

ДЖОН РОБЕРТ ВЕЙН JOHN ROBERT VANE

29.03.1927–19.11.2004



В начале 30-х годов прошлого столетия было сделано интересное наблюдение: ученые-гинекологи Колледжа врачей и хирургов Колумбийского университета, проводя искусственное осеменение, заметили, что свежая семенная жидкость человека вызывала либо сокращение, либо расслабление гладкой мускулатуры матки *in vitro* (Kurzrok, Lieb). Данные Курцрока и Либа быстро подтвердились в работах других авторов – Гольдблатта (Goldblatt) в Англии и фон Эйлера (von Euler) в Швеции, которые обнаружили, что жирорастворимые экстракты семенной жидкости стимулируют различные типы гладкой мускулатуры и, кроме того, снижают артериальное давление у интактных животных. Тогда же было сделано предположение о существовании в предстательной железе «неизвестного сосудистого гормона». Никто из исследователей и не пытался выделить его из таких экстрактов и дать ему характеристику. Ульф фон Эйлер в то время пытался изучить субстанцию Р – вещество белковой природы, обладающее способностью понижать кровяное давление и стимулировать сокращение стенок кишечника.

Однако, вопреки ожиданию, активное вещество экстрактов предстательной железы и семенной жидкости он обнаружил во фракции жирорастворимых кислот, а не в белковой фракции. У. Эйлер описал некоторые химические и фармакологические свойства активного экстракта, назвал его простагландином (от prostate gland) и предположил, что простагландин имеет широкое регуляторное значение в организме. Но ни выделить вещество в чистом виде, ни изучить химическую структуру в то время не позволял примитивный уровень аналитических способов исследования. Эйлер сохранил эти экстракты до окончания Второй мировой войны и в 1945 году передал их Суне Бергстрёму из Каролинского института в

Швеции для дальнейшего изучения.

Перед учеником Эйлера стояла задача выделить в кристаллическом виде активное начало, т.е. простагландин, из экстрактов простаты и семенной жидкости баранов. Вначале С. Бергстрёму удалось сделать немного: он выяснил только, что простагландин находится во фракциях вместе с ненасыщенными жирными оксикислотами, и вынужден был прервать дальнейшие исследования на несколько лет.

Одной из главных причин, обусловивших этот перерыв, были затруднения с исходным материалом для выделения простагландинов – везикулярными железами барана, самым богатым простагландинами источником. Но поскольку уже к тому времени биохимики и фармакологи заинтересовались простагландинами, в 1956 году в ряде стран северного полушария была организована специальная программа исследований простагландинов, в которую вошел и сбор замороженных везикулярных желез барана.

Уже в следующем году С. Бергстрём и Дж. Шьевалл получили несколько миллиграммов индивидуального вещества в кристаллическом состоянии и назвали его простагландин F за его растворимость в фосфатном буфере. Полученного количества хватило лишь на то, чтобы установить, что простагландин F – это ненасыщенная жирная кислота, определить температуру его плавления и продемонстрировать способность в концентрации всего 5×10^9 г в 1 мл раствора давать хороший эффект по сокращению гладкой мышцы.

В конце 1950-х – начале 1960-х годов Бергстрём и его коллега Бенгт Самуэльсон определили химическую структуру некоторых

простагландинов. В начале 1970-х годов Б. Самуэльсон обнаружил, что простагландины образуются в организме из арахидоновой ненасыщенной жирной кислоты, присутствующей в некоторых сортах мяса и овощах. Он также выяснил, что арахидоновая кислота и ферментативные системы, превращающие ее в простагландины, присутствуют во всех эукариотических клетках животных. Разные ткани синтезируют разнообразные простагландины, которые выполняют различные биологические функции. Кроме того, Б. Самуэльсон выделил вещество, аналогичное простагландинам, которое он назвал тромбоксаном, отличавшееся от первого молекулярной структурой.

Благодаря использованию каскадного суперфузионного биоанализа для определения биологической активности некоторых простагландинов и тромбоксанов, разработанного Дж. Вейном и его коллегами по Королевскому колледжу хирургов, было показано, что некоторые из этих веществ становятся биологически неактивными проходя лишь один раз через малый круг кровообращения. Дж. Вейн правильно предположил, что эти быстро инактивируемые вещества эффективны только локально, в месте своего высвобождения. По этой причине они не могут считаться гормонами, как, например, гидрокортизон или адреналин, которые циркулируют в крови. Было обнаружено, что эти быстро активирующиеся вещества, включающие простагландины E и I и тромбоксан A₂, влияют на состояние просвета кровеносных сосудов. Простагландины группы E – вазодилататоры – расширяют сосуды, расслабляя гладкомышечные волокна стенок кровеносных сосудов, и таким образом приводят к снижению артериального давления. Простагландины группы I – вазоконстрикторы, вызывающие сокращение гладкомышечных волокон стенки сосудов и приводящие к повышению артериального давления. Тромбоксан A₂ является потенциальным вазоконстриктором.

Работы по простагландинам развивались быстрыми темпами, и за 1972 – 1976 годы С. Бергстрём, Б. Самуэльсон и Дж. Вейн получили в чистом виде еще 10 простагландинов, установили их структуру и определили биоло-

гические свойства. В 1979 году Б. Самуэльсон с коллегами открыл еще один тип соединений – близкие простагландинам лейкотриены.

Назначенный в 1973 году директором отдела исследований и развития Фонда Уилкама в Лондоне, Дж. Вейн организовал группу по изучению простагландинов, руководимую Сальвадором Монкадой. Монкада начал проводить исследования ткани кровеносных сосудов, в частности клеток, формирующих их внутренний слой. Ученые обнаружили, что эти клетки синтезируют совершенно иной простагландин, названный ими Y, который в настоящее время называется простациклином, или P_gI₂. Было обнаружено, что тромбоксан A₂ и простациклин оказывают противоположные эффекты на тромбообразование и гладкую мышцу сосудов. Тромбоксан A₂ стимулирует образование тромба и вызывает вазоконстрикцию, в то время как простациклин ингибирует свертывание крови и приводит к расширению сосудов. Простациклин является самым мощным ингибитором коагуляции крови из известных в настоящее время. Дж. Вейн и Монкада выдвинули предположение, что тромбоксан A₂ и простациклин составляют своего рода гомеостатическую систему, сохраняя, таким образом, противоположные силы в равновесии. Тромбоксан A₂ ускоряет тромбообразование в местах повреждения сосудистой стенки; простациклин уменьшает размеры тромба и дает возможность сохранить циркуляцию крови. Последний применяется в различных клинических ситуациях, включая предотвращение тромбообразования в аппаратах, используемых для сохранения кровообращения во время операций на открытом сердце, и защиту миокарда от повреждения во время приступов стенокардии.

Дж. Вейн разделил Нобелевскую премию по физиологии и медицине 1982 года с С. Бергстрёмом и Б. Самуэльсоном «за открытия, касающиеся простагландинов и сходных биологически активных веществ».

Лабораторный метод, известный под названием биологического анализа, позволил исследователям определять биологическую активность вещества, измеряя его эффекты в тестовой системе. Учитель Дж. Вейна – руководи-

тель фармакологической лаборатории в Оксфорде Г. Берн советовал ему «никогда не пренебрегать необычным» в экспериментальных наблюдениях и призывал Дж. Вейна сделать фармакологию делом своей жизни еще в годы учебы в Бирмингеме. В 1948 году Дж. Вейн завершил подготовку к исследовательской деятельности в области фармакологии. После нескольких месяцев работы ассистентом-исследователем фармакологического отдела в Шеффилдском университете Дж. Вейн вернулся в Оксфорд для проведения изысканий на соискание ученой степени доктора наук в Наффилд-институте медицинских исследований. Стипендия Стозерта Лондонского королевского общества позволила ему в 1951 году завершить работу, и через два года он получил звание доктора философии. В 1953 году Дж. Вейн переехал в Нью-Гавен (штат Коннектикут), где работал сначала преподавателем, а затем доцентом фармакологии в Йельском университете вплоть до возвращения в Англию в 1955 году. В течение последующих семи лет Дж. Вейн был старшим преподавателем Института фундаментальных медицинских исследований при Королевском колледже хирургов. Он читал лекции по фармакологии в период с 1961 по 1965 год и с 1966 по 1973 год был профессором экспериментальной фармакологии.

Работая еще в Королевском колледже хирургов, Дж. Вейн в 1971 году обнаружил, что аспирин ингибирует образование простагландинов и тромбксана А₂. Поскольку тот вызывает коагуляцию крови, можно использовать малые дозы аспирина для снижения риска тромбоза коронарных артерий (закрытия их просвета сгустками крови). Исследование Дж. Вейна также объяснило, почему аспирин является таким эффективным средством. Несмотря на то, что аспирин использовался с начала века, ученые не предполагали, что он уменьшает боль и снижает температуру, ингибируя образование простагландинов.

В 1960-е годы Дж. Вейн интенсивно изучал высвобождение гормонов в кровь и определял циркуляцию в ней гормонов. Осуществлял это он с помощью интересного методического приема. Известно, что определять гормоны в

крови, да еще точно измерять их количество – достаточно сложное дело. Почти все гормоны трудно поддаются химическим анализам. К сожалению, для многих гормонов таких методов нет вообще. Сложность химических методов определения гормонов вынудила Дж. Вейна выбрать иные пути, и он остановился на методе биологического испытания. Эти методы существуют в науке довольно давно. Так, еще в начале XX века гениальный русский фармаколог Н.П. Кравков не только широко использовал известные к тому времени подобные методы в экспериментах, но и предложил немало своих, оригинальных, не утративших своей ценности по сей день.

Дж. Вейн усовершенствовал некоторые из имеющихся методов, применив достаточно сложные технические средства. В наиболее простом виде эксперимент Дж. Вейна можно представить следующим образом: кровь подопытного животного извлекается из организма и без каких-либо других манипуляций подается на изолированные органы, орошая их, а затем вновь возвращается к подопытному животному. Если в крови появится гормон, он окажет соответствующее действие. Сложность состоит лишь в том, какой орган выбрать, это зависит от изучаемого гормона. Дж. Вейном, кроме того, были разработаны остроумные методы борьбы с помехами. Действительно, кровь содержит не только простагландины, но и множество других биологически активных веществ – гормоны, пептиды, медиаторы и т. д. Они могут создать серьезные помехи, как мешают друг другу несколько радиостанций, работающих в одинаковом диапазоне частот. А экспериментатор должен быть полностью уверен в том, что получен эффект именно от изучаемого гормона. Для этой цели можно применить множество способов, каждый из которых по-своему хорош. Во-первых, можно выбрать орган, наиболее чувствительный к изучаемому гормону и относительно нечувствительный к другим веществам. Так, толстая кишка крыс реагирует на ангиотензин, но не чувствительна к другим веществам; тонкая кишка кошки чувствительна к брадикинину, но не чувствительна к другим веществам; прямая кишка цыпленка расслабляется от адреналина, но сокращает-

ся только от простагландинов. Если взять в опыт несколько органов, то можно будет определить точно, какое вещество вызвало эффект. Во-вторых, если к этим органам добавить вещества, устраняющие эффекты всех не интересующих нас в данный момент веществ, то точность эксперимента резко возрастает. Эта система, подобная системе подавления радиосумов в радиоприемниках, основана на применении веществ, снимающих действие иных факторов. Вот таким способом Дж. Вейн с успехом изучал изменения в высвобождении целого ряда вырабатываемых в организме веществ. Ему удалось проверить имевшиеся уже к тому времени предложения относительно того, что аспирин подавляет образование простагландинов. В 1971 году появились публикации об этих исследованиях. Одна из статей Дж. Вейна так и называлась: «Угнетение синтеза простагландинов как механизм действия аспириноподобных лекарственных средств». Почему аспириноподобных? Дело в том, что способность угнетать образование простагландинов проявил в опытах Дж. Вейна и другой препарат – индометацин, который по своей структуре не похож на аспирин. Как выяснилось позже, термин «аспириноподобные вещества» был выбран удачно: хотя многие из блокаторов образования простагландинов являются, как и аспирин, производными салициловой кислоты, но не все производные салициловой кислоты – аспириноподобные вещества; в то же время не все аспириноподобные вещества – производные салициловой кислоты.

Что же дали науке опыты Дж. Вейна? Ведь неспроста после этих экспериментов в подавляющем большинстве исследований, в которых изучались особенности образования простагландинов в организме, в том числе и особенности их образования при различных заболеваниях, использовались для анализа аспириноподобные вещества, и чаще других – аспирин и индометацин? Применение аспириноподобных веществ позволило выяснить участие простагландинов в развитии множества заболеваний (бронхиальная астма, экзема, воспаление суставов, тромбообразование, лихорадка и др.). С другой стороны, удалось наконец-то

разобраться в главных механизмах действия аспирина и ему подобных лекарственных средств. В руки исследователей попали сильные и в то же время недорогие и доступные вещества, способные подавить образование простагландинов в организме и оказавшиеся весьма полезными не только для изучения проблемы простагландинов и путей развития многих заболеваний, но также и для применения в клинике. Эти эксперименты позволили уточнить, почему аспирин и индометацин вызывают столь часто нежелательное действие – образование язвы желудка. Врачи давно знали об этом осложнении, наблюдаемом при длительном применении аспирина и индометацина: в любой инструкции обязательно указывается, что эти препараты нельзя назначать при язвенной болезни. Сейчас нам стало известно: осложнение это обусловлено угнетением образования простагландинов в тканях желудка. С изучением способности аспирина угнетать образование простагландинов выявились и новые возможности его применения при многих других заболеваниях. Так, изучается роль аспирина в предупреждении прерывания беременности и преждевременных родов; аспирин стали использовать при лечении холеры и бронхиальной астмы.

Открытия подтипа простагландина X (простаглицлина) и способности аспирина блокировать образование простагландина из арахидиновой кислоты были замечательным прогрессом в изучении простагландинов. Исследование Дж. Вейна явило новый путь изучения механизмов возникновения и профилактики приступов стенокардии – ведущей причины смерти в США и других промышленно развитых странах. «В следующее двадцатилетие, – предсказал Дж. Вейн, – мы будем свидетелями мощной атаки на этот процесс». Он утверждал, что будут найдены новые эффективные препараты против сердечно-сосудистых заболеваний, бронхиальной астмы и даже недугов, связанных с возрастом.

Активный член Британского фармакологического общества и Общества по изучению лекарственных препаратов, Американской академии наук и искусств и Американского общества врачей, Дж. Вейн, помимо Нобелевской

премии, был удостоен медали Бейли Королевского колледжа врачей (1977), премии Альберта Ласкера за фундаментальные медицинские исследования (1977), премии Сиба-Гейджи Дрю Университета Дрю (1980) и медали Дале Общества эндокринологов (1981).

ЛИТЕРАТУРА

1. Каменский А.А., Маслова М.В., Граф А.В. *Гормоны правят миром : популярная эндокринология.* – М.: АСТ-Пресс Книга, 2010. – 192 с.: ил.
2. Варфоломеев С.Д. *Простагландины – новый тип биологических регуляторов // Соросовский образовательный журнал.* – 1996. – № 1. – С. 40–47.
3. *Лауреаты Нобелевской премии 1982 г. по медицине – С. Бергстрем, Б. Самуэльсон, Дж. Вейн // Природа.* – 1983. – № 1. – С. 96.
4. Бороян Р.Г. *Простагландины: взгляд на будущее.* – М.: Знание, 1983. – 96 с.

Информация подготовлена заместителем главного редактора, канд. мед. наук Н.А. Лян ■

Распространенные заблуждения в диагностике аллергических заболеваний

К.В. Сердобинцев

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, Москва

Common misconceptions in the diagnosis of allergic diseases

K.V. Serdobintsev

Diagnosis of allergic diseases is a major task of allergist. Timely correct diagnosis determines the subsequent successful treatment of the patient. In this article from the standpoints of evidence-based medicine are considered methods of diagnosis of allergic diseases, which are not recommended for use in daily practice.

Распространенность аллергических заболеваний в наше время необычайно высока и рассматривается как «эпидемия аллергии». В 2005 году в странах Европейского союза было проведено исследование GA2LEN, которое показало, что аллергические заболевания (аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит, пищевая аллергия и крапивница) занимают первое место в структуре хронических заболеваний в странах Европы. Также продолжает возрастать распространенность аллергических заболеваний среди детей – каждый третий ребенок страдает от того или иного аллергического заболевания [1]. Все это приводит к тому, что обращаемость за медицинской помощью в связи с аллергическими заболеваниями также неуклонно возрастает.

Впервые с подозрением на аллергическое заболевание подавляющее большинство пациентов обращается к врачам общей практики (педиатрам и терапевтам), которые вместе с назначением симптоматического лечения, в меру своих знаний и возможностей, назначают диагностические исследования, направленные на поиск возможных причин развития аллергического заболевания. Меньшая часть пациентов обращается (как правило, в частных медицинских центрах) к врачу-аллергологу, который должен проводить специальное аллергологическое обследование для выявления причинно-значимых аллергенов.

Во многих случаях этот диагностический поиск, который проводят врачи-педиатры и отдельные аллергологи-иммунологи, нельзя признать обоснованным и успешным. Это происходит по нескольким причинам:

1. Несоответствие назначаемых исследований современным подходам к диагностике аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины;
2. Неполные или устаревшие знания механизмов этиологии, патогенеза, особенности течения аллергических заболеваний;
3. Отсутствие достаточного количества времени на изучение аллергологии и иммунологии в рамках высшего учебного заведения, где эти