

# ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ МИЕЛОПИДА ПРИ ЕГО ВКЛЮЧЕНИИ В КОМПЛЕКСНУЮ ТЕРАПИЮ ПАЦИЕНТОВ С ПРОНИКАЮЩИМ РАНЕНИЕМ ГЛАЗА

Гаврилова Т.В.<sup>1,3</sup>, Чуприна В.В.<sup>3</sup>, Давыдова Е.В.<sup>2</sup>,  
Шилов Ю.И.<sup>1</sup>, Черешнева М.В.<sup>2</sup>, Черешнев В.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, г. Пермь

<sup>2</sup> Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

<sup>3</sup> ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Росздрава», г. Пермь

**Резюме.** Исследование иммуномодулирующего действия и клинической эффективности применения миелопида при его включении в комплексную терапию проведено у 24 пострадавших с проникающим ранением глаза 3-й степени тяжести в динамике травматического процесса. В периферической крови определяли уровни С-реактивного белка, лактоферрина, интерлейкина (IL)-1 $\beta$ , IL-6 и активности системы комплемента; в слезе — лактоферрина и IL-8. Установлено, что в ранний травматический период отмечается повышение уровней лактоферрина, С-реактивного белка, IL-1 $\beta$ , IL-8, C5 компонента комплемента в сравнении с данными контрольной группы. По сравнению с эффектом применения стероидных и нестероидных противовоспалительных средств, входящих в стандартную терапию, включение в схему лечения миелопида способствует более благоприятному клиническому течению травматического процесса, приводит к усилению противовоспалительного эффекта терапии, проявляющегося снижением уровней лактоферрина и С-реактивного белка, уменьшением концентрации IL-1 $\beta$  и активности C5 компонента комплемента.

**Ключевые слова:** миелопид, проникающее ранение глаза, белки острой фазы, цитокины, система комплемента.

Gavrilova T.V., Chuprina V.V., Davydova E.V., Shilov Ju.I., Cheresheva M.V., Chereshev V.A.

## IMMUNOMODULATORY ACTION OF MYELOPIDUM UNDER ITS INCLUSION IN COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH PENETRATING OCULAR INJURIES

**Abstract.** Examination of immunomodulatory actions and clinical efficiency of myelopidum when included into complex therapy that was carried out in 24 male patients with severe (stage 3) penetrating eye injury in the course of trauma treatment. The levels of C-reactive protein, lactoferrin, interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, and activity of complement system were measured in peripheral blood, and concentrations of lactoferrin and IL-8 were determined in tears. An increase in lactoferrin, C-reactive protein, IL-1 $\beta$ , IL-8, and C5 complement component levels was detected during early post-traumatic period, as compared with data from

the control group. As compared to effects of steroid and non-steroid anti-inflammatory drugs included into standard therapy, treatment with myelopidum has led to a more favorable clinical course of traumatic process, and resulted into more pronounced anti-inflammatory effect that was manifested by decrease in lactoferrin and C-reactive protein levels, reduction of IL-1 $\beta$  concentration, and C5 complement component activity. (*Med. Immunol.*, 2008, vol. 10, N 2-3, pp 239-244)

### Адрес для переписки:

Шилов Юрий Иванович

Институт экологии и генетики микроорганизмов  
УрО РАН.

614081, г. Пермь, ул. Голева, 13.

Тел.: (342) 244-67-12.

Факс: (342) 244-67-11.

E-mail: jshilov@mail.ru

## Введение

Проникающее ранение глаза (ПРГ) относится к тяжелой патологии и является одной из главных причин снижения и потери зрения. Патогенез травматического процесса в глазу сложен и имеет многофакторную природу. Исследованиями последних лет подтверждена важная роль иммунной системы в патогенезе воспалительного процесса поврежденного глаза. При этой патологии наблюдается развитие не только локальных реакций, но и выявляются признаки вторичной иммунной недостаточности, которая способствует генерализации инфекции и развитию тяжелых осложнений [15, 16, 18]. Феномен иммунной привилегированности глаза обеспечивается рядом неспецифических и специфических защитных факторов, нарушение которых ведет к развитию воспаления и аутоиммунных реакций [2, 9, 11, 19, 20]. В связи с этим проблема иммунокоррекции при ранении глаза, как одной из форм травмы, представляется чрезвычайно актуальной [9, 16]. Ранее в исследованиях нашего коллектива [12, 13, 15, 16] и в работах других авторов [4] показана эффективность применения отечественного иммуномодулятора миелопида в комплексной терапии при ПРГ. В экспериментально-биологической модели проникающего ранения глаза у крыс доказана способность миелопида снижать воспалительную клеточную инфильтрацию зоны повреждения и оптимизировать процессы регенерации [5, 16]. Однако многие аспекты иммуномодулирующего действия этого препарата при данном виде травмы остаются недостаточно изученными.

Цель работы — исследование иммуномодулирующего действия и клинической эффективности применения миелопида при его включении в комплексную терапию пострадавших с проникающим ранением глаза.

## Материалы и методы

Клиническое и иммунологическое обследование проведено у 24 пострадавших — мужчин с ПРГ 3-й (тяжелой) степени тяжести по классификации П.И. Лебехова [10] в динамике травматического процесса. Средний возраст пациентов — 35 лет. Время обращения в глазной стационар после травмы колебалось от 30 мин до 5 суток. Проведенное офтальмологическое обследование выявило следующее. По локализации роговичное ранение имело место на 7 глазах, склеральное — на 5, роговично-склеральное — на 12. Все ранения были осложненные: сопровождалось повреждением хрусталика на 11 глазах, гифемой и гемофтальмом — на 12, выпадением тканей (сосудистой оболочки, стекловидного тела) — на 11.

Металлическое инородное тело в полости глаза обнаружено у 8 человек. На всех глазах отмечались явления иридоциклита. Признаки раневой инфекции в момент поступления наблюдались у всех пациентов: в виде инфильтрации краев раны — на 17 глазах, гипопиона, экссудата на радужке, передней капсуле хрусталика — на 11, эндофтальмита — на 1 глазу.

В день поступления в офтальмологический стационар всем пострадавшим проводилась первичная хирургическая обработка ран в необходимом объеме в каждом конкретном случае с применением микрохирургической техники: вправление выпавших оболочек или иссечение их при размождении, вымывание гифемы из передней камеры глаза, удаление инородных тел, наложение швов на рану. В дальнейшем всем больным проводилась стандартная терапия, включающая местное и общее применение антибактериальных препаратов (ампициллина, гентамицина, цiproфлоксацина, метронидазола), глюкокортикоидов (дексаметазона), нестероидных противовоспалительных (диклофенак натрия), а также антигистаминных препаратов, ферментов, витаминов, антиоксидантов, осмотических, рассасывающих средств.

Первое иммунологическое обследование у больных проводили при поступлении в стационар (1-3 сутки после ранения), повторное — после окончания курса терапии в стационаре (в среднем на 12-14 сутки травмы). Проанализирован ряд показателей периферической крови и слезы двух групп пострадавших, вполне сопоставимых как по характеристике повреждения, так и по адекватности оказанной хирургической помощи и применения стандартного лечения. Определяли в сыворотке крови уровень отдельных белков острой фазы: С-реактивного белка, лактоферрина; цитокинов: интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (IL-6) и активности системы комплемента; в слезе — лактоферрина и интерлейкина-8 (IL-8). Группа 1-я — 11 человек получали только стандартную терапию; группа 2-я — 13 человек — стандартную терапию в сочетании с миелопидом, введение которого начинали с 1-2 суток после проведения первичной хирургической обработки ран и первого иммунологического исследования. Препарат в дозе 3 мг растворяли *ex tempore* в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия. Одновременно применяли 2 пути введения: лимфотропный (по 0,5 мл подкожно в области сосцевидного отростка на стороне травмированного глаза) и внутримышечный (по 0,5 мл) 1 раз в день в течение 5 дней.

Контролем служили сыворотка крови и слезная жидкость 11 практически здоровых мужчин-добровольцев (средний возраст — 34 года), не име-

**ТАБЛИЦА 1. ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛАКТОФЕРРИНА И С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПОСТРАДАВШИХ С ПРОНИКАЮЩИМ РАНЕНИЕМ ГЛАЗА ( $M \pm m$ )**

Группы обследованных	Число наблюдений	Лактоферрин, нг/мл	С-реактивный белок, нг/мл
Контрольная группа	11	481,05±110,73	0,324±0,054
Первичное обследование пострадавших	24	2042,3±354,69*	0,960±0,157*
Повторное обследование пациентов 1-й группы	11	1042,8±187,51* <sup>бв</sup>	0,662±0,235 <sup>бв</sup>
Повторное обследование пациентов 2-й группы	13	539,65±42,806 <sup>абв</sup>	0,426±0,094 <sup>бв</sup>

**Примечания:** \* –  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой по непарному t-критерию Стьюдента;

<sup>а</sup> –  $p < 0,05$  между 1-й и 2-й группами при повторном обследовании по непарному t-критерию Стьюдента;

<sup>б</sup> –  $p < 0,05$  в сравнении с первичным обследованием внутри групп по парному Т-критерию Вилкоксона;

<sup>в</sup> – то же по парному t-критерию Стьюдента.

ющих контакта с производственными вредностями и не являющихся постоянными донорами.

В сыворотке крови уровни IL-6, IL-1 $\beta$  определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург); концентрацию С-реактивного белка – с помощью тест-системы производства Кардиологического НКК «ИМТЕК» (Москва); исследование уровней лактоферрина – методом непрямого иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск); общую гемолитическую активность компонента – методом 50% иммунного гемолиза; активность компонентов компонента C1-C5 – методом молекулярного титрования с помощью тест-наборов производства НИИ гематологии и переливания крови (г. Киров). В слезе уровни лактоферрина определяли методом непрямого иммуноферментного анализа (тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск); IL-8 – методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Регистрацию оптической плотности проводили на планшетном спектрофотометре Multiscan Plus («Labsystems», Финляндия) при соответствующей длине волны.

Для объективной оценки эффективности лечения пострадавших использовали метод М.В. Черешневой [13]. Присваивали знак кли-

нического эффекта (зн. кл. эф.) по пятибалльной системе в зависимости от выраженности объективных и субъективных клинических признаков воспаления роговой и сосудистой оболочек глаза: от 1 – при максимальной выраженности воспалительного процесса, до 5 – при отсутствии признаков воспаления.

Статистический анализ результатов проводили с использованием непарного и парного t-критерия Стьюдента, парного Т-критерия Вилкоксона.

## Результаты

При первом иммунологическом исследовании всех пострадавших в сыворотке крови выявляется повышение уровня маркеров воспаления: лактоферрина и С-реактивного белка, а также провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  в сравнении с контролем (табл. 1-2). Помимо этого наблюдается повышение уровня C5 компонента компонента (табл. 3).

При повторном исследовании у пациентов 1-й группы в сравнении с контрольной группой сохраняется повышенный уровень лактоферрина и IL-1 $\beta$ , а у пострадавших 2-й группы – только IL-1 $\beta$  (см. табл. 1 и 2). При сравнении показателей 1-й и 2-й групп у пациентов, получавших миелопид, выявлено снижение уровней лактоферрина и C1 компонента компонента (см. табл. 1 и 3).

**ТАБЛИЦА 2. ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ IL-1 $\beta$  И IL-6 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПОСТРАДАВШИХ С ПРОНИКАЮЩИМ РАНЕНИЕМ ГЛАЗА ( $M \pm m$ )**

Группы обследованных	Число наблюдений	IL-1, пг/мл	IL-6, пг/мл
Контрольная группа	11	24,16±3,32	17,76±4,83
Первичное обследование пострадавших	24	96,59±8,22*	18,10±3,70
Повторное обследование пациентов 1-й группы	11	83,16±11,97*	18,49±6,42
Повторное обследование пациентов 2-й группы	13	61,05±9,67* <sup>бв</sup>	14,03±3,75

**Примечания:** те же, что и для табл. 1.

ТАБЛИЦА 3. ИЗМЕНЕНИЕ ОБЩЕЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕМЕНТА И ОТДЕЛЬНЫХ ЕГО КОМПОНЕНТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПОСТРАДАВШИХ С ПРОНИКАЮЩИМ РАНЕНИЕМ ГЛАЗА ( $M \pm m$ )

Группы обследованных	Число наблюдений	Общая гемолитическая активность комплемента, $CH_{50}$	Активность компонентов комплемента, $\times 10^8$ ед. эфф. мол/мл				
			C1	C2	C3	C4	C5
Контрольная группа	11	45,49 $\pm$ 2,26	56,64 $\pm$ 4,77	55,82 $\pm$ 4,99	55,91 $\pm$ 5,13	53,79 $\pm$ 4,39	45,23 $\pm$ 4,92
Первичное обследование пострадавших	24	45,78 $\pm$ 1,45	57 $\pm$ 3,83	56,08 $\pm$ 3,77	54,67 $\pm$ 4,16	63,46 $\pm$ 3,99	59,5 $\pm$ 3,93*
Повторное обследование пациентов 1-й группы	11	51,15 $\pm$ 4,28	69,64 $\pm$ 4,91	50,95 $\pm$ 5,46	55,16 $\pm$ 6,17	61,85 $\pm$ 4,50	57,44 $\pm$ 4,70
Повторное обследование пациентов 2-й группы	13	45,09 $\pm$ 1,15	50,06 $\pm$ 5,94 <sup>a</sup>	56,96 $\pm$ 5,75	50,03 $\pm$ 4,60	57,2 $\pm$ 5,97	45,18 $\pm$ 4,65 <sup>6b</sup>

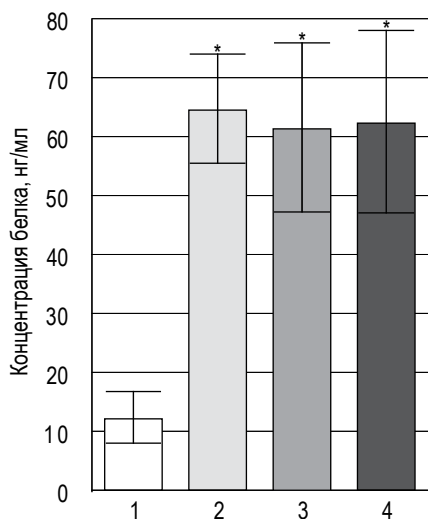
**Примечания:** те же, что и для табл. 1.

Анализ внутригрупповой динамики показателей до и после лечения показал, что у пострадавших, получавших стандартную терапию (1 группа), на фоне лечения отмечается снижение уровня лактоферрина и С-реактивного протеина. У пациентов с включением в комплексную терапию миелопида (2 группа), помимо снижения уровней лактоферрина и С-реактивного белка, выявляется уменьшение концентрации IL-1 $\beta$  и активности C5 компонента комплемента (см. табл. 1-3).

При исследовании в слезной жидкости уровень лактоферрина и IL-8 выявлено их увеличение как при первом, так и при повторном обследовании по сравнению с контрольной группой

независимо от схемы проводимой терапии (рис. 1 и 2).

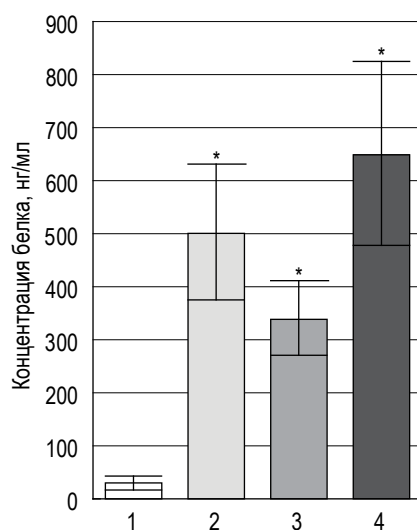
Клинически на момент поступления в стационар на глазах всех пострадавших имелись признаки максимально выраженного воспалительного процесса. На фоне проводимой стандартной терапии (1 группа) гладкое течение травматического процесса наблюдалось на 8 глазах (72,7%); осложненный характер течения имел место на 3 глазах (27,3%): посттравматический увеит развился на 2 глазах, эндофтальмит — на одном. При выписке из стационара в среднем на 15 день лечения признаки воспалительного процесса отсутствовали (зн. кл. эф. 5) на 3 глазах, значительное их уменьшение (зн. кл. эф. 4) отмечалось на 5, сохранение (зн. кл. эф. 3 и 2) — на 3 глазах.



**Рисунок 1.** Изменение концентрации лактоферрина в слезе пострадавших с проникающим ранением глаза

**Примечание.** По оси абсцисс: 1 – контрольная группа, 2 – первичное обследование пострадавших, 3 – повторное обследование пациентов 1-й группы, 4 – повторное обследование пациентов 2-й группы.

\* –  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой по непарному t-критерию Стьюдента.



**Рисунок 2.** Изменение концентрации IL-8 в слезе пострадавших с проникающим ранением глаза

**Примечание.** Все обозначения те же, что и на рис. 1.

При проведении у пострадавших комплексной терапии, включающей миелопид (2-я группа), выявлено полное прекращение воспалительного процесса (зн. кл. эф. 5) на 5 глазах, значительное его уменьшение (зн. кл. эф. 4) — на 8. Таким образом, у всех пациентов этой группы, несмотря на тяжесть травмы, наблюдалось гладкое течение травматического процесса.

## Обсуждение

Механизмы иммунной привилегированности глаза обеспечиваются как на локальном, так и на системном уровнях и направлены на запрет развития воспалительного ответа для сохранения прозрачности оптических сред этого органа [19, 20]. Поэтому главная задача терапии при нарушении этих механизмов в условиях повреждения органа зрения — направленная регуляция травматического воспаления с уменьшением выраженности явлений вторичного повреждения и оптимизацией регенерации. Одним из подходов, на наш взгляд, является включение в комплексную терапию пациентов с ПРГ иммуномодуляторов, в частности миелопида [5, 6, 12, 13, 14, 15, 16]. Наши данные о клинической эффективности миелопида подтверждаются исследованиями других авторов [1, 4]. Показано, что включение миелопида в комплексное лечение больных с травматическим воспалением глаза способствует более быстрому купированию воспалительного процесса, повышению числа благоприятных клинических исходов, снижению развития посттравматических субатрофий глазного яблока.

Как установлено в настоящей работе, в ранний травматический период отмечается повышение уровня маркеров воспаления: лактоферрина и С-реактивного белка, а также провоспалительных цитокинов: IL-1 $\beta$ , IL-8 по сравнению с контролем. Помимо этого выявлено повышение уровня С5 компонента комплемента, что, по-видимому, также как и увеличение концентрации IL-1 $\beta$  и IL-8, отражает развитие воспалительного ответа и активацию его синтеза в клетках моноцитарно-макрофагального ряда. Повышение продукции основного протеина острой фазы воспаления С-реактивного белка, вероятно, связано с увеличением его синтеза в печени под действием провоспалительных цитокинов, в частности IL-1. Параллельное нарастание уровня основного представителя СХС-хемокинов IL-8, обладающего мощной хемотаксической активностью по отношению прежде всего к нейтрофилам, и лактоферрина, участвующего в кислородонезависимой микробицидности этих клеток [21], также может отражать активацию гранулоцитов при повреждении.

По сравнению с эффектом применения стероидных и нестероидных противовоспалитель-

ных средств, входящих в стандартную терапию при ПРГ, включение в схему лечения миелопида приводит к усилению противовоспалительного эффекта терапии, проявляющегося снижением уровней лактоферрина и С-реактивного белка, уменьшением концентрации IL-1 $\beta$  и активности С5 компонента комплемента. По данным наших предшествующих исследований, морфологически это проявляется в снижении количества клеток воспалительного инфильтрата, увеличении количества фибробластов и плотности коллагеновых и эластических волокон в зоне формирующегося рубца в экспериментальной модели ПРГ, что, помимо непосредственно противовоспалительного действия, отражает положительное влияние препарата и на процессы регенерации [3, 5]. В исследованиях *in vitro* внесение миелопептидов МП-1, МП-3, МП-5 и МП-6 в культуры мононуклеаров периферической крови вызывает снижение уровня провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$ , а под действием МП-5 — и TNF $\alpha$  [8]. Пролиферативный ответ лимфоцитов в культурах с фитогемагглютинином (ФГА) снижается при внесении в них миелопептидов МП-1, МП-3 и МП-6 [7]. При включении миелопида в комплексное лечение пострадавших с ПРГ в отличие от пациентов, получавших только стандартную терапию, сохраняется снижение пролиферативного ответа лимфоцитов, индуцированного ФГА [17]. В экспериментальной модели ПРГ введение миелопида не отменяет супрессивные эффекты стандартной терапии и травмы на реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), но восстанавливает сниженный уровень антителообразования к гетерологичному антигену [6]. Отсутствие стимулирующего действия миелопида на развитие ГЗТ не является недостатком препарата. Ведущую роль в иммунопатологии глаза играют преимущественно реакции Th1-типа, приводящие при возникновении симпатической офтальмии к развитию гранулематозного воспаления в тканях неповрежденного глаза [2].

Таким образом, результаты проведенной работы указывают на более благоприятное клиническое течение травматического процесса у пациентов с ПРГ при включении в комплексную терапию миелопида. В сравнении с эффектом стандартной терапии комбинированное лечение иллюстрирует более выраженное противовоспалительное действие — снижение уровней маркеров острой фазы (С-реактивного белка и лактоферрина), IL-1 $\beta$  и активности С5-компонента комплемента.

Работа поддержана грантами РФФИ 08-04-00424-а и 08-04-00517-а, Программы Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология» и Интеграционного проекта УрО РАН совместно с СО РАН.

## Список литературы

1. Архипова Л.Т., Волик Е.И., Терехова Т.В. Иммунокоррекция при проникающих ранениях глаз // Актуальные вопр. офтальмол. — М., 1996. — С. 87-89.
2. Архипова Л.Т. Симпатическая офтальмия (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение, профилактика) — М.-Тверь: ООО «Издательство Триада», 2006. — 248 с.
3. Беркасова Н.Л., Гаврилова Т.В., Черешнева М.В., Медведева С.Ю., Крохина Н.Б., Шилов Ю.И., Черешнев В.А. Влияние терапии миелопептидами на репаративные процессы в ранние сроки проникающего ранения глаза // Вестн. Уральской медицинской академической науки. — 2007. — № 4. — С. 34-37.
4. Волик Е.И., Архипова Л.Т. Характеристика микробицидных систем нейтрофильных гранулоцитов периферической крови больных с проникающими ранениями глаз при различном характере течения посттравматического периода // Актуальные пробл. клинической офтальмол.: Тез. докл. регион. науч.-практ. конф. Урала, 3-4 июня 1999. — Челябинск, 1999. — С. 44-47.
5. Гаврилова Т.В., Беркасова Н.Л., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Медведева С.Ю. Миелопептиды в иммунокоррекции проникающих ранений глаза // Вестн. Уральской медицинской академической науки. — 2005. — № 1. — С. 4-10.
6. Гаврилова Т.В., Беркасова Н.Л., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Черешнев В.А. Миелопептиды в коррекции стрессорных и травматических изменений иммунного ответа на гетерологичный тимусзависимый антиген при проникающем ранении глаза крыс // Докл. Академии наук. — 2007. — Т. 412, № 5. — С. 697-699.
7. Гаврилова Т.В., Гейн С.В., Погудина Т.А., Черешнев В.А. Механизм влияния миелопептидов на пролиферативный ответ лимфоцитов *in vitro* // Бюлл. эксперимент. биол. и мед. — 2005. — Т. 140, № 7. — С. 85-87.
8. Гейн С.В., Гаврилова Т.В., Черешнев В.А. Роль миелопептидов в регуляции LPS-индуцированной продукции IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  мононуклеарами периферической крови // Мед. иммунология. — 2007 — Т. 9, № 2-3. — С. 129-130.
9. Гундорова Р.А. Повреждения органа зрения. Вопросы, требующие дальнейших разработок // Вестн. офтальмологии. — 2006. — № 1. — С. 24-26.
10. Лебехов П.И. Прободные ранения глаз. — Л.: Медицина, 1974. — 207 с.
11. Слепова О.С. Нарушения в иммунной системе организма при заболеваниях глаз. Основные принципы иммунологических исследований в офтальмологической практике // Вестн. Уральской медицинской академической науки. — 2005. — № 1 — С. 24-30.
12. Черешнева М.В., Шилов Ю.И., Черешнев В.А., Кеворков Н.Н., Шилов С.Ю., Бусырева В.Н. Иммунологические нарушения и их иммунокоррекция при проникающем ранении глаза // Аллергология и иммунология. — 2000. — Т. 1, № 3. — С. 49-60.
13. Черешнева М.В., Шилов Ю.И., Баданина О.Н., Черешнев В.А., Кеворков Н.Н., Пономарева Т.Б., Шилов С.Ю. Иммунокоррекция при ранении глаза. — Екатеринбург: УрО РАН, 2001. — 147 с.
14. Черешнева М.В., Гаврилова Т.В., Шилов Ю.И., Шилов С.Ю., Черешнев В.А., Кеворков Н.Н., Бусырева В.Н. Иммунологические нарушения и их коррекция миелопептидом и тимогеном при ранении глаза // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2002. — № 2. — С. 38-47.
15. Черешнева М.В., Шилов Ю.И., Черешнев В.А., Кеворков Н.Н., Осипенко А.В., Гаврилова Т.В. Иммунокоррекция в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями роговой и сосудистой оболочек глаз. — Екатеринбург: УрО РАН, 2004. — 253 с.
16. Черешнева М.В., Шилов Ю.И., Гаврилова Т.В., Гейн О.Н., Гейн С.В., Черешнев В.А. Иммунокоррекция травматических и стрессорных нарушений функций иммунной системы при проникающем ранении глаза // Вестн. офтальмологии. — 2006. — № 2. — С. 42-46.
17. Чуприна В.В., Денисов В.Е., Шилов Ю.И., Гаврилова Т.В., Черешнева М.В. Изменение пролиферативного ответа лимфоцитов в культурах с фитогемагглютинином у пострадавших с проникающим ранением глаза // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2006. — № 3 (1). — С. 273-275.
18. Южаков А.М., Гундорова Р.А., Нероев В.В., Степанов А.В. Внутриглазная раневая инфекция. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. — 240 с.
19. Novak N., Siepmann K., Zierhut M., Bieber T. The good, the bad and the ugly — APCs of the eye // Trends Immunol. — 2003. — Vol. 24, N 11. — P. 570-574.
20. Streilein J.W. Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature // Nature Rev. Immunol. — 2003. — Vol. 3, N 11. — P. 879-889.
21. Zarembek K.A., Sugui J.A., Chang Y.C., Kwon-Chung K.J., Gallin J.I. Human polymorphonuclear leukocytes inhibit *Aspergillus fumigatus* conidial growth by lactoferrin-mediated iron depletion // J. Immunol. — 2007. — Vol. 178, N 10. — P. 6367-6373.

поступила в редакцию 28.02.2008  
принята к печати 17.03.2008