плазмينا конфигурация его меняется), который обладает уникальной способностью расщеплять в свободном плазминогене всего одну пептидную связь (Арг<sub>560</sub>—Вал<sub>561</sub>). Начиная с 1980 г. нами (В. Н. Никандров, Г. В. Воробьева, Н. С. Пыжова, О. А. Казючиц, Н. В. Демидчик, С. Г. Цыманович, Ю. Е. Клиндер, Ю. М. Судник) получены оригинальные материалы о новых сторонах механизма активаторной функции стрептокиназы и физико-химической сущности протеолиза.

Методами дифференциальной спектроскопии, гель-хроматографии, триптофановой флуоресценции и кругового дихроизма показано, что в присутствии мочевины (при рН 1,8 или 11,6) после йодирования части остатков тирозина стрептокиназы или обработки ее системой водорастворимый карбодимид—нуклеофил она не образует устойчивых комплексов с плазминогеном человека, но сохраняет активаторную функцию [5, 8, 14, 39]. Следовательно, образование подобных устойчивых комплексов не является обязательным условием активации зимогена. Исследования структуры комплекса плазминоген—стрептокиназа позволили считать, что в нем резко изменяется структура как раз стрептокиназы, а не зимогена [39].

Ранее [9] мы полагали, что стрептокиназа — высоко-

специфическая протеиназа. Примеры очень высокой специфичности протеиназ известны. Поскольку она не чувствительна к специфическим ингибиторам сериновых протеиназ, мы допускали важную роль в ее гидролазной функции остатков гистидина и СООН-групп. Однако при этоксиформилировании стрептокиназы, сенсibiliзирoванном метиленовым синим ее фотоокислении, обработке смесью водорастворимый карбодимид — нуклеофил была показана несущественность этих остатков именно для активаторной функции стрептокиназы [5, 6, 18]. Значительные нарушения вторичной и третичной структур, состояния триптофансодержащих участков стрептокиназы под действием мочевины, а также при сдвиге рН, нагревании, частичной замене воды органическими растворителями могут не вести к утрате ее активаторной способности [8, 13, 14]. Все это навело на мысль, что последняя определяется относительно небольшим ригидным участком молекулы белка.

Дальнейшие исследования показали, что обработка образцов плазминогена системами генерирования супероксидного радикала значительно повышает их фибринолитическую активность (табл. 1). Это позволило предложить способ получения плазмина [15]. Эксперименты выявили также следующие особенности активации плазминогена:

инициированный стрептокиназой лизис фибринового

Таблица 1. Влияние систем генерации кислородных радикалов на фибринолитическую активность образцов плазминогена человека ( $n=5$ ) [8]

Условия эксперимента	Площадь зон фибринолиза, мм <sup>2</sup>
Плазминоген	0
ТЕМЕД ( $6 \cdot 10^{-3}$ М) + рибофлавин ( $7 \cdot 10^{-6}$ М)	0
NADH ( $3 \cdot 10^{-4}$ М) + феназинметосульфат ( $3 \cdot 10^{-6}$ М)	0
NADH ( $9 \cdot 10^{-5}$ М) + рибофлавин ( $4 \cdot 10^{-5}$ М) + FeSO <sub>4</sub> ( $10^{-5}$ М)	0
Плазминоген + ТЕМЕД + рибофлавин	350 ± 21
Плазминоген + NADH + феназинметосульфат	140 ± 9
Плазминоген + NADH + рибофлавин + FeSO <sub>4</sub>	119 ± 13
Плазминоген + стрептокиназа, 750 МЕ	405 ± 28

Примечание. ТЕМЕД — тетраметилэтилендиамин.

сгустка резко замедляется при удалении растворенного кислорода [20];

стрептокиназа способна к конверсии супероксидного радикала, генерируемого модельными системами [8, 21]; эта способность не уступает способности, например, Cu, Zn-супероксиддисмутазы эритроцитов (рис. 1);

активаторная функция стрептокиназы нечувствительна к перехватчикам синглетного кислорода или гидро-

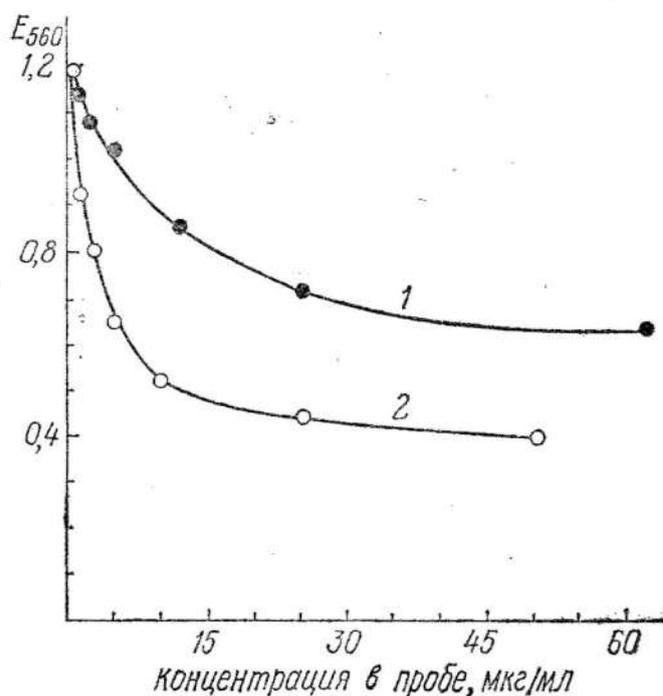


Рис. 1. Влияние Cu, Zn-супероксиддисмутазы (1, «Sigma») и стрептокиназы (2) на восстановление нитротетразолиевого синего в системе NADH-феназинметосульфат. Растворитель — 0,06 М фосфатный буфер (рН 7,4, температура 25 °С, время реакции 2 мин, общий объем реакционной смеси 4 мл)

ксильного радикала, но в отличие от активаторной способности урокиназы и протеолитической активности трипсина и  $\alpha$ -химотрипсина резко подавляется перехватчиками супероксидного радикала [22];

очищенные образцы плазминогена человека могут активироваться при обработке  $H_2O_2$  (этот процесс, как и активация стрептокиназой, подавляется только перехватчиками супероксидного радикала) или ионами железа [12, 26];

плазминогены человека и кролика, активируемые стрептокиназой, могут генерировать активные формы кислорода при разложении  $H_2O_2$  или восстановлении молекулярного кислорода [11, 24]; значительно слабее активируемый плазминоген быка уступал в этой способнос-

ти зимогену человека на порядок; скорость генерирования супероксидного радикала плазминогеном человека очень низка:  $0,12 \text{ M} \cdot \text{мин}^{-1}$  на  $1 \text{ M}$  зимогена [11], что несравнимо с активностью белков типа ферредоксина или ксантиноксидазы (однако и биологическое назначение плазминогена совершенно иное — он не служит именно источником подобных радикалов);

генерирование радикалов плазминогеном, супероксид-трансформирующая и активаторная функции стрептокиназы подавляются комплексами, что указывает на их металлзависимый характер [8, 11, 21, 24];

активаторная функция стрептокиназы (но не урокиназы) резко угнетается АТФ и 3', 5'-АМФ, но не АДФ, АМФ, ГТФ, УТФ и т. д. [23].

Более подробно эти факты проанализированы в ранее опубликованных нами обобщающих статьях [36, 38]. Их совокупность позволила в 1987 г. обосновать положение о *кислородзависимом пути активации плазминогена*, реализующемся без участия активаторов протеиназного типа [37] и обеспечиваемом супероксид-генерирующей способностью зимогена и супероксид-конвергирующей функцией стрептокиназы. Следовательно, полученные нами данные проливают свет на механизм активаторной функции стрептокиназы. Впервые был описан феномен участия собственных для взаимодействующих белков активных форм кислорода в реакции органического протеолиза — активации плазминогена. Сходный пример описан немецкими исследователями для коллагеназы [29], однако обработка латентной коллагеназы проведена экзогенным источником активных форм кислорода.

Это положение ставит вопросы о степени распространенности подобных механизмов в протеолитических процессах и о возможности реализации их в живых клетках и тканях. Еще в 1988 г. мы предположили, что активные формы кислорода могут участвовать в активации зимогенов протеиназ и в каталитической функции этих энзимов [38]. Нами установлена возможность активации очищенных образцов трипсиногена при обработке их  $\text{H}_2\text{O}_2$ , системами генерирования супероксидного радикала (табл. 2) или ионами железа [27]. Она отличалась от активации плазминогена: перехватчики супероксидного радикала слабее подавляли ее, а эффект ионов железа достигался при меньшей концентрации [26, 27]. Обработка химотрипсиногена системами генерирования супероксид-

Таблица 2. Фибринолитическая активность образцов трипсиногена («Sigma») при обработке их системами генерирования супероксидных радикалов ( $n=6$ ) [27]

Условия эксперимента	Площадь зон фибринолиза, мм <sup>2</sup>
Трипсиноген (контроль)	96 $\pm$ 4
ТЕМЕД ( $6 \cdot 10^{-3}$ М) + рибофлавин ( $7 \cdot 10^{-6}$ М)	0
NADH ( $1,7 \cdot 10^{-4}$ М) + рибофлавин ( $1,7 \cdot 10^{-4}$ М) + FeSO <sub>4</sub> ( $10^{-3}$ М)	0
Феназинметосульфат ( $3 \cdot 10^{-6}$ М) + NADH ( $3 \cdot 10^{-4}$ М)	0
L-метионин ( $8 \cdot 10^{-3}$ М) + рибофлавин ( $1,1 \cdot 10^{-4}$ М)	0
Трипсиноген + ТЕМЕД + рибофлавин	124 $\pm$ 9*
Трипсиноген + NADH + рибофлавин + FeSO <sub>4</sub>	63 $\pm$ 5*
Трипсиноген + феназинметосульфат + NADH	115 $\pm$ 8*
Трипсиноген + метионин + рибофлавин	118 $\pm$ 6*

\* Изменения, статистически достоверные при  $P \leq 0,05$ .

ного радикала также вызвала его частичную активацию [27]. Методом лизиса фибриновых пластин показано существенное изменение активности сериновых (трипсиногена,  $\alpha$ -химотрипсина, урокиназы), цистеиновой (папаина) и аспартильной (пепсина) протеиназ рядом оксидоредуктантов, в том числе метиленовым синим, феррицианидом калия, феназинметосульфатом, NAD [26, 41]. Выявлено резкое подавление активности папаина и пепсина перехватчиками супероксидного радикала [40].

Эти материалы позволили сформулировать гипотезу кислородзависимых реакций протеолиза [35], согласно которой каталитическая функция протеиназ и аутоактивация зимогенов определяются генерированием в системе энзим—субстрат собственных активных форм кислорода, участвующих в разрыве пептидной связи.

Показанная методами хемилюминесценции, окисления адреналина в адренохром способность трипсин(оген)а, папаина и пепсина генерировать активные формы кислорода при разложении H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> или восстановлении O<sub>2</sub> [25] в определенной мере подтверждает указанную гипотезу. Сущность ее принципиально отличается от уже известных механизмов активации протеолиза путем окислительной модификации белков-субстратов или белков-ингибиторов протеиназ экзогенными для системы субстрат—протеиназа активными формами кислорода [30,

36]. Здесь активированный кислород выполняет скорее вспомогательную функцию.

Предлагаемая гипотеза открывает широкое поле исследований энзиматического протеолиза и в целом катализа в двух основных направлениях: в расшифровке механизмов процессов на молекулярном, субмолекулярном, атомном и электронном уровнях и в изучении функциональной значимости таких реакций в клетках и тканях организма. Первое направление сопряжено с пересмотром сложившихся концепций о функции протеиназ как гидролаз и о сущности энзиматического гидролиза вообще. Возможны ревизия представлений о структуре таких, казалось бы, хорошо изученных белков, как трипсин и пепсин, анализ их радикал-генерирующих центров, раскрытие точных путей участия радикалов кислорода в разрыве пептидных связей и основ специфичности этого разрыва.

Вторая задача более сложна: в клетках и тканях реализуется множество реакций, генерирующих и утилизирующих активные формы кислорода. Различные биохимические системы конкурируют за эти формы и за белки-субстраты. Вычленение механизмов участия активных форм кислорода в каталитической функции протеиназ и активации зимогенов в клетках представляет серьезную проблему в методическом плане, так как существуют менее специфические механизмы участия активных форм кислорода в протеолизе, о которых упомянуто выше. Особенно сложна ситуация при так называемой свободно-радикальной патологии — заболеваниях, развитие которых связывают с резким увеличением в тканях активных форм кислорода: анемии Фанкони, синдроме Блума, старческой деменции альцгеймеровского типа, иммунодефицитных состояниях, эссенциальной гипертензии, атеросклерозе, раке, дистрофии почек, некрозе печени и др. [31].

Однако уже сейчас имеется ряд прикладных аспектов гипотезы кислородзависимых реакций протеолиза. Согласно мнению ряда клинических центров США, стрептокиназа не утратит своего значения как эффективное тромболитическое средство [3]. Исходя из молекулярных механизмов ишемии миокарда (избыточное образование в нем кислородных радикалов), признается целесообразным использование стрептокиназы в сочетании с супероксиддисмутазой. Но мы отмечали выше (рис. 1),

что стрептокиназа не уступает ей в супероксид-конвергирующей функции, сочетая свойства инициатора протеолиза и ловушки радикалов.

Описано использование стрептокиназы и при лечении гепатита или простатита [2, 4], причем эффект связывают с нейтрализацией антиактиваторов плазминогена. Действительная причина ее лечебного действия может заключаться как раз в удалении избытка активных форм кислорода — одного из ведущих факторов патологии клетки. Представления о функции системы плазминоген—плазмин в организме в последние 15—20 лет существенно изменились. Обнаружены специфические рецепторы плазмينا, плазминогена, его активаторов на мембранах разнообразных клеток [34]. Мощным источником этих активаторов являются опухолевые клетки, например злокачественная меланома. Важная роль компонентов указанной системы продемонстрирована при деструкции внеклеточного матрикса, демиелинизации, овуляции, имплантации эмбрионов, дифференциации тканей, воспалении, малигнизации и метастазировании опухолей, репродукции ряда вирусов [33].

Обнаружение нового пути активации плазминогена даст возможность решения разнообразных вопросов физиологии и патологии организма. Уже на нынешнем этапе использование приемов регуляции кислородзависимых реакций протеолиза позволило предложить средства лечения длительно незаживающих ран [19] и кератоконъюнктивита вирусной этиологии [7]. Обычно лечение таких ран невозможно без набора средств для борьбы с микрофлорой, лизиса некротических тканей и очищения очага, стимуляции грануляций. Использование регуляции кислородзависимого протеолиза обусловило лечение (на базе клиники Белорусского НИИ травматологии и ортопедии, отделения гнойной хирургии 9-й клинической больницы г. Минска) только одним средством поливалентного действия.

Касаясь роли кислородзависимого пути активации плазминогена в репродукции вирусов, отметим обнаруженную совместно с Ю. М. Судником способность очищенного вируса гриппа значительно повышать фибринолитическую активность образцов плазминогена человека [38]. Эта способность блокируется акtimiцином А — ингибитором транспорта электронов по дыхательной цепи и модификатором железо-серных центров металлопротеи-

нов. Можно надеяться, что предложенная гипотеза приведет к раскрытию новых ракурсов патогенеза вирусных инфекций и созданию эффективных противовирусных средств. В этом плане заслуживает внимания протеиназа вируса иммунодефицита человека. Она важна для репродукции вируса и, судя по субстратной специфичности и чувствительности к ингибиторам, отнесена к аспартильным протеиназам [42]. Выше мы упоминали о возмож-

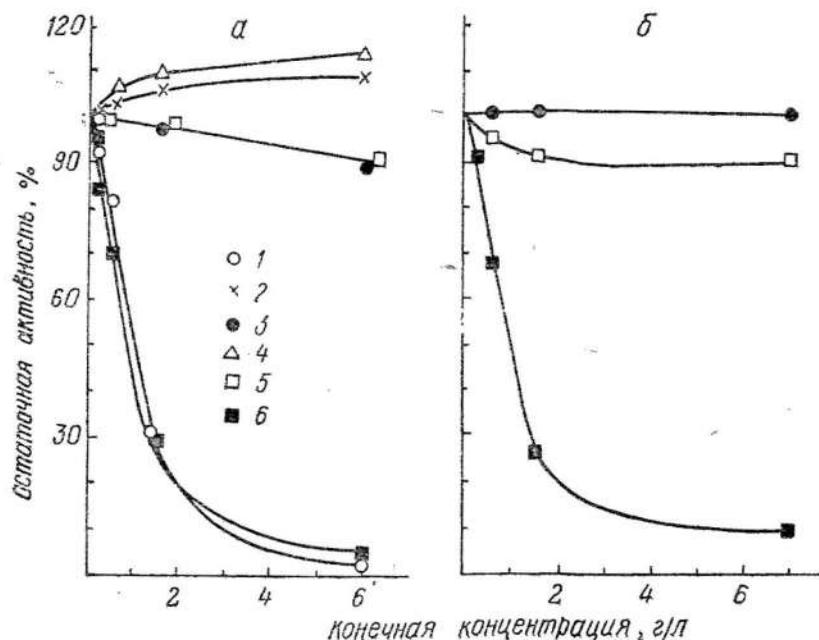


Рис. 2. Влияние диазо-1- (а) и сульфо- (б) производных полимера природного происхождения на фибринолитическую активность трипсина (1),  $\alpha$ -химотрипсина (2), пепсина (3), папаина (4), а также на активаторную функцию урокиназы (5) или стрептокиназы (6) [26]

ности участия активных форм кислорода в функции аспартильной протеиназы — пепсина.

Еще одним аспектом приложения данной гипотезы является изучение механизма действия микробных токсинов, среди которых есть не только энзимы (нейраминидазы, гиалуронидазы, фосфолипазы, коллагеназы и т. п.), но и белки, у которых не обнаружено какой-либо гидролазной активности. Примером их являются стрептолизины — гемолитические белки патогенных стрептококков. Точный механизм разрушения ими клеточных мембран оставался неизвестным. Нами показана определяющая роль в гемолитической активности стрептолизина O активных форм кислорода [10].

Наконец, совершенно самостоятелен вопрос создания специфических ингибиторов протеолиза. До недавнего времени, например, в отношении активации плазминоге-

Таблица 3. Изменения инициированного стрептокиназой фибринолиза в присутствии некоторых лекарственных препаратов — производных ароматических или гетероциклических соединений ( $n=6$ )

Условия эксперимента	Площадь зон фибринолиза, мм <sup>2</sup>	Условия эксперимента	Площадь зон фибринолиза, мм <sup>2</sup>
Контроль	480±38	+мединал (1,3 М)	355±25*
+анальгин		+аминазин (0,035 М)	158±13*
0,001 М	437±38	+кофеин	
0,1 М	499±22	0,001 М	499±41
0,5 М	470±29	0,1 М	464±26
		0,5 М	336±26*
+антипирин		+димедрол	
0,001 М	451±31	0,001 М	523±41
0,1 М	518±41	0,1 М	432±27
0,5 М	341±28*	0,5 М	0*
+амидопирин		+эфедрин	
0,001 М	494±40	0,001 М	490±19
0,1 М	493±23	0,1 М	619±42
0,5 М	322±30*	0,5 М	437±28
1,3 М	182±18*	+фолиевая кислота (0,14 М)	302±17*

\* Изменения, статистически достоверные при  $P \leq 0,05$ .

на стрептокиназой он не имел решения. Нами впервые описано специфическое подавление этого процесса рядом биогенных соединений: АТФ, 3',5'-АМФ и NAD [8, 23, 26], а затем установлено [16, 17] сильное ингибиторное действие модифицированных полимеров природного происхождения (рис. 2). Значимость их для клинической медицины пока проблематична — слишком велика скорость взаимодействия стрептокиназы с супероксидным радикалом. Но на этой основе возможен отбор стрептокиназоподобных активаторов плазминогена. Разнообразие и недостаточная изученность микробных белков дают все основания для такого допущения. В перспективе не исключено и изучение кислородзависимой инициации протеолиза с диагностическими целями. Этот вопрос пока не стоит на повестке дня, так как он слабо изучен в теоретическом плане, но такая возможность вполне реальна.

Следует обратить также внимание на возможности

изменения инициируемого стрептокиназой фибринолиза различными лекарственными препаратами. В нашей лаборатории исследованиями Н. С. Пыжовой показано, что на этот процесс не влияют антиоксиданты — производные оксипиридина [26], однако ряд лекарственных препаратов гетероциклического или ароматического характера резко его угнетает (табл. 3). По-видимому, здесь целесообразны дальнейшие исследования.

Рассмотренные в нашей статье материалы об участии активных форм кислорода в каталитической функции протеиназ и активации зимогенов являются фактически лишь первыми шагами в раскрытии новой, чрезвычайно серьезной и сложной проблемы. Работы в этом направлении продолжаются. С 1992 г. они финансируются Фондом фундаментальных исследований Республики Беларусь.

## Литература

1. Антонов В. К. Химия протеолиза. М., 1991.
2. Блюгер А. Ф., Пурмалис В. Р., Промберг Я. В., Ивдра П. П. А. с. 1132951 СССР // Б. И. 1985. № 1.
3. Дзегиленко Н. Б., Власихина Е. М. Тромболитики и антикоагулянты, получаемые методами биотехнологии за рубежом // Химико-фармацевтическая промышленность: Обз. информ. М., 1989. Вып. 2.
4. Ивдра П. П., Пурмалис В. В., Уткин В. В. и др. А. с. 1066604 СССР // Б. И. 1984. № 2.
5. Казючиц О. А. Характеристика функциональных групп стрептокиназы: Дис. ... канд. биол. наук. Мн., 1992. 196 с.
6. Казючиц О. А., Никандров В. Н., Рытик П. Г., Янковская Г. С. // Биохимия. 1990. Т. 55, № 10. С. 1847—1859.
7. Клинггер Ю. Е., Никандров В. Н., Андреева О. Т. и др. Положит. решение от 13.01.92 по заявке № 4722757/14.
8. Никандров В. Н. Стрептокиназа. Структурные и функциональные свойства: Дис. ... д-ра биол. наук. Мн., 1988. 368 с.
9. Никандров В. Н. // Энзимология тромболитика и стрептокиназа: Материалы респ. симп. Мн., 1982. С. 23—34.
10. Никандров В. Н., Лапушкина Т. Н. // Бюлл. эксперим. биол. мед. 1993. Т. 105, № 3. С. 277—278.
11. Никандров В. Н., Пыжова Н. С. // Изв. АН БССР. Сер. биол. наук. 1988. № 5. С. 58—63.
12. Никандров В. Н., Пыжова Н. С. // Изв. АН БССР. Сер. биол. наук. 1989. № 1. С. 34—39.
13. Никандров В. Н., Воробьева Г. В., Янковская Г. С., Болотина И. А. // Изв. АН БССР. Сер. биол. наук. 1990. № 5. С. 73—79.
14. Никандров В. Н., Воробьева Г. В., Янковская Г. С. и др. // Изв. АН БССР. Сер. биол. наук. 1986. № 6. С. 47—52.
15. Никандров В. Н., Вотяков В. И., Судник Ю. М. А. с. 1252338. СССР // Б. И. 1986. № 31.

16. *Никандров В. Н., Зильберглейт М. А., Пыжова Н. С. и др.* А. с. 1631982. СССР.
17. *Никандров В. Н., Зильберглейт М. А., Пыжова Н. С., Лисова В. С.* Положит. решение от 29.10.92 по заявке № 5013809/13.
18. *Никандров В. Н., Казючиц О. А., Янковская Г. С.* // *Биохимия*. 1990. Т. 55, № 5. С. 889—897.
19. *Никандров В. Н., Казючиц О. А., Рытик П. Г. и др.* Положит. решение от 21.04.93 по заявке № 4232396/14.
20. *Никандров В. Н., Пыжова Н. С., Судник Ю. М.* // *Докл. АН БССР*. 1986. Т. 30, № 6. С. 558—560.
21. *Никандров В. Н., Пыжова Н. С., Вотяков В. И., Клиnger Ю. Е.* // *Докл. АН БССР*. 1986. Т. 30, № 11. С. 1033—1036.
22. *Никандров В. Н., Пыжова Н. С., Вотяков В. И., Клиnger Ю. Е.* // *Докл. АН БССР*. 1987. Т. 31, № 4. С. 375—378.
23. *Никандров В. Н., Пыжова Н. С., Вотяков В. И.* // *Бюлл. эксперим. биол. мед.* 1987. Т. 103, № 7. С. 49—51.
24. *Никандров В. Н., Судник Ю. М., Вотяков В. И.* // *Докл. АН СССР*. 1986. Т. 287, № 3. С. 751—755.
25. *Никандров В. Н., Судник Ю. М., Пыжова Н. С.* // *Докл. АН Беларуси*. 1992. Т. 36, № 11-12. С. 1039—1044.
26. *Пыжова Н. С.* Участие активных форм кислорода в процессах протеолиза: Дис. ... канд. биол. наук. Мн., 1990. 193 с.
27. *Пыжова Н. С., Никандров В. Н.* // *Докл. АН БССР*. 1991. Т. 35, № 12. С. 1130—1133.
28. *Bond J. S., Beynon R. J.* // *Molecul. Aspects Med.* 1987. Vol. 9. P. 173—287.
29. *Burkhardt H., Hartmann F., Schwingel M. L.* // *Enzyme*. 1986 (1987). Vol. 36, N 4. P. 221—231.
30. *Davies K. J. A., Linn Sh. W.* // *Free Radical Biol. Med.* 1988. Vol. 5. P. 225—236.
31. *Harman D.* // *Regulation between Normal Aging and Disease. Sympos. Amer. Aging Assoc.* Raven Press, 1985. P. 45—84.
32. *Jackson K. W., Esmon N., Tang J.* // *Regulation of Coagulation*. N. Y., 1980. P. 515—525.
33. *Kristensen P., Larsson L. Y., Nielsen L. S. et al.* // *FEBS Lett.* 1984. Vol. 168. P. 33—37.
34. *Miles L. A., Levin E. G., Plescia J. et al.* // *Blood*. 1988. Vol. 72, N 2. P. 628—635.
35. *Nikandrov V. N.* // *14th Intern. Congress of Biochemistry: Abstracts*. Prague, 1988. Vol. 1. P. 60.
36. *Nikandrov V. N.* // *Int. J. Biochem.* 1992. Vol. 24, N 1. P. 47—53.
37. *Nikandrov V. N., Pyzhova N. S.* // *18th FEBS Meeting: Abstracts*. Ljubljana, 1987. P. 84.
38. *Nikandrov V. N., Pyzhova N. S.* // *Folia Haematol.* 1988. Bd. 115, H. 4. S. 557—561.
39. *Nikandrov V. N., Vorobyova G. V., Yankovskaya G. S., Demidchik N. V.* // *Int. J. Biol. Macromol.* 1992. Vol. 14, N 4. P. 229—234.
40. *Pyzhova N. S., Nikandrov V. N., Nikandrov N. N.* // *Intern. Conf. of Regulat. of Free Radical Reactions (Biomed. Aspects): Abstracts*. Varna, 1989. N 129.
41. *Pyzhova N. S., Nikandrov V. N., Nikandrov N. N.* // *15th Intern. Congress of Biochemistry: Abstracts*. Jerusalem, 1991. P. 100.
42. *Seelmeier S., Schmidt H., Turk V., von der Helm K.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1988. Vol. 85. P. 6612—6616.

# СОДЕРЖАНИЕ

Рытик П. Г., Ковчур В. Н. К 70-летию Белорусского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии 3

## Раздел 1. Эпидемиологический надзор за важнейшими инфекционными заболеваниями

- Фельдман Э. В., Белоус Т. И., Капустик Л. А. Эпидемиологический надзор за полиомиелитом в Республике Беларусь 8
- Вотьяков В. И., Мишаева Н. П., Тарасенко А. Б. Перспективы разработки препаратов конвергентного действия для серозоопротекции в природных очагах клещевого энцефалита антропоургического типа 19
- Мишаева Н. П., Вотьяков В. И. Современные представления о регуляторных механизмах эпизоотического процесса в природных очагах трансмиссивных инфекций 28
- Рытик П. Г., Еремин В. Ф., Кучеров И. И., Попов С. А., Полещук Н. Н., Квачева З. Б., Пыжова Н. С., Подольская И. А., Дубойская Г. П., Илькевич Ю. Г. Итоги последних лет в изучении ВИЧ-инфекции и ВИЧ-ассоциированных заболеваний 33
- Коломиец А. Г., Протас И. И., Хмара М. Е., Дубойская Г. П., Дракина С. А., Гасич Е. Л., Гриц М. А., Матвеев В. А. Эпидемиология и клиничко-лабораторная диагностика герпесвирусных нейроинфекций 50
- Самойлова Т. И. Итоги и перспективы изучения арбовирусных инфекций в Беларуси 65
- Скрипова Л. В., Ковчур В. Н. Паразитарные болезни и их профилактика в Республике Беларусь 73
- Гудков В. Г., Павлова Л. Е., Мороз А. Г., Борткевич В. С., Кротова С. Ф., Томаль Л. С., Бурак С. А., Зинович Р. Н., Ловкина Е. В., Павлова С. И., Резникова Л. И., Румянцев Н. В., Фельдман Э. В. Эпидемиологические особенности вирусного гепатита А на загрязненных радионуклидами территориях 77
- Мороз А. Г., Борткевич В. С. Концепция эпидемиологических закономерностей вирусных инфекций в условиях малых доз техногенной радиации 84
- Самойлова Т. И., Титова О. Б., Петкевич А. С., Гутковский И. А., Большунова Л. А., Трофимов Н. М., Зубакин С. Л., Грачев Ю. А. Наблюдение за активностью природного очага ГЛПС в зоне радиоактивного загрязнения Беларуси 95
- Борткевич В. С., Мороз А. Г. Методические и факториально-эпидемиологические вопросы при действии малых доз техногенной радиации на популяцию человека 99

## Раздел 2. Лабораторная диагностика инфекционных и паразитарных болезней

- Гудков В. Г., Виринская А. С., Григорьев А. И., Шумко В. В., Шевчик В. Е., Неплюев И. В., Шкет В. А., Ильинская Н. В., Королева Т. С., Плясунова Т. С., Москалев В. В. Лабораторная диагностика ротавирусной инфекции: некоторые итоги и перспективы 103
- Ефимов А. В., Шкет В. А., Гудков В. Г. Сравнительная оценка способов культивирования вируса гепатита А в культуре клеток 113
- Самойлова Т. И., Львов Д. К., Рытик П. Г., Большунова Л. А., Савицкий Б. П., Скворцова Т. М., Титова О. Б., Грачев Ю. А. Изоляция, антигенные свойства и биологическая характеристика штаммов вируса Западного Нила в Беларуси 116
- Кузовкова Н. А., Борткевич В. С., Мороз А. Г., Коненков В. И., Ширинский В. С. Методика массового иммуноэпидемиологического обследования населения 121
- Мороз А. Г., Кузовкова Н. А., Борткевич В. С., Шавель А. П. Интегральная оценка нормы и патологии иммунной системы 126
- Левкович Л. Б. Микробиологический контроль за переработкой молочной продукции 129
- Быстрова С. И., Зайцева В. Н., Школина Т. В., Марьянкова Р. Ф., Лемешко Н. Н., Владыко А. С. Сравнительная характеристика антигенных свойств вирусов Ласса и лимфоцитарного хориоменингита 135
- Зайцева В. Н., Быстрова С. И., Владыко А. С. Комплементозависимая иммунореактивность отдельных подклассов иммуноглобулина G к антигенам аренавирусов 143
- Злотник Т. Е. Информативность спектрофотометрического НСТ-теста для исследований иммунного статуса в группах риска возникновения иммуно- и общей патологии 148

цинальных лекарственных препаратов	163
Вотяков В. И., Амвросьева Т. В. Вирусы как факторы риска в развитии атеросклероза человека (экспериментальные и клинические исследования)	169
Вотяков В. И., Мишаева Н. П., Новиков П. Л., Баран В. М., Вдовенко Т. Н., Орлова С. В., Згировская А. А., Тарасенко А. Б., Азарова И. А., Мороз А. Г. Затяжные, рецидивирующие и хронические формы вирусного гепатита А и проблемы антивирусной химиотерапии	180
Коломиец А. Г., Небзьведь М. К., Протас И. И., Вотяков В. И. Патогенез и принципы терапии герпетических поражений ЦНС	188
Андреева О. Т., Вотяков В. И. Перспективные антигерпетические средства (доклинические исследования)	202
Новикова И. Э., Квачева З. Б., Капитулец С. П., Фельдман Э. В., Илькевич Ю. Г., Капустик Л. А., Полещук Н. Н. Моделирование острой и хронической коревой инфекции в культуре астроцитов человека	216
Фидаров Ф. М., Сурикова Л. Е., Сабынин В. М., Тарасова Т. А., Лукашевич И. С., Петкевич А. С., Ерохина И. Р. Патоморфологические изменения в органах и тканях обезьян, зараженных вирусом Ласса	219
Фидаров Ф. М., Сурикова Л. Е., Сабынин В. М., Трофимов Н. М., Тарасова Т. А., Петкевич А. С., Лукашевич И. С. Характеристика патогенных свойств вируса Ласса на лабораторных животных	223
Сабынин В. М., Зудин Б. И., Фидаров Ф. М., Климашевская Л. М., Капитулец Н. Н., Петкевич А. С. Комбинированное применение химиотерапевтических и иммунобиологических препаратов для профилактики и лечения экспериментальной инфекции, вызванной вирусом Ласса	227
Климашевская Л. М., Капитулец Н. Н., Сабынин В. М., Богданова Н. Л., Петкевич А. С. Биологическая характеристика резистентного варианта вируса Ласса	232
Климашевская Л. М., Капитулец Н. Н., Сабынин В. М., Богданова Н. Л., Петкевич А. С. Изучение противовирусной активности химических соединений у животных, инфицированных вирусами Ласса или лимфоцитарного хорменингита	236
Казинец О. Н., Русяев В. А. Влияние дейтифорина на фосфолипидный состав сурфактанта легких при экспериментальной гриппозной инфекции	239
Грибкова Н. В., Судник Ю. М., Семенкова Г. П. Антивирусный фактор цитокиновой природы (обзор экспериментальных данных)	244
Изергина Э. А., Русяев В. А., Богуш З. Ф., Казинец О. Н., Заикина Т. Н., Бореко Е. И. Изучение возможного мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и иммуномоделирующего действия нового производного адамантана—этмантина	249
Азарова И. А., Мишаева Н. П. Изучение антивирусной активности некоторых лекарственных средств на модели западно-нильской инфекции	252
Капитулец С. П., Смирнов Ю. А., Капитулец Н. Н., Цилинский Я. Я., Каверин Н. В. Действие ультрафиолетового света на РНК-содержащие вирусы	256
Лукашевич И. С. Молекулярные детерминанты вирулентности аренавирусов	265
Никандров В. Н. Кислородзависимые реакции протеолиза: сущность гипотезы, теоретические и прикладные аспекты	274

## Научное издание

### Профилактика и лечение инфекционных и паразитарных заболеваний

Материалы юбилейной конференции

Белорусского НИИ эпидемиологии и микробиологии

Заведующий редакцией Н. Д. Гесь. Редактор Г. В. Малахова. Художник А. Г. Ковширко. Художественный редактор В. А. Жаховец. Технический редактор С. А. Курган. Корректор Е. И. Бондаренко

Сдано в набор 17.06.94. Подписано в печать 12.10.94. Формат 84×108<sup>1</sup>/<sub>32</sub>. Бум. газетная. Гарнитура литературная. Высокая печать. Усл. печ. л. 15,12. Усл.