

В.А. ТУТЕЛЬЯН, Г.Г. ОНИЩЕНКО, К.Г. ГУРЕВИЧ

ЗДОРОВОЕ ПИТАНИЕ

РОЛЬ БАД



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	5
Предисловие.....	7
Глава 1. Основы нутрициологии.....	10
1.1. Исторический аспект.....	10
1.2. Основные законы нутрициологии.....	15
1.3. Зачем нужны биологически активные добавки.....	21
1.4. Безопасность и эффективность биологически активных добавок.....	34
1.5. Анализ рынка биологически активных добавок.....	43
Глава 2. Основные компоненты биологически активных добавок.....	47
2.1. Микроэлементы.....	47
2.1.1. Элементы I группы.....	60
2.1.2. Элементы II группы.....	67
2.1.3. Элементы III группы.....	82
2.1.4. Элементы IV группы.....	84
2.1.5. Элементы V группы.....	85
2.1.6. Элементы VI группы.....	87
2.1.7. Элементы VII группы.....	100
2.1.8. Элементы VIII группы.....	109
2.2. Макроэлементы, витамины и витаминоподобные соединения.....	117
2.3. Другие биологически активные вещества.....	131
Глава 3. Основные источники биологически активных добавок.....	156
3.1. Растения.....	156
3.2. Микроорганизмы.....	214
3.3. Нанотехнологии — перспективный путь производства новых биологически активных добавок.....	241
Глава 4. Некоторые закономерности действия биологически активных веществ в малых дозах.....	247
4.1. Начальные представления о малых дозах.....	252
4.2. Кинетические закономерности действия биологически активных веществ в малых дозах.....	257
4.3. Закономерности формирования клеточного ответа с учетом малых доз.....	260
Глава 5. Применение биологически активных добавок в питании здорового населения.....	272
5.1. Беременные женщины и кормящие матери.....	272
5.2. Спортсмены.....	276
5.3. Лица старше 60 лет.....	294

Глава 6. Применение биологически активных добавок в комплексной терапии заболеваний*	301
6.1. Заболевания сердечно-сосудистой системы	301
6.2. Нарушения обмена веществ. Ожирение.	314
6.3. Заболевания эндокринной системы. Сахарный диабет	326
6.4. Заболевания мочеполовой системы.	339
6.5. Заболевания (травмы) костно-суставной системы	345
6.6. Заболевания системы пищеварения	354
6.7. Заболевания нервной системы	366
6.8. Нарушения состояния кожи.	382
Послесловие.	393
Основная использованная литература	495
Приложения.	398
Приложение 1	398
Приложение 2	404
Приложение 3	426
Приложение 4	465

* Автор главы — А.В. Погожева.

НЕКОТОРЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В МАЛЫХ ДОЗАХ

В последние годы наблюдается возрастающий интерес к феномену высокой чувствительности организма к самым разнообразным проявлениям внешней среды, сила которых мала. За такими воздействиями официально утвердилось название «факторы малой интенсивности», объединяющее их по признаку малой силы воздействия на организм, что делает их практически безопасными и поэтому весьма привлекательными для использования в лечебных целях.

Многочисленные данные указывают на высокую чувствительность организма к факторам малой интенсивности разнообразной природы: магнитным полям ниже уровня земного поля, слабому магнитному и электромагнитному излучению, световому воздействию, субпороговым постоянным и переменным токам, психотерапевтическим воздействиям, малым дозам БАВ. При этом ответы организма и лечебные эффекты подобных воздействий оказываются во многих случаях выше, чем при применении факторов высокой интенсивности: мощных полей, тепловых доз неионизирующего излучения, высоких (на уровне токсических) доз БАВ и т.д.

Необходимо заметить, что в настоящее время для снятия патологического процесса обычно используются отнюдь не оптимальные подходы. Их можно определить как силовые или сверхсиловые. Эти воздействия зачастую приводят к следующим осложнениям:

- к развитию зависимости к воздействию (наиболее характерно для фармакологических препаратов);
- развитию привыкания к воздействию (восстановление патологического состояния на новом уровне, включение новых механизмов реализации);
- включению нового типа воздействия в патологический процесс, образование нового патологического звена;
- развитию сопутствующих и побочных патологических процессов.

Между тем при использовании факторов малой интенсивности имеются принципиально иные возможности перевода патологического процесса на уровень нормальных взаимоотношений, перевода в другое нормальное устойчивое состояние вследствие того, что они являются неспецифическими адаптогенами. Общие механизмы здесь следующие:

- включение дополнительного регуляторного влияния, легко управляемого, динамического по характеру воздействия и действующего прежде всего на регуляторные механизмы системы;
- включение дополнительной корригирующей обратной связи;
- использование подпороговых влияний на систему, когда небольшой градиент воздействий делает их «невидимыми» для регуляторных патологических влияний и постепенно переводит систему организма на нормальный стационарный (гомеостатический) уровень;
- применение воздействий, изменяющих общий фон влияний, — общекорригирующая терапия, необходимая в связи с развитием глобальных нарушений в метаболизме органов и тканей при патологических состояниях, когда изменяется сам тип реакций на нормальные агенты и лекарственные препараты и изменяется общая картина болезни.

Механизмы действия факторов малой интенсивности не изучены, поэтому у многих исследователей и практикующих врачей достоверность полученных результатов вызывает сомнения. Изучение факторов малой интенсивности не лишено определенной «пены», к тому же всегда есть карьеристы, желающие «подняться на гребне волны». Кроме того, использование факторов малой интенсивности требует индивидуального подхода к больному, индивидуального подбора доз.

Именно поэтому многие практикующие врачи придерживаются традиционных методов лечения, использующих воздействия большой силы. Индивидуальную дозировку при этом подбирать не нужно, не нужно индивидуально работать с каждым больным. На одной чаше весов оказываются врачебные традиции, инертность мышления, боязнь нового и привычный результат лечения. На другой чаше — изменение стиля врачебного мышления, обеспечение индивидуального подхода при отсутствии видимых благоприятных результатов из-за трудностей индивидуального подбора доз. Однако при этом отсутствуют побочные эффекты от проводимой терапии, мобилизуются защитные системы организма, что предотвращает возможности рецидивов заболевания, то есть полностью выполняется заповедь Гиппократов «Не навреди!».

Разумеется, мы не ратуем за полный переход от методов традиционной медицины к использованию факторов малой интенсивности. Существует терапия неотложных состояний, где в настоящее время приоритет остается за сильными методами воздействия. Однако при хронических заболеваниях, при которых традиционные методы малоэффективны или неэффективны, встает вопрос об использовании факторов малой интенсивности.

В этой главе предложено формально-кинетическое описание, пожалуй, самому интересному феномену — действию БАВ в малых дозах. Исторически именно этот метод воздействия был предложен первым (Ганеман С., 1790) и назван **гомеопатией**. Конец XIX — начало XX в. ознаменовалось бурным развитием альтернативного метода лечения (аллопатии), повлекшего за собой появление резистентных микроорганизмов, хронических воспалительных заболеваний и т.д. Однако в связи с неэффективностью аллопатических методов лечения многих заболеваний в конце XX в. снова стал наблюдаться возрастающий интерес к гомеопатии.

Мы не ставили перед собой задачи объяснить весь комплекс феноменов, возникающих при использовании малых доз БАВ; некоторые проблемы были только намечены. Все выкладки проиллюстрированы конкретными примерами. Действие большинства БАД объясняется феноменом малых доз. В главе 2 мы уже упоминали, что диапазон рекомендуемого суточного потребления витаминных и минеральных веществ относится к малым дозам.

Как известно, организм состоит из клеток, «компаратментно» ограниченных друг от друга. Компаратментная организация прослеживается на субклеточном и надклеточном уровне, при рассмотрении структуры тканей, органов и систем. Для согласованного функционирования отдельных компартментов в качестве единого целого необходимы системы интеграции и синхронизации. Большая роль в интеграции частей организма на различных уровнях — от субклеточного до организменного — принадлежит химическим соединениям. Изучение «языка» химической сигнализации важно для понимания закономерностей нормального функционирования организма и для анализа механизмов развития большого числа патологических состояний, а также и фармакологической коррекции.

С момента открытия в конце XIX — начале XX в. рецепторов медико-биологическая наука развивалась по пути изучения эффектов достаточно сильных химических воздействий на организм, органы, ткани и клетки. Этому способствовали по меньшей мере три обстоятельства.

1. Классические рецепторные теории (Кларка, Стэферсона, Геро, Пейтона, Ариенса и др.) постулировали зависимость эффекта от дозы, то есть большая доза вызывает больший эффект, связь между этими величинами предполагается прямой в широком диапазоне доз. При этом развитию максимального эффекта соответствует некая (не всегда известная) функция числа занятых рецепторов. Из классических представлений о рецепции следует, что дозы, меньшие определенных, вызывать биологического эффекта не могут.
2. Для антибиотиков в большом числе экспериментов *in vivo* и *in vitro* была установлена зависимость эффекта от дозы, при этом низкие дозы антибиотиков эффектов не вызывали.
3. Наблюдаемые при достаточно высоких концентрациях действующих веществ эффекты хорошо воспроизводятся.

Эти и другие причины привлекли внимание большинства исследователей к эффектам достаточно больших доз и концентраций БАВ. Наблюдаемые в экспериментах эффекты хорошо объяснялись в рамках классических рецепторных теорий (или их аналогов: Михалиса–Ментен — для ферментов, Моно — для клеточного роста и т.д.) или же за счет незначительного уточнения этих теорий, например, путем введения поправок на диффузию, инактивацию БАВ и т.д.

С развитием химии и фармакологии в XX столетии, при наблюдении достоверных эффектов больших доз, гомеопатия отошла как бы на второй план. Отсутствие строгой научной доказательности, эмпиричность методов подбора дозировок заставила некоторых ученых сомневаться в достоверности эффектов гомеопатических веществ. Однако в 1960 г. Townsend и Luckey достоверно установили эффекты 100 гомеопатических препаратов. Bellavite et al. (1997) подтвердили наблюдавшиеся эффекты и эффекты еще нескольких гомеопатических препаратов. Полученные результаты объяснялись в рамках китайской философии о пяти элементах. В монографии Подколзина, Донцова (1995) приводятся сведения о 28 гомеопатических препаратах, входящих в так называемый стандартный международный комплект. Эффективность этих препаратов в настоящее время доказана; их применение в клинической практике впервые было регламентировано приказами Министерства здравоохранения СССР от 03.03.1961 № 88, от 19.12.1962 № 606 и Министерства здравоохранения РФ от 01.06.1991 № 115.

Отечественные исследователи в 1983 г. установили, что высокие концентрации антиоксидантов (10^{-3} М) токсичны для нейронов виноградной улитки и не оказывают достоверного влияния на их активность, тогда как возрастание эффекта наблюдается при снижении

концентрации вплоть до 10^{-15} М, где он достигал максимума. В настоящее время в базе данных MedLine содержится более 10 000 ссылок на эффекты малых доз БАВ. Особенно парадоксальными оказались эффекты феромонов (половые гормоны насекомых). Gilles et al. (1984) показали эффективность концентраций, не превышающих 10^{-17} М. В настоящее время показано, что в случае феромонов эффект может быть вызван единичными молекулами. Аналогичная сверхчувствительность к феромонам обнаружена и у млекопитающих.

В конце 1990-х гг. детальные исследования эффектов антибиотиков показали, что и для них влияние малых доз может быть существенно. Два близкородственных антибиотика, принадлежащих к группе макролидов, кларитромицин и азитромицин, существенно различаются временем полувыведения (рис. 4.1). Для первого препарата оно составляет примерно 5 ч, для второго — 70–80. Именно поэтому после приема азитромицин в течение длительного времени циркулирует в крови в низких концентрациях, которые не оказывают действия на кинетику роста популяции микроорганизмов (так как эти концентрации меньше минимальной ингибирующей — МИК), но приводят к появлению резистентных штаммов (так как эти концентрации больше максимальной активирующей — МАК, стимулирующей появление плазмид с генами азитромицин-резистентности).

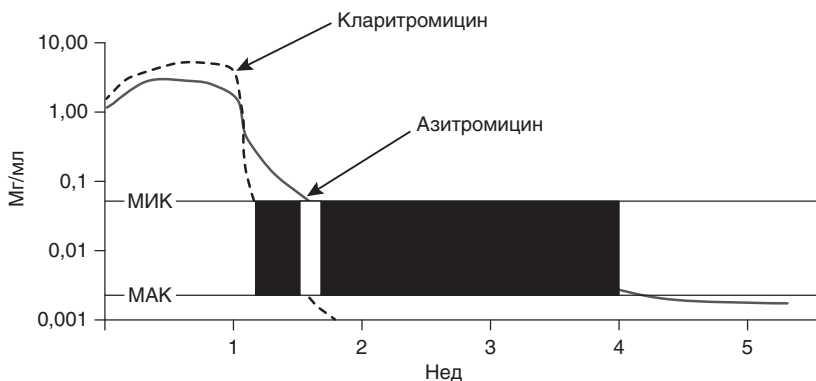


Рис. 4.1. Фармакокинетика азитромицина и кларитромицина после недельной терапии 10 мг/кг *per os* (Low, 1999). МИК — минимальная ингибирующая концентрация, МАК — минимальная активная концентрация. Если концентрация антибиотика больше МАК, но меньше МИК, то возможно развитие резистентности к препарату (закрашенная область). Закрашенная область для азитромицина существенно больше, чем для кларитромицина

При повторном применении азитромицина резистентность к препарату превышает 50%. Малые концентрации антибиотиков оказываются существенными для популяции микроорганизмов (так как приводят к появлению у них мутаций, результирующих в развитии резистентности) и для макроорганизма. При этом малые концентрации антибиотиков вызывают существенно другие эффекты, чем большие.

В отличие от больших доз, эффекты малых доз БАВ практически всегда варьируют. Эффекты малых доз оказываются как бы невозпроизводимыми. Это дает основание для сомнений в существовании подобных эффектов.

Другим парадоксом являются бимодальные дозовые зависимости. Они описаны для большого числа БАВ, представителей различных классов химических соединений, проявляются в том, что эффект влияния БАВ обнаруживается при малых концентрациях, при средних концентрациях такого влияния нет, при больших концентрациях он снова появляется. Отсутствие ответа на средние концентрации послужило базисом для формирования классических рецепторных теорий, постулирующих эффекты больших доз и отсутствие реакции на меньшие.

До сих пор нет теории, объясняющей парадоксы их действия. В настоящей главе мы постарались подойти к этой проблеме с формально-кинетической точки зрения. Полученные результаты аппроксимированы для объяснения эффектов малых доз в механизмах действия некоторых БАВ. Для объяснения эффектов малых доз нам пришлось привлечь элементы теории марковских процессов.

4.1. НАЧАЛЬНЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МАЛЫХ ДОЗАХ

Проблема определения малой дозы

В основе биомедицинской науки конца XIX и всего XX в. лежало изучение механизмов действия больших доз, а использование малых доз, предложенных в XVIII в., вызывало минимальный интерес, и лишь в течение последних 10–20 лет наблюдается возврат к их изучению. Малые дозы определяются как те, эффекты которых необъяснимы в рамках классических теорий и представлений и требуют разработки новых методологий (Бурлакова Е.Б., 1990). Однако такое определение не является конструктивным, так как:

- логическое определение понятия (дефиниция) с использованием частицы «не» не дает характеристики объекта, не описывает его индивидуальность, а лишь выделяет объект среди некоторой совокупности;

- после разработки теорий, объясняющих эффекты малых доз, данное определение придется пересматривать;
- для того чтобы воспользоваться подобной дефиницией, необходимо четко выделить классические теории и дать определение большим дозам. Последнее возможно лишь как «дозы, не являющиеся малыми», то есть образуется замкнутый круг понятий. Выделение классических теорий автоматически будет означать, что все в той или иной степени противоречащее им — неверно, тем самым развитие науки будет остановлено.

М.Г. Сергеева (1996) считает, что под малыми дозами понимают концентрации бруфена более низкие (10^{-10} – 10^{-14} М), чем ранее изученные. Определение Сергеевой, так же как и Бурлаковой, неконструктивно: оно построено по принципу отрицания, поэтому не дает характеристики самого объекта. Данная дефиниция постоянно нуждается в пересмотре.

Более конструктивный подход предложили Л.А. Сазанов и С.В. Зайцев в 1992 г. Они рассматривали малые дозы относительно константы диссоциации рецепторов и отнесли к ним более низкие — менее 10^{-18} – 10^{-14} М. Авторы допустили смешение таких понятий, как «доза» и «концентрация». Доза — количество вещества, назначаемого на один прием, и измеряется она в граммах.

В экспериментах *in vitro* речь о дозе может идти только как о некоем эквиваленте использованной концентрации, то есть в случае сопоставления данных *in vitro* и *in vivo*. В этом случае под дозой можно понимать количество вещества, назначенное человеку или животному, приводящее через определенное время после приема к заданной концентрации в месте действия. Именно в этом смысле мы ниже будем использовать понятие «доза» как некий эквивалент «концентрации». Близкой является определение понятия Ф.С. Духовича и соавт. (1999). Они рассмотрели данные о количестве клеточных рецепторов и сделали вывод, что к малым следует относить концентрации ниже 10^{-11} М.

Какого-либо строгого определения малых доз нет. Можно также встретить термины «сверхмалые дозы», «ультранизкие дозы» и др. Кроме того, приведенные высказывания имеют один существенный недостаток: они не оговаривают нижнюю границу рассматриваемых эффектов. Е.Б. Бурлакова и соавт. (1990) цитируют работу с концентрациями порядка 10^{-30} М, В.П. Ямсков и соавт. (1999) используют концентрацию 10^{-35} М, не задумываясь о том, что в приведенных условиях вероятность нахождения хотя бы одной молекулы вещества в пробирке (0,1–10,0 мл) фактически равна нулю. Иногда используют

такие понятия, как «активированная вода», «память молекул», которые лишены сколько-нибудь ясного физического смысла. Объяснение им следует искать не в наличии вещества (которого просто нет), а в других факторах. При обсуждении механизмов действия малых концентраций мы всегда будем оговаривать нижнюю границу, предполагая наличие хотя бы одной молекулы БАВ в пробирке¹.

Если специально определять «малые дозы», то к такому понятию следует подойти с функциональной точки зрения. Правильней понимать под «малыми дозами» дозы, обеспечивающие концентрацию БАВ в месте действия на несколько порядков ниже константы диссоциации с эффектором². Для рецепторов константа диссоциации обычно равна 10^{-9} – 10^{-12} М, поэтому для рецепторов малыми являются концентрации ниже 10^{-11} – 10^{-14} М. Для ферментов типичная константа диссоциации — 10^{-5} – 10^{-7} М, следовательно, малыми будут концентрации ниже 10^{-7} – 10^{-9} М. Если концентрация БАВ на несколько порядков ниже, чем равновесная константа диссоциации, то будет наблюдаться связывание единичных молекул БАВ с их эффектором. Это приведет к большой вариабельности наблюдаемых результатов³, и невозможности применения закона действующих масс для описания такого взаимодействия в силу вероятностного характера ассоциации. Для рецепторного связывания такая вариабельность может наблюдаться при концентрации порядка 10^{-14} М и ниже. Большой разброс между результатами параллельных измерений при столь низких концентрациях не вызывает удивления, поэтому большинство авторов относят к малым концентрации ниже 10^{-12} М.

В главе 2 приводятся данные по суточной потребности в витаминах и минеральных веществах в молях. При биодоступности порядка 50% и объеме крови 5 л формально-кинетическая ежедневная концентрация составляет менее 10^{-3} М для минеральных веществ и 10^{-4} — для витаминов. Кажущаяся формально-кинетическая концентрация витамина В₁₂ составляет порядка 10^{-10} М (реальная незначительно отличается из-за того, что время полужизни витамина составляет несколько дней; она равна 10^{-10} М). Этот витамин является кофактором для флавиновых ферментов, которые обнаружены во всех тканях, при этом

¹ Необходимо оговориться, что при концентрациях ниже 10–20 М вероятность нахождения хотя бы одной молекулы ЛВ в 1 мл жидкости близка к нулю, поэтому мы их рассматривать не будем.

² Подробнее вариабельность обсуждается далее.

³ Подробнее вариабельность обсуждается далее.

комплексообразование идет с константой порядка 10^{-6} – 10^{-5} М. Витамин B_{12} действует в малых дозах.

Не только суточная доза витамина или минерального вещества определяет то, что действует он в малой дозе или нет, но и характер его распределения в организме. Суточная потребность в селене ниже, чем в марганце, меди и молибдене. Однако селен имеет только одну биологическую мишень в организме: фермент глутатионпероксидазу, поэтому его эффекты не относятся к области малых доз. Аналогичный вывод может быть сделан и для йода, входящего в состав гормонов ЩЖ. В отношении витаминов группы В (кроме B_{12}) вопрос о том, находятся ли их эффекты в области малых доз или нет, остается открытым. В норме их эффекты описываются обычными кинетическими закономерностями, но при гиповитаминозах они перестают им подчиняться. Показана вариабельность эффектов дефицита витамина B_1 в отношении развития одного из синдромов гиповитаминоза B_1 , болезни бери-бери: синдром развивается или не развивается вне зависимости от степени выраженности и длительности течения гиповитаминоза.

Предлагаемый подход к определению малых доз БАВ предполагает наличие информации о константе диссоциации. Это несколько затрудняет использование нашего определения, но не исключает его. В тех случаях, когда информация о константе диссоциации отсутствует, возможно использование других методов. Для большинства БАВ константы диссоциации известны.

Определение малых доз зависит от смысла, вкладываемого в это понятие. С нашей точки зрения, основной характеристикой действия БАВ в малых дозах является вероятностный характер взаимодействия с эффектором (клеточным рецептором, ферментом, ионным каналом и т.д.). Наблюдается вариабельность получаемых результатов, то есть в одних и тех же условиях можно получить разный эффект. Следовательно, вариабельность эффекта также можно считать критерием действия БАВ в малых дозах. Формально-кинетически к малым могут быть отнесены только те дозы БАВ, для которых коэффициент вариации статистически достоверно отличен от 0. Последнее определение предполагает, что вариабельность результатов может наблюдаться, если концентрация БАВ на несколько порядков ниже концентрации клеточных эффекторов или же если она одновременно ниже константы диссоциации и концентрации эффекторов. Для формального определения вариабельности результатов исследования может быть использован коэффициент вариации. При рассмотрении механизмов действия различных БАВ мы будем использовать как критерий сравнения с констан-

той диссоциации, так и вариабельность получаемых результатов для того, чтобы отнести эффекты БАВ к диапазону малых доз.

Современные представления о молекулярных механизмах проведения и усиления биологического сигнала

Многие БАВ не влияют на функцию клеток самостоятельно, а взаимодействуют с рецепторами, которые осуществляют «перевод» внеклеточного сигнала на «язык» клетки. Рецепторы — белковые молекулы, расположенные на цитоплазматической мембране, участвующие в сопряжении внеклеточных и внутриклеточных процессов, в молекулярных механизмах проведения и усиления внеклеточного сигнала. Молекулярные основы рецепции достаточно хорошо изучены.

1. Число внеклеточных сигналов разнообразно. Открыты десятки эндогенных лигандов¹ опиоидных рецепторов, около сотни лигандов получены синтетическим путем; существенно, что ни один из них не может свободно проникнуть в клетку, только ряд лигандов подвергается активному транспорту. Число внутриклеточных посредников (вторичных мессенджеров), участвующих в трансляции рецепторного сигнала, ограничено и вне клеток не встречается. Основные из них — Са, цАМФ, цГМФ², инозитолтрифосфат, диацилглицерол. Системы находятся в агонистических/антагонистических отношениях. Накопление цАМФ затрудняет поступление ионов кальция в клетку, а оксид азота потенцирует накопление цГМФ. При бесконечном разнообразии внеклеточных сигналов число клеточных ответов ограничено.
2. По сопряжению со вторичными мессенджерами существует только три типа рецепторов: рецептор-ионный канал, рецептор с ферментативной активностью, G-белок-сопряженный рецептор (G-белок — гуанилатсвязывающий белок).
3. После взаимодействия лиганда с рецептором, как правило, возникает целый каскад химических реакций, проявляющийся в клеточном ответе.

Этот механизм обеспечивает проведение и усиление внутриклеточного сигнала.

Функционирование рецепторного аппарата изменяется в зависимости от состояния клетки. Вязкость мембран, подвижность липополисахаридов гликокаликса, активность процессов ПОЛ, ионная сила

¹ Лиганд — молекула, комплементарно связывающаяся с рецептором.

² Система цГМФ также сопряжена с системой оксида азота, который является универсальным вне- и внутриклеточным мессенджером.

раствора, связывание рецепторов со свободными молекулами ГТФ (для опиоидных рецепторов), содержание которых определяется интенсивностью метаболизма в клетке, — основные факторы, влияющие на рецепторное связывание и клеточный ответ. Клеточный ответ может зависеть и от сопряжения рецепторов с различными внутриклеточными мессенджерами, микроокружения рецепторов (ионная сила раствора, вязкость биомембран и т.д.), исходного состояния клетки.

Вероятность и малые дозы

Если малые дозы БАВ вызывают достоверно подтверждаемый ответ исследуемого объекта, то они являются действующими. Выделение малых доз имеет смысл только по отношению к эффектам БАВ: к малым относятся дозы, приводящие к таким концентрациям, что наблюдается взаимодействие единичных молекул БАВ с их эффекторами.

При действии малых доз БАВ, влияющих на выброс медиатора, их эффект может быть существенным образом сглажен. Представим, что в ответ на малое воздействие в синаптическую щель выделилось небольшое количество медиатора. Сразу начался процесс диффузии медиатора к постсинаптической мембране. Однако синаптическая щель и постсинаптическая мембрана содержат ферменты, расщепляющие медиатор, а пресинаптическая мембрана — системы его обратного захвата. Вследствие ферментативной деградации и обратного захвата ни одна молекула медиатора не достигнет рецепторов на постсинаптической мембране и эффекторный сигнал не будет передан. У разных индивидуумов состояние ферментативных систем значительно варьирует, определяясь генетическими особенностями белков-ферментов, наличием ингибиторов и т.д. У индивидуумов с «хорошо работающими» ферментативными системами вероятность получить ответ на воздействие малыми дозами БАВ ниже, чем у индивидуумов с «плохо работающими» системами, то есть диффузия (отсутствие мгновенного переноса молекул БАВ от места выработки к месту действия) — дополнительный фактор, влияющий на вариабельность результатов.

4.2. КИНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В МАЛЫХ ДОЗАХ

Для многих БАВ равновесная константа диссоциации неизвестна или известна с точностью до порядка.

Для многих минеральных веществ эффекты проявляются в области малых доз (медь, молибден, марганец и хром). Такое рассмотрение

позволяет нам отнести биологические эффекты цинка по влиянию на функции иммунной системы к диапазону малых доз, при том что ранее мы не могли отнести эффекты цинка к данному диапазону доз.

Наличие вариабельности при действии БАВ в малых дозах проявляется *in vitro* и *in vivo*. Это создает трудности для практического использования малых доз в терапевтических целях: одна и та же доза может оказаться эффективной для одного больного, недостаточной — для другого и токсической (избыточной) — для третьего. У одного и того же больного в разных условиях может потребоваться различная дозировка БАВ с тем, чтобы получить желаемый (адекватный) ответ на воздействие. Именно поэтому при использовании БАВ в малых дозах основная проблема заключается в подборе правильной дозировки, эта проблема более острая, чем при применении «обычных» дозировок. В каждом случае подбор доз является своеобразным искусством: нельзя дать никаких общих рекомендаций, кроме одной: начинать терапию всегда следует с самых малых доз. При их неэффективности постепенно дозу можно увеличивать.

Основными биохимическими реакциями, регулирующими функции клеточных систем, являются ассоциация лиганда с рецептором и фермента с субстратом. При установлении равновесия в них наблюдается наибольшая биохимическая вариабельность индивидуумов, которая может служить молекулярным базисом эволюции. Если бы биохимические системы не обеспечили индивидуальной вариабельности, то в ответ на внешние воздействия популяция не имела бы резерва для адаптации и могла погибнуть. Это имеет существенное значение для синаптической пластичности — основного механизма кратковременной и долговременной памяти.

Механизмы синаптической пластичности и сигнальной трансдукции

Нобелевская премия по физиологии и медицине (2000) была присуждена А. Карлссону, П. Грингарду и Э. Кенделу «за открытия, относящиеся к сигнальной трансдукции». Действие БАВ в малых дозах имеет прямое отношение к сигнальной трансдукции, механизмам синаптической пластичности, кратковременной и долговременной памяти. Дендрит нервной клетки устроен достаточно сложно: большинство синаптических окончаний расположены на дендритных шипиках — особых выростах цитоплазматической мембраны. R. Cajal в 1891 г. предположил, что дендритные шипики имеют значение для межклеточной сигнализации.

Дендритный шипик имеет типовое строение: на синаптической мембране наблюдаются «выпячивания», в которых отмечается особен-

но интенсивное накопление синаптических пузырьков, содержащих медиатор. Между синаптической и постсинаптической мембранами обнаруживается синаптическая щель. Каждый дендритный шипик является относительно автономной системой, то есть наблюдается независимая передача нервного импульса на каждый шипик. Шипик содержит небольшое число рецепторов. При таком числе лиганд-рецепторных комплексов обязательно будут наблюдаться флюктуации числа молекул лиганда, связанных с рецептором. Эти флюктуации будут тем более выражены, чем меньше концентрация рецепторов, и наоборот. Эффекты, возникающие на дендритном шипике, относятся к диапазону малых доз: число эффекторных молекул (рецепторов) для медиатора очень мало.

Флюктуации числа лиганд-рецепторных комплексов неизбежно приведут к флюктуациям величины (интенсивности) клеточного ответа, благодаря этому на одни и те же воздействия может быть получен разный (вариабельный) ответ. Это лежит в основе механизмов синаптической пластичности — возможности на уровне субклеточных структур реализовать разнообразие реакций. На вариабельность этих реакций достаточно легко можно повлиять. Концентрация рецепторов и их аффинность не являются постоянными. Со временем *in vivo* и *in vitro* могут происходить процессы интернализации, десинтетизации рецепторов, синтеза рецепторов *de novo* и включения вновь синтезированных рецепторов в цитоплазматическую мембрану клетки. Аффинность рецепторов может изменяться за счет процессов ингибирования и реингибирования.

При увеличении числа рецепторов и/или их аффинности наблюдается уменьшение амплитуды флюктуаций, образование более устойчивых (стабильных) синаптических связей, или развитие «памяти» на уровне клеточного контакта. Уменьшение концентрации рецепторов и/или их аффинности приведет к увеличению амплитуды флюктуаций, синаптическая связь станет менее устойчивой, будет «забывание» на уровне межклеточного контакта. Изменение аффинности рецепторов лежит в основе кратковременных механизмов изменения свойств рецепторов, а изменение концентрации — в основе долговременных механизмов. Для развития кратковременной памяти более вероятно использование процесса реингибирования рецепторов, а для развития долговременной памяти — синтеза рецепторов *de novo*.

В случае глутаматных GABA-рецепторов гиппокампа в результате лиганд-рецепторного взаимодействия активируются Ca^{++} -каналы, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации кальция и

активации Ca^{++} -зависимых протеинкиназ и фосфорилз, которые фосфорилируют ГАВА-рецепторы, повышая их аффинность, что лежит в основе механизма длительного потенцирования и кратковременной памяти. Длительное потенцирование лежит в основе механизмов долговременной памяти. При обучении в начале наблюдается изменение функционирования дендритных шипиков гиппокампа по типу длительного потенцирования, а при формировании устойчивых навыков — их перестройка: инволюция одних шипиков, появление «коллатералей» и увеличение площади других шипиков (числа рецепторов). При обучении крыс наблюдается увеличение экспрессии δ -опиоидных рецепторов в дендритных клетках.

При болезни Альцгеймера уменьшается число шипиков в синаптических контактах. Причину X-синдрома задержки умственного развития связывают с элиминацией части дендритных шипиков. Прогрессирование эпилепсии вызвано уменьшением числа дендритных шипиков. Накопление метаболитов в головном мозге при действии внешних раздражителей снижает способность к обучению. А назначение детоксикационной терапии улучшает память при синдроме хронической усталости.

4.3. ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КЛЕТЧНОГО ОТВЕТА С УЧЕТОМ МАЛЫХ ДОЗ

Классификация зависимостей «доза—эффект» и механизмы их формирования

Феномен действия БАВ в малых дозах внесет определенную коррекцию в представления о возможном характере зависимости «доза—эффект». Мы выделили следующие виды зависимостей «доза—эффект».

1. *Мономодальные*, характеризующиеся наличием одного максимума:
 - монофазные, для которых наблюдаются стимуляция эффекта малыми дозами БАВ и выход клеточного ответа на плато при действии больших доз;
 - бифазные: малые дозы стимулируют, а большие — угнетают клеточный ответ.
2. *Бимодальные*, для которых характерно наличие двух максимумов на зависимости «доза—эффект»:
 - трехфазные: стимуляция ответа малыми дозами, угнетение — средними, стимуляция и выход на плато при действии больших доз БАВ;

- четырехфазные, представляющие собой «суперпозицию» двух бифазных зависимостей «доза–эффект»: при увеличении дозы вначале наблюдается стимуляция клеточного ответа, потом — угнетение, затем — опять стимуляция и наконец — второе угнетение. Для четырехфазных зависимостей «доза–эффект» характерно наличие «мертвой зоны» — диапазона концентраций БАВ между двумя максимумами, для которого не наблюдается никакого биологического ответа.

3. Полимодальные, имеющие более двух максимумов.

Рассмотрим механизмы каждого типа зависимости «доза–эффект».

Механизм формирования монофазных зависимостей «доза–эффект».

Монофазные зависимости «доза–эффект» являются простейшими дозовыми зависимостями. Они были открыты первыми. Многие биологи и медики только монофазные дозовые зависимости воспринимают как нечто само собой разумеющееся, сложные дозовые зависимости столь же естественны, как и простые, одно и то же вещество в разных условиях может приводить к формированию различных зависимостей «доза–эффект».

Для мономодальных зависимостей «доза–эффект» исторически было предложено большое количество теорий, объясняющих механизм их формирования, основной предпосылкой этих теорий было формирование клеточного ответа в результате связывания БАВ с клеточным рецептором. При этом БАВ выступало в роли лиганда, стимулирующего (угнетающего) реакцию:



где L — лиганд, R — рецептор, LR — лиганд-рецепторный комплекс.

Однако для ряда рецепторов механизм формирования монофазной дозовой зависимости может быть более сложным: для инсулиновых рецепторов нормальных тканей (Албертс и др., 1996) характерно развитие клеточного ответа только после того, как две молекулы лиганда связались с рецептором:



БАВ могут выступать и в роли регуляторов активности ферментов. Стимуляция активности наблюдается при действии минеральных веществ и витаминов, являющихся кофакторами ферментов; ингиби-

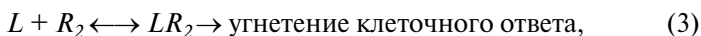
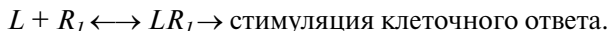
рование активности ферментов характерно для нестероидных противовоспалительных средств, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и т.д.

Монофазные зависимости «доза—эффект» чрезвычайно удобны, когда константу диссоциации БАВ не удается определить какими-либо другими методами. Такое определение необходимо для отнесения эффектов того или иного БАВ к диапазону малых или больших доз. Эта проблема чрезвычайно актуальна для цитокина — интерферона. В организме человека и животных может образовываться как «нормальный», так и «недосинтезированный» интерферон. Определение числа молей интерферона не дает никакой информации о его биологической активности, то есть не позволяет оценить состояние иммунной системы. Его содержание в биологических жидкостях измеряют в международных единицах (МЕ), которые характеризуют определенную биологическую активность (для каждого типа интерферона она своя). Даже для интерферона удается оценить эффективную константу диссоциации, если зависимость «доза—эффект» носит мономодальный характер.

Даже у здоровых доноров интерферон- γ может оказывать влияние на активность индоламин-2,3-диоксигеназы в диапазоне малых доз, а его влияние на процессы биосинтеза оксида азота будет принадлежать к диапазону больших доз. Влияние интерферона- γ на метаболизм триптофана будет вариабельным, тогда как на образование оксида азота — стабильным. Если под действием интерферона- γ не наблюдается стимуляции индоламин-2,3-диоксигеназы, то из триптофана образуется серотонин, который угнетает биосинтез интерферона- γ Т-хелперами первого типа, образуя патологический круг. Из-за вариабельности эффектов влияния интерферона- γ на активность индоламин-2,3-диоксигеназы у здоровых доноров спонтанно может развиваться иммуносупрессия, связанная с уменьшением активности этого фермента и увеличением концентрации серотонина.

Механизм формирования бифазных зависимостей «доза—эффект»

В простейшем случае бифазные зависимости «доза—эффект» могут наблюдаться как «суперпозиция» двух монофазных зависимостей, например:



где R_1 и R_2 — рецепторы первого и второго типа (стимулирующие и угнетающие).