

УДК 612.014.4+612.067

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АДАПТАЦИИ И МЕХАНИЗМОВ ЕЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ

Лопатина А.Б.

ГОУ ВПО Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь,
e-mail: panachev@pstu.ru

В данном научном обзоре рассматриваются теоретические основы адаптации и механизмы ее обеспечения. Большая роль отведена в описании актуальности проблемы и значимости понимания адаптации для лечения и профилактики различных заболеваний. Показан тупиковый путь применения концепций доказательной медицины с позиций теории адаптационных реакций. Описаны стадии адаптационных процессов, особая роль уделяется удовлетворительной адаптации и неспецифическим механизмам защиты, благодаря которым и реализуется адекватный адаптационный ответ. Рассматривается концепция организма, как единого целого. Большая часть данного научного обзора посвящена описанию морфологического субстрата реализации адаптационного ответа, в частности процессам репарации ДНК. Подробно освещены механизмы репарации ДНК такие как, фотореактивация, мисматч-репарация, эксцизионная репарация нуклеотидов, рекомбинационная репарация, воссоединение негомологичных концов. Все эти молекулярные механизмы самовосстановления и саморегуляции ДНК являются материальной компонентой функциональных проявлений отдельных адаптационных реакций и адаптации в целом на уровне всего организма, будь то одноклеточная структура или организм человека в целом.

Ключевые слова: адаптация, неспецифические механизмы защиты, ДНК, восстановление

THEORETICAL BASES OF ADAPTATION AND MECHANISMS OF ITS NATURE

Lopatina A.B.

Perm National Research Polytechnic University, Perm, e-mail: panachev@pstu.ru

This review examines the scientific adaptation of the theoretical foundations and mechanisms of its maintenance. A large role is given in the description of the relevance of the problem and understand the importance of adaptation for the treatment and prevention of various diseases. It showed a deadlock way applying the concepts of evidence-based medicine to the theory adaptation reactions. Described stage adaptation processes, the special role given satisfactory adaptation and non-specific defense mechanisms by which adequate and implemented adaptive response. The concept of the body as a whole. Most of the scientific review describes morphological substrate implementing adaptive response, in particular the process of DNA repair. Details covered DNA repair mechanisms such as photoreactivation, mismatch repair, nucleotide excision repair, recombination repair, non-homologous end reunion. All these molecular mechanisms of self-healing and self-repair of DNA is a material component of the functional manifestations of the individual adaptive responses and adaptation in general, at the level of the whole organism, whether unicellular or structure of the human body as a whole.

Keywords: adaptation, nonspecific defense mechanisms, DNA, repair

В настоящее время, все больше и больше людей болеют, несмотря на все успехи медицины и диагностики, на все более высококачественные препараты и медикаменты и на их доступность. Доказательная медицина все больше и глубже заблуждается в своем механистическом подходе к человеку, как к машине, а не к живому организму, в котором все органы и системы являются неделимым целым и не могут как существовать отдельно друг от друга, так и болеть, а тем более выздоравливать порознь [2].

На смену простым инфекционным болезням, которыми страдало средневековье, да и то в Европе, а не на Руси, приходят болезни неинфекционные, вылечить которые, при применяемых подходах не представляется возможным, если вдруг кто-нибудь из специалистов, исповедующих принципы доказательной медицины и преследует цель вылечить пациента, а не лечить его долго и безрезультатно. Перевести заболевание из

острого в хроническое, а затем продолжить его подавлять на этой стадии с помощью широкого ряда лекарственных препаратов, пожалуй, единственная цель медицины доказательной, которая служит, прежде всего не больному, как завещали корифеи и истые служители культа классической медицины, а производителям фармакологической продукции, чьи интересы очевидны и неоспоримы при лоббировании такого подхода.

Развитие главной открытой проблемы современной медицины – профилактики и лечения неинфекционных болезней, таких как ишемическая болезнь сердца, гипертония, психические и онкологические заболевания, – привело к появлению множества лекарственных препаратов, которые далеко не всегда эффективны. При не критическом отношении к этой ситуации может возникнуть реальная угроза формирования *homo pharmacologicus*. Естественной альтернативой такому развитию событий является использование с целью

профилактики рационально дозированной адаптации к определенным факторам окружающей среды или таких химических веществ, которые в организме являются своеобразными «медиаторами» адаптации [8].

Клиническое мышление, так воспеваемое и восхваляемое среди студентов и докторов старого поколения в настоящее время не в цене и не в почете, ему не учат в медицинских ВУЗах, его не применяют в поликлиниках и стационарах, его полностью и бесповоротно заменяют медико-экономические стандарты, его презируют представители страховых компаний, проверяющие, нещадно штрафующие медицинские учреждения и докторов. Самому врачу совершенно неинтересна судьба консультированного им самим пациента. Врач не заинтересован ни в его выздоровлении, ни в хорошем качестве жизни этого человека, ни в дальнейшем его существовании, а только в том, чтобы данный человек благополучно перешел в ведение или другого лечебного учреждения, либо под ответственность другого врача. Пациенты это чувствуют, а пожаловаться на систему могут только друг другу, ибо в настоящее время этим медицинским мироустройством, как колпаком, накрыты все участники процесса. Выход из данного положения один – наиболее заинтересованным людям, сохранившим еще возможность жить и рассуждать осознанно, самостоятельно изучать, настолько, насколько могут, безусловно под руководством опытного врача, физиологические основы и болезней и, самое главное, основы выздоровления.

Универсальным механизмом как возникновения заболевания, так и выздоровления после него, являются адаптационно-приспособительные реакции, которые, в первом случае претерпевают ту или иную перегрузку и становятся не способны удерживать все параметры гомеостаза на оптимальном для данного организма, уровне, что и ведет к единственному, в данном случае, логическому исходу – срыву адаптации и развитию заболевания. Во втором случае, случае выздоровления после заболевания, происходит тренировка адаптационных резервов, изыскание организмом дополнительных или скрытых ресурсов, подключение которых к общему гормонально-гуморальному ответу, приводит к выздоровлению, через реализацию и в некоторой степени напряжению неспецифических механизмов защиты. Освещение теоретических основ адаптационных и неспецифических механизмов гуморальных и гормональных реакций является задачей данной работы. Понятие «адаптация» и «адаптационные реакции» с трудом понимаются врачами и специалистами

в области медицины, поскольку основными ценностями доказательной медицины являются, прежде всего, не пациент, его состояние и его качество жизни, а нозология, диагноз, лечение и материальные выгоды от назначения тех или иных медикаментов. Понятие «адаптация» из словаря физиологического переключивается и почти уже плотно укоренилось в словаре психологическом, да еще, пожалуй, в педагогическом, в разделе «спортивной тренировки». Почти полностью забыт физиологический смысл явления «адаптации», которая является основным процессом всей жизнедеятельности в целом.

Целью данного обзора является представить теоретические основы адаптации и механизмов ее обеспечения, а также представить концепцию возникновения болезни в следствие срыва адаптации, а, следовательно, для восстановления состояния здоровья, механизмы влияния на адаптационные процессы, с целью полного их восстановления, что приводит к полному выздоровлению, без хронизации процесса и без возникновения и развития осложнений.

Представление о совокупной и взаимозависимой работе всех структур организма дает понимание об адаптационных процессах и реакциях. На сегодняшний день выделено четыре основных уровня адаптации: удовлетворительная адаптация; напряжение адаптационных процессов; неудовлетворительная адаптация и срыв адаптации. Поддержание приспособительных реакций на удовлетворительном уровне в организме человека и есть приоритетная задача медицины.

Удовлетворительная адаптация характеризуется оптимальным функциональным состоянием всех систем и органов (включая клеточные и субклеточные структуры). При таком режиме функционирования организм без усилий поддерживает гомеостаз. В последнее время по данным литературы термин «гомеостаз» всё чаще и чаще заменяется термином «гомеокинез», дабы подчеркнуть не статичность, а напротив, динамичность процессов, протекающих в организме. Именно динамика процессов и есть сама жизнь.

При удовлетворительном уровне адаптации, все структурные уровни неспецифических механизмов защиты (от субклеточного до организменного), нацелены на поддержание внутренней среды в оптимальном (энергетическом, пластическом, биохимическом и биофизическом) состоянии.

При действии любого раздражителя организм незамедлительно реагирует на него. При действии слабого по силе раздражителя в большей степени откликаются на воздействие локальные структуры. Это или

работающая мышца (например, спортивная тренировка), или участок кожи, на который произведено воздействие, (при локальном воздействии на кожу, например, заноза) или участок мозга (избирательное раздражение определенных структур, например, вдыхание аромата). При этом структуры, ответственные за адаптацию на более высоких уровнях, реагируют на воздействие слабого раздражителя незначительно. Если действие этого слабого раздражителя однократно и больше не повторяется, то формирование системного структурного следа не происходит. Адаптация не формируется. При повторном воздействии этого же раздражителя организм реагирует так же, как и в первый раз.

Для формирования долгосрочной устойчивой адаптации необходимо неоднократное воздействие однотипных раздражителей одинаковой силы. После таких воздействий, на которые реагируют структуры всех уровней, происходит развитие системного структурного следа. Наличие системного структурного следа обеспечивает адаптацию организма к воздействию этого фактора. Таким образом формируется спортивная тренированность, развивается эффект закаливания, образуется устойчивость к любым новым условиям существования (непривычная обстановка, высокогорье, морская качка и пр.). При формировании устойчивой адаптации к какому-то одному определенному фактору происходит развитие перекрестной адаптации. Так, например, при достижении спортивной тренированности, повышается устойчивость к простудным заболеваниям, инфекционным агентам, психо-эмоциональным перегрузкам и пр. Также известна и обратная перекрестная реакция при снижении адаптации. Например, при психо-эмоциональных перегрузках определяется уменьшение устойчивости к инфекционным факторам, простудным заболеваниям, травмам и др. факторам.

Все структуры и все компоненты неспецифических механизмов защиты активно включены в развитие адаптации и формированию системного структурного следа. Разберем включенность структур неспецифических механизмов защиты на примере простудного заболевания. При попадании инфекционного агента (вируса), вызывающего острое респираторное заболевание, через верхние дыхательные пути, клеточные стенки противостоят внедрению вируса во внутрь клетки. Мембраны клеток здорового организма в состоянии удовлетворительной адаптации устойчивы к проникновению. Чужеродных агентов, в том числе и вирусов. При снижении адаптационных резервов организма происходит обратное перекрестное уменьшение резистентности всех структур,

в том числе и клеточных мембран и вирус проникает внутрь клетки. Клетка пытается элиминировать чужеродный агент вовне, используя свой ресурс. Для выведения из клетки инфекционного агента повышается выработка секрета клетками слизистой оболочки дыхательных путей, увеличение размеров этих клеток, раздражение рецепторов, что и приводит к включению следующего уровня неспецифических механизмов защиты и вызывает защитную реакцию – чихание. На уровне всего организма подключаются общие реакции для скорейшей элиминации вируса, который размножается. Такими универсальными генерализованными реакциями являются лихорадка и воспаление. При их подключении происходит включение иммунного звена неспецифических механизмов защиты, что направлено на уничтожение чужеродных агентов и выведение продуктов их распада из организма. Чем выше качественный уровень адаптации организма, тем выше реактивность организма, тем активней проявляются общие реакции лихорадка и воспаление. Интенсивное функционирование неспецифических механизмов защиты, в частности лихорадки и воспаления, приводит к краткому, но активному проявлению всех симптомов повышенной температуры, уничтожению и полному выведению вирусов и продуктов их распада, и в итоге, к полному выздоровлению. При этом осуществляется переход всего организма на новый, более высокий функциональный уровень и формируется устойчивость к последующему внедрению чужеродных агентов, причем перекрестная устойчивость.

Как правило, в жизни, чихание, повышение температуры и воспаление трактуются большинством людей (как ни странно, но и большинством врачей) как негативное и нежелательное явление. Моментально применяется симптоматическое фармакологическое воздействие. Применение антипиретиков подавляет лихорадку и все ее saniрующие свойства. Сосудосуживающие препараты, закапываемые в нос, подавляют продукцию слизи в клетках слизистой оболочки полости носа. Это приводит к замедлению процессов выведения из клеток вирусов и продуктов их жизнедеятельности. Растягивается во времени этапность заболевания от продромы до восстановления. В случаях исходно сниженного уровня приспособительных реакций, восстановления до исходного уровня может и не произойти совсем в силу присоединившихся инфекций. Вместо яркой, но краткой клинической картины заболевания, разворачивается длительная стертая форма болезненного состояния. При дальнейшем применении

симптоматического медикаментозного воздействия происходит формирование долговременной адаптации и реализация системного структурного следа стертой формы заболевания. При повторном внедрении вируса вовнутрь клетки, подключение генерализованных защитных реакций происходит с меньшей интенсивностью. В совокупности такой медикаментозный симптоматический подход к коррекции болезненного состояния приводит к постепенному устойчивому снижению приспособительных реакций. Снижается также и общая реактивность организма. Учитывая, что любая адаптационная реакция перекрестно связана с множеством функциональных возможностей организма, то при медикаментозном симптоматическом воздействии происходит тотальное снижение функциональных возможностей системы неспецифических механизмов защиты и организма в целом. Проявления неспецифических механизмов защиты на всех структурных уровнях есть не что иное, как поддержание удовлетворительной адаптации в организме в целом, что и является истинной приоритетной задачей медицины [5].

Специалист подобен флюсу. Полнота его односторонняя. (Козьма Прутков). И пусть это всего лишь афоризм, но именно такое высказывание как нельзя лучше отражает ситуацию, сложившуюся в современной медицине. Узкая специализация, которую приобретают врачи для лечения болезней одной какой-то системы или для решения какой-то одной узкой задачи, напрочь отвергает саму суть клинического мышления и отношения к организму человека, как к единому целому. Попытка возрождения семейной медицины, обучение врачей общей практики и возложение на них ответственности за состояние здоровья человека не приносит планируемых замечательных результатов. Это происходит по причине утраты школы преподавания медицины, базирующейся на общих реакциях организма. В погоне за технологическими частностями, новыми медикаментами, инновациями, микромолекулами и нанообъектами, мало кто из практикующих врачей видит цельную картину всего происходящего с организмом человека-пациента.

Теория функциональных систем П.К. Анохина [1], теория стресса и дистресса Г. Селье [10], адаптационные реакции организма, изучаемые Ф.З. Меерсоном [8] и сподвижниками, как будто бы посчитались изученными целиком и полностью и ныне оставлены за ненадобностью. Такие неспецифические реакции как стресс, лихорадка, воспаление, боль прочно вошли в список ненужных и вредных для современного че-

ловека. Симптоматическое лечение и масса новых и новейших медикаментов подавляют эти неспецифические, несмотря на то, что становление их в эволюционном плане проходило не одну сотню веков.

Повышение температуры до 38 градусов у современного человека вызывает панику и безусловный рефлекс приема антипиретиков без осмотра врача и его назначений. Пугает и то, что и сами врачи паникуют при повышении температуры и принимают массу лекарств, не распознав в ней друга, а не врага. Полная неграмотность большинства населения, засилье фармакологической рекламы и аптек, обилие информации в СМИ по различным парамедицинским темам приводят к бесконтрольному и безграмотному отношению к своему здоровью. Общество потребления навязывает современному человеку псевдомедицинские штампы мышления, которые, в конечном итоге, приводят к ослаблению здоровья конкретного пациента-потребителя и нации в целом. Все программы о сохранении здоровья здорового человека, которых насчитывается по данным 2003 года всего-то 3% населения РФ, на практике остаются, хоть и красивыми, но лишь лозунгами.

Самое страшное то, что когда обыватель, почувствовав некий недуг, все таки, пробивается на приём к врачу, сам эскулап, обработанный с одной стороны медпредставителями фармкомпаний, с другой стороны – со всех сторон зарегламентированный МЭСами, но самое главное, не имеющий своего собственного представления о единстве всех процессов в организме, также назначает симптоматическое лечение и подрубают под корень все неспецифические механизмы защиты.

Между тем, не смотря на мощнейшее развитие медицинских технологий, в том числе и диагностических, на бурный рост фарминдустрии люди болеют всё больше и больше. Проведённый анализ ситуации показывает, что резко и значительно помолодели заболевания сердечно-сосудистой системы и рак, несмотря на успехи фармпромышленности остаются распространёнными инфекционные заболевания, в том числе и туберкулез, высок процент хронических заболеваний у лиц трудоспособного возраста (75% по данным на 2003 год в РФ). Такое печальное положение вещей не всегда видно молодым врачам, опыт работы которых в силу молодого возраста еще не так велик. Но врачи со стажем, еще обученные по образу и подобию «советского» врача, который умел не только выписывать лекарства, но и клинически мыслить и даже сострадать своему пациенту, видят всю картину воочию.

Самолечение, недостаточная диагностика, как и гипердиагностика, необоснованное назначение и применение антибиотиков приводят к резкому снижению защитных сил организма человека, стертым и атипичным формам болезней, хронизации самых, казалось бы, простых заболеваний, и, как следствие, подрыву здоровья нации в целом.

Организм, как единое целое, не прощает обращения с ним как с неразумным механизмом. Нет такого органа или системы органов, сбой в которой бы не отразился на состоянии человека в общем, на состоянии его адаптационных механизмов.

В норме здоровый человек адекватно реагирует на все происходящие с ним ситуации. Эволюцией выработаны механизмы защиты организма, которые срабатывают в любой аварийной или критической ситуации. Эти механизмы защиты неспецифичны. Это означает, что при воздействии разных раздражителей организм будет реагировать на них однотипно.

Ошибочно полагать, что неспецифические механизмы защиты и есть иммунитет и иммунные реакции. Иммунитет есть лишь часть большой структуры, которая защищает организм в определенных ситуациях.

Сложность понимания всех этих процессов заключается еще и в том, что современная наука и медицина привыкли опираться на материальные структуры, так сказать на анатомию. Деление организма на органы и системы органов и привело к тому, что одного и того же человека могут лечить несколько специалистов (например, кардиолог, пульмонолог, ЛОР – врач, гинеколог и т.д.) одновременно. При этом каждый из этих специалистов сделает свои назначения, и вряд ли будет учитывать назначения своих коллег. В результате пациент остается наедине с кучей мнений, направлений и рецептов; принимает огромное количество лекарств, но почему-то, все никак не исцеляется. Напротив, такой подход уводит пациента от выздоровления к хронизации заболеваний. А в медицине это называется – ремиссия. Как правило, ремиссия, полученная такой ценой, продолжается недолго, и через небольшой промежуток времени человек заболевает вновь. В такой ситуации врачи обычно ссылаются на то, что процесс-то, ведь хронический (или на возраст пациента – «что вы хотели в вашем-то возрасте!»).

Оттолкнувшись от анатомии, как от базы, можно увидеть, что деление целого организма на органы и системы органов произошло на основании тех функций, которые эти органы выполняют. Это деление очень условно, но оно прижилось. Напри-

мер, печень отнесена к органам пищеварительной системы, но с тем же успехом она считается и органом кроветворения, работает как железа внутренней секреции, иммунной системы и многих других.

Тем не менее, на вивисекции можно увидеть отдельные органы и структурные образования, но нельзя увидеть их функции. И уж тем более невозможно понять и определить взаимодействие функций разных органов. Методами функциональной диагностики еще возможно зафиксировать некоторые функции некоторых органов и систем (например, ЭКГ, ЭЭГ и пр.). Но выявить то, как все эти процессы взаимосвязаны и взаимозависимы в данный момент времени, возможно, если только подняться с органного и системного уровня на организменный и выше. Только на уровне всего организма видна общая картина происходящего с ним. Учитывая и оценивая работу каждой субъединицы, каждой клетки, каждого органа и каждой системы органов, можно приблизиться к пониманию того, что происходит в организме в данный момент. Это и есть врачебное искусство, восплаемое с древности. Представление о совокупной работе всего организма и есть суть адаптационных реакций. Поддержание приспособительных реакций на удовлетворительном уровне в организме человека и есть приоритетная задача медицины [6].

В настоящее время выделены следующие антистрессорные реакции: реакция тренировки и реакция активации, подразделенная на спокойную и повышенную [3]. Эти реакции сформировались в процессе эволюции как реакции антистрессорной защиты организма. Они развиваются в ответ на адекватные, относительно слабые (реакция тренировки) или средние (реакция активации) действующие факторы. Изменения при каждой из них отличны как от стресса, так и друг от друга и затрагивают показатели как физиологического, так и психо-эмоционального состояния. Выявлена периодическая повторяемость одноименных реакций в зависимости от абсолютной величины (силы, дозы) действующих раздражителей. Этот количественно-качественный принцип является методологической основой развиваемой теории адаптационной деятельности организма, как сложной самоорганизующейся системы [7].

Развитие теории функциональных систем школой К. В. Судакова позволило выделить пять групп полезных приспособительных для организма человека результатов, что указывает на то, что число функциональных систем, отражающих различные стороны жизнедеятельности организма, может быть чрезвычайно велико.

При этом одни функциональные системы генетически детерминированы, а другие складываются по мере формирования отдельных потребностей организма.

Любая функциональная система различного уровня организации строится по принципу самоорганизации. Принципы саморегуляции различных функций организма подчеркиваются в работах многих исследователей, в частности, в работах И.П. Павлова при изучении деятельности сердца и кровообращения [9].

В работе «Ответ физиолога психологам» И.П. Павлов писал: «Человек есть, конечно, система (грубее говоря, машина), как и всяческая другая в природе, подчиняющаяся неизбежным и единым для всей природы законам, но система, в горизонте нашего научного видения, единственная по высочайшему саморегулированию».

Однако в функциональных системах саморегуляция приобретает иной смысл. В данном случае отклонение результата деятельности системы от уровня, обеспечивающего нормальный метаболизм организма, само служит стимулом к мобилизации необходимых элементов системы для обеспечения этого результата.

Таким образом, процесс саморегуляции осуществляется по золотому правилу: всякое отклонение от жизненно важного уровня какого-либо физиологически значимого фактора служит сигналом к немедленной мобилизации многочисленных компонентов соответствующей функциональной системы, вновь восстанавливающих жизненно важный для организма результат.

Опираясь на понятия «адаптация», «адаптационные реакции», «неспецифические механизмы защиты», «саморегуляция», «самовосстановление», «оптимальный приспособительный результат», до недавнего времени очень сложно говорить и найти морфологический субстрат этих, по сути своей, функциональных понятий. Конечно же, в достижении любого приспособительного результата участвует все механизмы и системы, от клетки, до организма в целом. Конечно же, биологическим субстратом, через который реализуется формирование и срочной и долговременной адаптации, являются белковые структуры, при участии гуморально-гормональных факторов, обеспечивающих реализацию этих процессов. Однако, все более глубоко изучая структуру ДНК, можно говорить и о молекулярном компоненте адаптационных реакций, о структуре ДНК и о ее способности к самовосстановлению и саморегуляции.

Исследования ДНК на одноклеточных организмах, бактериях выявили механизм

восстановления ДНК бактерий после повреждений, нанесенных ультрафиолетом, при воздействии этого же самого солнечного света. То есть тот фактор, который является повреждающим, является, также, и восстанавливающим. Это явление было названо фотореактивацией и положило основу для дальнейших исследований механизмов репарации ДНК [18]. Подобные результаты исследований получили и другие ученые – Альберт Кельнер и Нобелевский лауреат, вирусолог [12].

В настоящее время известно несколько разных механизмов репарации ДНК.

ДНК всех живых организмов постоянно подвергается воздействию повреждающих факторов: ультрафиолет, радиация, тысячи химически активных веществ в нашей пище, химические соединения, содержащиеся в кофе и кофейных напитках. Но гораздо важнее факторы внутренние, которых мы не можем избежать в принципе. Главных таких факторов три. Во-первых, весь наш обмен веществ основан на кислородном дыхании. Митохондрии – клеточные органеллы, в которых кислород используется для производства АТФ, «энергетической валюты» наших клеток, – работают не с абсолютной эффективностью, и промежуточные активные формы кислорода утекают из них и способны повреждать ДНК. Во-вторых, как известно, мы в среднем на 60% состоим из воды, которая, в общем, тоже очень активное соединение и постоянно гидролизует ДНК. Наконец, еще одним важным источником повреждений в ДНК служат ошибки ферментов, которые ее копируют, – ДНК-полимераз; количество неверно включенных нуклеотидов составляет около 300 000 на каждое клеточное деление.

Фотореактивации – один из частных примеров механизма реактивации, или прямого восстановления, при котором поврежденное звено ДНК превращается в нормальное без каких-то промежуточных шагов. В случае фотореактивации происходит вот что. Под влиянием ультрафиолетового света соседние основания тимина в ДНК могут сшиваться друг с другом и образовывать так называемые циклобутановые пиримидиновые димеры, которые очень сильно искажают структуру ДНК и не дают возможности ДНК-полимеразам копировать поврежденный участок. Бактерии же содержат фермент фотолиазу, который использует энергию видимого света для того, чтобы расщепить связи между основаниями в димере, превращая его опять в два тимина.

Фотолиазу открыл в конце 1950-х годов Стэн Руперт (Stan Rupert) [16], с которым, когда-то работал нынешний нобелевский лауреат Азиз Санджар. Санджар, который впер-

вые клонировал фотолиазу, то есть выделил кодирующий ее ген, а потом произвел генно-инженерный белок. Тем самым Санджар сумел производить изучаемый белок в нужных для исследования количествах, поскольку природной фотолиазы в бактериях очень мало. Фотолиаза – это пример сложной химической системы, осуществляющей фотокатализ: путь энергии, принесенной фотоном, поглощенным 5,10-метенилтетрагидроптериилполиглютаматом – хромофором в составе белка – через второй хромофор (флавинаденидинуклеотид) к циклобутановому пиримидиновому димеру сейчас прослежен вплоть до квантовомеханического описания. Помимо это Санджар изучал и явление «темновой репарации». Бактерии, облученные ультрафиолетом, способны исправлять внесенные повреждения не только на свету – просто для этого нужно гораздо больше времени. Фотолиаза помогает темновой репарации, но без нее вполне можно обойтись, так как в эту работу включаются другие ферменты.

К тому времени было известно, что в темноте тиминовые димеры постепенно исчезают из ДНК (это открытие сделал в начале 1960-х годов Ричард Сетлоу (Richard V. Setlow) [11, 19]. После облучения ультрафиолетом в клетках начинается синтез ДНК (автор этого открытия Филип Ханаволт (Philip Hanawalt). Были известны три гена, которые отвечали за темновую репарацию, их назвали *uvrA*, *uvrB* и *uvrC* (*uvr* – от английского «UV-resistant», устойчивый к ультрафиолету), но оставалось совершенно непонятно, как же всё это в клетке происходит. Опять же, в основном проблемы были в том, что белков этих в клетке очень мало, и исследовать их из-за этого очень трудно.

Санджар изобрел метод бактериальных «макси-клеток», который позволял получать огромный избыток нужного продукта при минимальном загрязнении другими клеточными белками. На рубеже 1970–80-х годов им пользовались десятки лабораторий для идентификации самых разных белков, а сам изобретатель с его помощью быстро охарактеризовал белковые продукты генов *uvrA*, *uvrB* и *uvrC* и показал, что они образуют комплекс, который назвали эксци-нуклеазой (Excinuclease) – он был способен вырезать (англ. excise) кусок ДНК размером 13 пар нуклеотидов вокруг тиминового димера. От этого весь механизм получил название эксцизионной репарации нуклеотидов (Nucleotide excision repair). Дальнейшие исследования позволили установить, что после вырезания фрагмента, содержащего повреждение, ДНК-полимераза синтезирует нормальный участок цепи ДНК, и процесс репарации завершается фермен-

том ДНК-лигазой, которая восстанавливает целостность остова ДНК.

Эксцизионная репарация нуклеотидов для жизни в целом гораздо важнее, чем фотореактивация. Например, у человека фотолиазы нет – из всех млекопитающих ее сохранили только сумчатые, а у остальных сохранились гомологи фотолиазы, криптохромы, отвечающие за суточные. Поэтому вся репарация вызванных ультрафиолетовым светом повреждений у нас опирается исключительно на эксцизионную репарацию нуклеотидов. Белки этой системы в организме человека не похожи на бактериальные, но принцип работы тот же – вырезать отрезок ДНК и заменить его новым. Дефекты эксцизионной репарации нуклеотидов вызывают тяжелейшее наследственное заболевание – пигментную ксеродерму, при которой малейшее пребывание на солнце приводит к ожогам, и за несколько лет жизни развивается рак кожи. Для этого заболевания очень характерен рак кончика языка – человек на свету облизывает пересохшие губы, и этих нескольких секунд облучения достаточно, чтобы в ДНК возникло столько повреждений, что они в отсутствие репарации вызывают мутации и рак. Еще более важно то, что фотореактивация – процесс специфичный только для тиминовых димеров, другие повреждения ею не исправляются, а вот эксцизионная репарация нуклеотидов универсальна и помогает бороться с огромным числом самых разнообразных поврежденных ДНК, например, с теми, что вызываются канцерогенами в табачном дыме.

Эксцизионная репарация нуклеотидов исправляет до 10% всех повреждений, возникающих в ДНК человека. При ее некомпетентности или недостаточности подключаются другие механизмы восстановления ДНК, такие как мисматч-репарация (DNA mismatch repair, от английского слова mismatch – неправильная, неподходящая пара, мезальянс). Аналогом этого названия является термин «репарация гетеродуплексов», «репарация неканонических пар оснований». Это система, которая исправляет ошибки ДНК-полимераза, если те включают в ДНК при синтезе не те нуклеотиды, что нужно, – образуют не пары А:Т и Г:С, а что-то другое, например Г:Т. Такое случается редко, но всё же случается, потому что ни один фермент не работает со стопроцентной точностью. Системой распознавания неправильно включенного нуклеотида являются другие ферменты. Помимо этого, важно понимать, что могут быть неповрежденные, а нормальные нуклеотиды, просто неподходящие друг другу по паре оснований. И для этого в организме также существуют специфические ферменты.

Многие бактерии маркируют материнскую цепь при помощи метильных групп, которые специальный фермент, ДНК-метилаза Dam, вводит в основания аденина, находящиеся в последовательностях -GATC-. Таким образом, сразу после синтеза ДНК эта последовательность на протяжении нескольких минут остается полуметилированной – то есть несет метильные группы в материнской цепи и не содержит их во вновь синтезированной дочерней цепи. Этого времени системе мисматч-репарации достаточно для того, чтобы сработать. В организме человека механизм, различающий материнскую и дочернюю цепь, другой и более сложный, основанный на асимметричном связывании некоторых белков при репликации, – но он всё равно существует, мисматч-репарация без такого механизма работать не может.

После маркировки цепей метильными группами образуются дуплексы между цепочками ДНК бактериофагов, отличающихся на один нуклеотид. Это позволило изучать дальнейшие процессы в неправильных парах нуклеотидов и с изолированными белками системы репарации, и в клетках бактерий. Сразу после репликации с полуметилированными последовательностями -GATC- связывается белок MutH. Одновременно с неправильной парой нуклеотидов связываются две молекулы белка MutS. Две молекулы белка оказались очень похожими на сложенные в молитве ладони, между которыми зажата ДНК. Когда расстояние между MutH и димером MutS позволяет им взаимодействовать (в чем им помогает третий член системы, MutL), белок MutH превращается в эндонуклеазу, которая расщепляет неметилированную цепь в последовательности -GATC-. Начиная с этого разрыва дочерняя цепь ДНК затем удаляется в направлении связанного белка MutS. Достигнув неправильной пары оснований, разрушение ДНК останавливается, после чего недостающий участок ДНК вновь синтезируется.

Полом Модричем были открыты основные принципы мисматч-репарации и у бактерий, и у человека [15]. Система мисматч-репарации в организме человека очень похожа на бактериальную, за исключением принципа определения материнской и дочерней цепи. Мутации в генах, ответственных за мисматч-репарацию, приводят к развитию наследственного рака кишечника и служат самой распространенной причиной этого заболевания.

Самой важной системой репарации является эксцизионная репарация оснований. Она устраняет подавляющее большинство всех повреждений. К ним относятся как раз

те, которые неизбежно возникают в ДНК под действием воды и кислорода, но и многие другие повреждения тоже ею исправляются. Если поломки в других системах репарации вызывают тяжелые заболевания, неисправность эксцизионной репарации оснований у человека, за редкими исключениями, в заболеваниях не проявляется – эмбрионы гибнут на самых ранних стадиях.

Открытие эксцизионной репарации оснований Томас Линдаль [13, 14] связывает с исследованиями химической реактивности ДНК, к чему его вдохновила знаменитая «Белая книга» – переведенная на английский язык монография «Органическая химия нуклеиновых кислот» академика Н.К. Кочеткова с соавторами [4]. Ранние представления о ДНК, как химически устойчивой молекуле, которая лишь изредка повреждается под влиянием ультрафиолета, радиации или химических мутагенов, в корне неверно – ДНК в водной среде повреждается постоянно. Выбрав две простых и легко идущих химических реакции – превращение цитозина в урацил (который в норме встречается в РНК, но не в ДНК) и апуринизацию (отщепление от ДНК аденина или гуанина), – Линдаль быстро показал, что они протекают и в изолированной ДНК, и в живой клетке. Более того, получив ДНК, в которой часть цитозина была заменена на урацил, он обнаружил и фермент, который удалял урацил в виде свободного основания – урацил-ДНК-гликозилазу (Uracil DNA glycosylases) – и открыл новый вид репарации.

По пути эксцизионной репарации оснований происходит репарация небольших поврежденных оснований и апуринизированных нуклеотидов, которые не вносят значительных искажений в структуру ДНК и поэтому не узнаются системой эксцизионной репарации нуклеотидов. Сначала поврежденное основание узнается одним из ферментов, относящимся к классу ДНК-гликозилаз (DNA glycosylase), которые выщипывают его из ДНК. ДНК-гликозилазы обладают групповой специфичностью – некоторые удаляют из ДНК только окисленные пуриновые основания, другие – окисленные пиримидины, третьи – алкилированные основания, четвертые – урацил и т. п. После этого фермент АП-эндонуклеаза разрывает ДНК рядом с повреждением, ДНК-полимераза встраивает один (так называемая «короткозаплаточная репарация») или несколько нуклеотидов («длиннозаплаточная репарация»), и репарация завершается ДНК-лигазой. В процессе эксцизионной репарации оснований участвуют еще несколько белков, но они играют вспомогательную роль.

Экцизионная репарация оснований используется не только для восстановления ДНК, но и в других процессах. Например, ту же урацил-ДНК-гликозилазу клетки человека используют для борьбы с вирусами, в частности с ВИЧ. Существует специальный фермент АРОВЕС [17], который в вирусной ДНК массово превращает цитозин в урацил, а урацил-ДНК-гликозилаза потом такую ДНК расщепляет. Иммунный ответ также требует участия урацил-ДНК-гликозилазы, которая в этом случае отвечает за генерацию разнообразия антител. Экцизионная репарация оснований лежит в основе эпигенетических процессов – направленной модификации ДНК, которая регулирует активность генов. В раковых клетках некоторые пути репарации выключены – и ингибиторы оставшихся путей, главным образом экцизионной репарации оснований, сейчас рассматриваются как новые многообещающие лекарства в онкологии.

В России основные исследования репарации ДНК ведутся в нескольких лабораториях Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН в Новосибирске; есть группы, работающие в этом направлении в МГУ, Институте молекулярной генетики РАН, Институте цитологии РАН в Санкт-Петербурге, Петербургском институте ядерной физики.

Помимо описанных способов репарации ДНК существуют и уже описанные механизмы ее восстановления, такие как рекомбинационная репарация (Homologous recombination), когда для восстановления правильной последовательности ДНК используется ее копия с другой хромосомы, и воссоединение негомологичных концов (Microhomology-mediated end joining), когда часть ДНК теряется, но это часто неважно, потому что она приходится на некодирующие области. Оба этих вида репарации используются, когда нужно исправить двуцепочечный разрыв ДНК. Есть системы толерантности к повреждению (Translesion synthesis), когда клетка может функционировать и даже делиться, несмотря на то, что с ее геномом не всё в порядке. Есть клеточные системы ответа на повреждение (DNA damage response), которые определяют, как клетке вести себя и функционировать в случае повреждения ее ДНК – делиться, остановить деление и попытаться отрепарировать повреждение, погибнуть или использовать еще какой-нибудь, неизвестный в настоящее время механизм саморегуляции. За исследование последней системы в 2015 году Стефан Элледж (Stephen Elledge) и Эвелин Виткин (Evelyn M. Witkin) получили Ласкеровскую премию (Lasker Award). Эвелин Виткин открыла первую систему координированного

клеточного ответа на повреждение ДНК – SOS-ответ.

Таким образом, адаптационный ответ формируется на уровне всего организма. Его функциональный принцип, не явный и неясный при рассмотрении структур, его реализующих, становится все более очевидным по мере познания механизмов саморегуляции и самовосстановления ДНК, что и является морфологическим субстратом для реализации адаптационных реакций на уровне всего организма.

Список литературы

1. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. – М.: Медицина, 1975. – 447 с.
2. Баранов В.В. Доказательная медицина – недоказательная медицина. – М.: Изд-во «ЦАВ», 2009. – 54 с.
3. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. – М.: ИМБ-ДИС, 1998. – 656 с.
4. Кочетков Н.К., Будовский Э.И., Свердлов Е.Д., Симукова Н., Турчинский М.Ф., Шibaев В.Н. Органическая химия нуклеиновых кислот. М., Химия, 1970, 718 с.
5. Лопатина А.Б. Неспецифические механизмы защиты и адаптационные реакции организма // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 10 – С. 467-469
6. Лопатина А.Б. Неспецифические механизмы защиты и удовлетворительная адаптация // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 10 – С. 459-461.
7. Лопатина А.Б. Оценка эффективности СКЭНАР-воздействия в тренировочном процессе высококвалифицированных дзюдоистов. Дис. ... канд. пед. наук. – Чайковский, 2004. – 155 с.
8. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.
9. Павлов И.П. Павлов И.П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей деятельности (поведения) животных. – М.: Наука, 1973. – 661 с.
10. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. – М.: Медгиз, 1960, С. 10-70.
11. Судаков К.В. Основы физиологии функциональных систем. – М.: Медицина, 1983. – С. 207-222.
12. Сетлоу Р., Поллард Э. Молекулярная биофизика. – М.: Мир, 1964. – 440 с.
13. Dulbecco R., and Freeman, G., Virology, 8, 396 (1959).
14. Lindahl T. New class of enzymes acting on damaged DNA // Nature. 1976. V. 259. P. 64–66.
15. Lindahl T. Instability and decay of the primary structure of DNA // Nature. 1993. V. 362. P. 709–715.
16. Modrich P. Methyl-directed repair of DNA base pair mismatches in vitro // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1983. V. 80. P. 4639–4643.
17. Paul Modrich P. Mechanisms and biological effects of mismatch repair // Annu. Rev. Genet. 1991. V. 25. P. 229–253.
18. Rupert C.S., Goodgal Sol H., and Herriott, Roger M., 1958. Photoreactivation in vitro of Ultraviolet Inactivated Hemophilus influenzae Transforming Factor, Journal of General Physiology, 41: 451-471.
19. Sancar A. A novel repair enzyme: UVRABC excision nuclease of Escherichia coli cuts a DNA strand on both sides of the damaged region // Cell. 1983. V. 33. P. 249–260.
20. Sancar A. Structure and function of DNA photolyase // Biochemistry. 1994. V. 33. P. 2-22.
21. Setlow, Richard B., 1997, DNA Damage and Repair: A Photobiological Odyssey, Photochemistry and Photobiology, 65S: 119S-122S.