

СЕРГЕЙ РУФОВИЧ МАРДАШЕВ

(к 100-летию со дня рождения)



13 октября 2006 г. исполняется 100 лет со дня рождения Сергея Руфовича Мардашева. Судьба отпустила ему короткие, но яркие жизненные сроки (1906 – 1974). Герой Социалистического Труда, академик АМН СССР Сергей Руфович Мардашев был одним из крупнейших советских учёных и педагогов. Его труды в области биохимии и медицинской химии обогатили науку многими открытиями первостепенного значения. Сергей Руфович был сторонником всего нового, прогрессивного в науке. Вспомним его слова: “Основными критериями знания нового направления являются принципиальная новизна полученных результатов и предсказательная сила, которые поднимают науку на новую высоту, когда открывается по существу новая эпоха, когда самые смелые фантастические взлёты мысли становятся реальностью”. Он был глубоко убеждён, что прогресс в медицине, в её теоретических и практических разработках зависит от оптимального соотношения фундаментальных и прикладных исследований. Прикладные исследования, считал он, не могут развиваться без опережающего развития фундаментальных исследований. В области теоретической медицины, по его мнению, ведущее место заняла биологическая химия, от успехов которой в первую очередь зависят успехи медицинской науки, профилактической и лечебной медицины.

Объектом научных интересов С.Р. Мардашева были ферменты и нуклеиновые кислоты. Он изучал их строение, механизм действия и применение в медицине. Под его руководством была выполнена серия блестящих работ, связанных с изучением микробных декарбоксилаз аминокислот. Выделен новый микроорганизм *Pseudomycobacterium n. sp.*, синтезирующий высокоактивную β -декарбоксилазу аспарагиновой кислоты и не продуцирующий декарбоксилазы других аминокислот. Открытие β -декарбоксилирования аспарагиновой кислоты с образованием α -аланина принадлежит С.Р. Мардашеву. Им была доказана фосфопиридоксальная природа этого фермента и изучены его свойства. До С.Р. Мардашева не было бесспорных доказательств наличия аспарагина в животном организме. Существовал лишь взгляд, согласно которому аспарагин

находится только в растительном мире. В то время выдающиеся биохимики считали, что обнаружение аспарагина Уссингом в гемолимфе личинок майского жука представляет собой пока уникальное исключение. С.Р. Мардашевым впервые было обнаружено наличие аспарагина в организме животных и человека и разработан ферментативный метод количественного определения аспарагина и аспарагиновой кислоты в биологических мембранах.

С.Р. Мардашев выдвинул идею об использовании ферментов бактериального происхождения в качестве специфических реагентов в аналитической практике, а также в других областях химии. В настоящее время такое направление в энзимологии особенно широко развивается в связи с разработкой способов иммобилизации ферментов.

С.Р. Мардашевым был выделен ещё один новый микроорганизм, относящийся к микрококкам, содержащий высокоактивную гистидиндекарбоксилазу, и разработан специфический метод количественного определения гистидина. Позднее им же была впервые в мире выделена из этого микроорганизма кристаллическая гомогенная гистидиндекарбоксилаза и проведены обширные исследования структуры и функции этого фермента. Эту работу продолжили ученики Сергея Руфовича. В настоящее время установлена первичная, вторичная и четвертичная структуры гистидиндекарбоксилазы, изучен механизм действия этого фермента. Исследование гистидиндекарбоксилазы имеет большое значение для медицины, поскольку гистамин, биосинтез которого осуществляет этот фермент, оказывает многообразное действие на метаболизм и физиологические функции организма в норме и патологии.

С.Р. Мардашев успешно изучал особенности ферментативных процессов в злокачественных опухолях и явился одним из основоположников этого раздела биохимии. Ещё в 1948 г. в своей монографии он рассмотрел многочисленные экспериментальные данные по энзимологии опухолей. С.Р. Мардашев был убеждён в том, что злокачественные опухоли характеризуются паразитическим типом аминокислотного обмена, что отсутствие или слабость ферментных систем, синтезирующих аминокислоты и их амиды в раковой клетке, ставит последнюю в исключительную зависимость от снабжения из внешней среды, зависимость, неизмеримо большую, чем это имеет место для нормальных клеток организма. Он утверждал, что качественная и количественная характеристика ферментного аппарата раковой клетки поможет нахождению уязвимых мест в аминокислотном (и не только в аминокислотном) обмене опухоли, которые облегчат разработку эффективной терапии рака.

Большое значение для медицинской практики имеют работы С.Р. Мардашева по выделению из микроорганизмов аспарагиназ. Аспарагиназа и в настоящее время привлекает большое внимание исследователей в связи с её возможным терапевтическим эффектом при химиотерапии острого лимфобластного лейкоза, особенно у детей. С.Р. Мардашеву и его сотрудникам удалось получить три аспарагиназы из различных бактериальных источников. Разработан лабораторный метод препаративного получения кристаллической L-аспарагиназы из *E. coli* ATCC 9637. Проведённые в ВОНЦ АМН испытания фермента показали, что по своей противоопухолевой активности он не уступает коммерческим лекарственным препаратам аспарагиназы, производимым в Германии и Японии. Из клеток *Pseudomonas fluorescens* AG были выделены в высокоочищенном состоянии препараты аспарагиназы А и дезамидазы АГ, катализирующей гидролиз как L-аспарагина, так и L-глутамин. Эти ферменты обладали выраженным противоопухолевым и иммунодепрессивным действием.

Концепция С.Р. Мардашева о важной роли так называемых “органоспецифических ферментов” для поиска новых методов энзимодиагностики позволила в короткое время создать ряд новых сывороточных диагностических ферментных проб.

Им разработаны и внедрены в клиническую практику новые энзиматические методы диагностики различных заболеваний: поражений печени, в частности

вирусного гепатита, на основе определения гистидазы и урокиназазы сыворотки крови и поражений почек и поджелудочной железы на основе определения трансаминазы крови и мочи. Исследована активность гуанидинацетат-N-метилтрансферазы (ГУАМТ) – фермента, участвующего в биосинтезе креатина, в крови больных с поражениями поджелудочной железы и желчевыводящих путей (желчнокаменная болезнь). Установлено, что измерение активности этого фермента может быть использовано для дифференциальной диагностики желтух. В дальнейшем исследование механизма регуляции активности креатинсинтезирующего фермента – ГУАМТ в организме выявило важную роль в этом процессе системы глюкагон – циклический аденозин-3',5'-монофосфат. Учитывая тот факт, что глюкагон является весьма эффективным средством лечения сердечной недостаточности, полученные данные представляют интерес как путь к выяснению механизма его лечебного действия.

Накопленный в настоящее время опыт по определению органоспецифических ферментов и изоферментов в биологических жидкостях и биоптатах органов достаточно убедительно свидетельствует о целесообразности изучения вышеуказанных ферментов в качестве ценного инструмента научного исследования в клинике.

Под руководством С.Р. Мардашева было проведено исследование, в результате которого был предложен новый тест, позволяющий проводить дифференциальную диагностику заболеваний печени по экскреции некоторых метаболитов фенилаланина (фенилацетилглутамина и фенилпировиноградной кислоты).

Изучая у людей экскрецию фенилацетилглутамина с мочой в норме и при заболеваниях печени, С.Р. Мардашев с сотрудниками установили значительную разницу в экскреции фенилацетилглутамина в норме и при различных болезнях. Показано, что желчнокаменная болезнь в тяжёлой форме, лекарственные гепатиты, некомпенсированная форма цирроза печени обычно сопровождаются выделением большого количества фенилацетилглутамина (до 2,5–3 г/сут; норма около 0,5 г/сут). Однако других продуктов, связанных с распадом фенилаланина, в моче нет. Это существенно отличает перечисленные случаи от фенилкетонурии. С.Р. Мардашев с сотрудниками нашли, что у больных эпидемическим гепатитом выделяется за сутки с мочой большое количество фенилпировиноградной кислоты, которую в норме обнаружить не удаётся. С.Р. Мардашев сравнивал два таких заболевания, как фенилкетонурия и эпидемический гепатит. Он отметил, что при обоих заболеваниях блокирован основной молекулярный механизм катаболизма фенилаланина в печени, начинающийся с гидроксирования фенилаланина в тирозин. В связи с этим почти весь фенилаланин подвергается трансаминированию с образованием фенилпировиноградной кислоты, которая и выделяется с мочой. Фенилпировиноградная кислота в норме целиком превращается в фенилуксусную кислоту, которая у человека вступает в соединение с глутамином и выделяется с мочой в виде фенилацетилглутамина. При фенилкетонурии экскреция фенилацетилглутамина увеличивается, а при эпидемическом гепатите – существенно не изменяется. В острой стадии вирусного гепатита в разгар болезни выделяется практически нормальное количество фенилацетилглутамина, однако при этом истощаются резервы глутамина в организме больного (в крови в несколько раз уменьшается содержание глутамина).

Под руководством С.Р. Мардашева были проведены исследования для решения некоторых теоретических вопросов биосинтеза белка и нуклеиновых кислот. Наиболее подробно изучена полинуклеотидфосфорилаза (ПНФ), фермент, катализирующий обмен концевых фосфатов у нуклеозиддифосфатов и синтез из них олигонуклеотидов. При изучении роли ПНФ в метаболизме РНК у *E. coli* ATCC 7020 показано специфическое влияние аминокислот на нуклеотидный состав РНК, синтезируемый этим ферментом *in vitro* и в условиях, приближающихся к таковым *in vivo*. Синтезированные гетерополимеры могут функционировать в качестве РНК-матриц в биосинтезе белка. В исследованиях, проводимых на животных тканях, изучена внутриклеточная локализация ПНФ

в клетках печени. Установлены присутствие фермента в полирибосомной фракции и его участие в разрушении и инактивировании определённой части полирибосом печени. Разработан метод частичной очистки этого фермента из микросом и выявлены некоторые его каталитические и физико-химические свойства.

Далеко не полный перечень работ, выполненных С.Р. Мардашевым, показывает широту и глубину его научных интересов. Для проводимых С.Р. Мардашевым исследований характерны практическая направленность, высокий теоретический и методический уровень. Велики его заслуги и в области медицинской энзимологии прикладного характера.

В 1957 г. С.Р. Мардашев был избран действительным членом АМН СССР, а с 1963 г. и до последних дней жизни являлся её вице-президентом. На этом посту он отвечал в первую очередь за координацию и комплексное планирование научных исследований по важнейшим проблемам медицины. Через всю его жизнь исследователя и организатора науки красной нитью проходит научный оптимизм. Он не оставляет без внимания ни одного факта, ценного для практики, как в собственных работах, так и в большом потоке новой информации, приносимой текущей литературой.

С.Р. Мардашев был организатором и первым руководителем лаборатории энзимологии. Эта лаборатория была им создана в 1963 г. в составе Института биологической и медицинской химии АМН, а с 1972 г. преобразована в самостоятельное научно-исследовательское учреждение медицинской Академии.

Научно-исследовательская деятельность С.Р. Мардашева на протяжении почти четырёх десятилетий неизменно сочеталась с педагогической работой на кафедре биохимии I ММИ им. И.М. Сеченова. Заведая более 20 лет кафедрой биохимии и будучи руководителем лаборатории энзимологии, С.Р. Мардашев подготовил много талантливых исследователей (докторов и кандидатов наук), многие из которых и по сей день успешно работают в различных научных учреждениях нашей страны, продолжая дело своего учителя. Многие ученики Сергея Руфовича стоят во главе целых научных коллективов. Все они составляют большую научную школу С.Р. Мардашева.

В 1982 г. на базе самостоятельно функционирующей лаборатории энзимологии АМН СССР был организован Институт медицинской энзимологии – детище и заветная мечта С.Р. Мардашева. В настоящее время перспективные направления медицинской энзимологии, основы которых заложил С.Р. Мардашев, успешно развиваются в Институте биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН.

С.Р. Мардашев является одним из авторов учебника по биологической химии для медицинских вузов, выдержавшего 5 изданий и переведённого на несколько иностранных языков, автором более 150 научных трудов, в том числе 2 монографий.

Плодотворную научную деятельность С.Р. Мардашев сочетал с большой общественной работой. Он был членом президиума и членом Центрального совета Всесоюзного общества биохимиков и членом редколлегии журнала “Вопросы медицинской химии”, главным редактором журнала “Бюллетень экспериментальной биологии и медицины”. Много сил С.Р. Мардашев отдал работе в научной лаборатории при Мавзолее В.И. Ленина.

В памяти всех, кто хорошо знал С.Р. Мардашева, он остался человеком прекрасных душевных качеств. Своим ученикам и сотрудникам он подавал личный пример пунктуальности и добросовестности, большой требовательности к себе и окружающим.

Правительство высоко оценило научную, педагогическую и общественную деятельность С.Р. Мардашева, присвоив ему звание Героя Социалистического Труда и наградив тремя орденами Ленина, орденом Октябрьской Революции, двумя орденами Трудового Красного Знамени и медалями. Он был отмечен также рядом наград правительства ЧССР, Болгарии и ДРВ.

В историю отечественной медицины навсегда вошло имя С.Р. Мардашева.

А.А. Карелин